

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Воробьев Антон Сергеевич

**Исследование эффективности и безопасности симультанной
радиочастотной абляции левого предсердия и денервации
почечных артерий у пациентов с пароксизмальной формой
фибрилляции предсердий и артериальной гипертонией**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
доцент А.В. Свешников

Москва 2018

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Методы хирургической модуляции автономной нервной системы и возможности их применения у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	13
1.1.1. Абляция ганглионарных сплетений.....	13
1.2.2. Левосторонняя сердечная симпатическая денервация	14
1.2.3. Стимуляция спинного мозга.....	16
1.2.4. Стимуляция блуждающего нерва.....	17
1.2.5. Стимуляция каротидного синуса	19
1.2.6. Денервация почечных артерий.....	20
1.2. Обоснование дизайна и основных критериев включения в исследование	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Организация исследования и исходные характеристики пациентов	36
2.2. Статистический анализ	44
2.3. Описание вмешательства.....	45
ГЛАВА 3. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	49
3.1. Интраоперационные данные	49
3.1.1. Анатомические особенности левого предсердия и легочных вен у пациентов, принявших участие в исследовании.....	49
3.1.2. Предсердные нарушения сердечного ритма, документированные интраоперационно.....	51
3.1.3. Конечные точки вмешательства.....	54
3.1.4. Денервация почечных артерий.....	55

3.1.5. Временные характеристики вмешательства	57
3.2. Эффективность вмешательства	57
3.2.1. Раннее рецидивирование фибрилляции предсердий.....	57
3.2.2. Рецидивирование фибрилляции предсердий через 3 и более месяцев после перенесенного вмешательства	58
3.2.3. Предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий после перенесенного вмешательства	60
3.3. Безопасность вмешательства	63
3.3.1. Кумулятивная частота осложнений вмешательства	63
3.3.1. Вопросы, связанные с безопасностью денервации почечных артерий	64
ГЛАВА 4. ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ (ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ)..	
4.1. Изменения артериального давления после перенесенного вмешательства	65
4.2. Изменения качества жизни после перенесенного вмешательства.....	69
4.2.1. Качество жизни по данным опросника SF-36 среди всех пациентов, включенных в исследование	69
4.2.2. Изменения качества жизни по данным опросника SF-36 после перенесенного вмешательства среди всех пациентов, включенных в исследование.....	72
4.2.3. Изменения качества жизни после перенесенного вмешательства в зависимости от рецидивирования фибрилляции предсердий и других предсердных тахикардий	73
4.2.4. Изменения качества жизни после перенесенного вмешательства в группе изучаемого вмешательства и группе контроля	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86

Список литературы	87
-------------------------	----

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DENER-HTN – Renal DENERvation for HyperTeNsion

SF-36 – Short Form-36

АНС – автономная нервная система

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БН – блуждающий нерв

ГС – ганглионарное сплетение

ГТФ – гуанозинтрифосфат

ДПА – денервация почечных артерий

ИЛВ – изоляция легочных вен

КЖ – качество жизни

ЛВ – легочная вена

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛССД – левосторонняя сердечная симпатическая денервация

НВ – нервные волокна

НУО – нарушения углеводного обмена

ПА – почечная артерия

РЧ – радиочастотный

РЧА – радиочастотная катетерная абляция

СБН – стимуляция блуждающего нерва

СД – сахарный диабет

СКС – стимуляция каротидного синуса

ССМ – стимуляция спинного мозга

СУИQT – синдром удлиненного интервала QT

ТП – трепетание предсердий

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФП – фибрилляция предсердий

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, которое встречается в общей популяции с частотой 1-2%.^{1,2} Помимо снижения качества жизни (КЖ) и необходимости частых госпитализаций, ФП сопряжена с увеличением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), сердечно-сосудистой и общей смертности.³ Несмотря на продемонстрированную в ранних исследованиях эквивалентность стратегий контроля синусового ритма и частоты желудочковых сокращений, данные работы обладали рядом ограничений, среди которых следует отметить пожилой возраст испытуемых, отсутствие полноценного анализа эффективности антиаритмических средств, низкий процент назначения антикоагулянтных препаратов и невозможность использования катетерных методов лечения ФП.⁴ Напротив, в настоящее время установлено, что сохранение непароксизмальных форм ФП сопровождается увеличением риска ТЭО, что требует внедрения в клиническую практику методов лечения с благоприятным профилем безопасности, позволяющих удерживать синусовый ритм в течение длительного времени у большинства пациентов.⁵

Радиочастотная катетерная абляция (РЧА) левого предсердия (ЛП) является высокоэффективным малоинвазивным методом лечения ФП, который препятствует рецидивированию данной аритмии, вплоть до возможности полного излечения отдельных пациентов.⁶ Основопологающей техникой РЧА при ФП является изоляция легочных вен (ИЛВ), предложенная группой *M.Haissaguerre* в 2000 году.⁷ По данным крупных рандомизированных исследований эффективность ИЛВ у пациентов с ФП составляет 60-80% при продолжительности наблюдения 12 месяцев и в значительной степени зависит от формы аритмии, а также ряда других

факторов.⁶ В связи с этим представляют интерес как совершенствование используемых в настоящее время техник и технологий вмешательства, так и внедрение методов лечения, позволяющих минимизировать вероятность рецидивирования ФП.

В патогенезе ФП важную роль играет сложное взаимодействие между симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы (АНС), изменения активности которых, способствуют инициации и поддержанию аритмии.⁸ Денервация почечных артерий (ДПА) является новым методом интервенционной ангиологии, исходно разработанным для лечения пациентов с резистентной артериальной гипертонией (АГ).^{9,10,11} В ранних работах помимо снижения артериального давления (АД) продемонстрированы комплексные эффекты ДПА (антиаритмический эффект, обратное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), коррекция нарушений углеводного обмена), обусловленные модуляцией системной симпатической активности.^{12,13} Полученные результаты послужили поводом для организации исследований, направленных на оценку эффективности ДПА в различных клинических ситуациях. На данный момент в публикациях отечественных и зарубежных авторов продемонстрировано снижение вероятности рецидивирования предсердных тахиаритмий при одновременном выполнении ИЛВ и ДПА у пациентов с ФП и резистентной АГ.¹⁴ Однако в настоящее время остаются открытыми вопросы о возможностях применения ДПА у отдельных категорий больных с ФП (в том числе при отсутствии состояний, сопровождающихся симпатической активацией), безопасности и предикторах эффективности процедуры, что свидетельствует о необходимости детального изучения данной проблематики.

В совокупности представленные выше факторы определяют актуальность нашей работы.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность симультанной радиочастотной катетерной абляции левого предсердия и денервации почечных артерий, выделить предикторы эффективности вмешательства у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертонией.

Задачи исследования.

1. Оценить клинически значимые интраоперационные характеристики радиочастотной катетерной абляции в сочетании с денервацией почечных артерий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертонией (анатомические особенности левого предсердия и легочных вен, временные параметры, индуцируемость предсердных тахиаритмий, эффективность изоляции легочных вен).
2. Изучить влияние денервации почечных артерий на эффективность радиочастотной катетерной абляции левого предсердия у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертонией при продолжительности наблюдения в течение 12 месяцев. Идентифицировать предикторы эффективности вмешательства.
3. Определить интраоперационную безопасность радиочастотной катетерной абляции левого предсердия в сочетании с денервацией почечных и частоту развития осложнений через 12 месяцев наблюдения.
4. Оценить эффект денервации почечных артерий в отношении контроля артериального давления у пациентов с нерезистентной артериальной гипертонией

5. Изучить влияние клинико-демографических показателей, выбранной стратегии хирургического лечения и рецидивирования предсердных тахиаритмий после вмешательства на качество жизни у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертонией.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и нерезистентной АГ ДПА в сочетании с ИЛВ не оказывала влияния на частоту рецидивирования предсердных тахиаритмий при продолжительности наблюдения в течение 12 месяцев. В группе ДПА отмечалась тенденция к более позднему рецидивированию ФП в первые три месяца после вмешательства. У пациентов, перенесших ДПА, было зарегистрировано достоверно меньшее количество эпизодов ФП продолжительностью более одного часа. В качестве предикторов эффективности процедуры были установлены наличие типичного трепетания предсердий (ТП) и диаметр левой верхней легочной вены (ЛВ).

2. Для ДПА характерна низкая частота осложнений в раннем послеоперационном периоде. При наблюдении в течение 12 месяцев не продемонстрировано клинически значимых негативных эффектов, связанных с вмешательством.

3. В группе ИЛВ в сочетании с ДПА в отличие от группы ИЛВ в виде монопроцедуры наблюдалось статистически значимое динамическое снижение систолического и диастолического АД. Достоверные межгрупповые различия через 12 месяцев после вмешательства были получены только для диастолического АД.

4. У пациентов с ФП отмечались слабые и средние обратные корреляции между отдельными параметрами оценки КЖ по данным опросника SF-36 и рядом клинических характеристик (длительность АГ и ФП, количество антиаритмических и антигипертензивных средств). После РЧА ЛП отмечалось выраженное, статистически значимое улучшение КЖ по всем параметрам опросника SF-36 за исключением шкалы интенсивности боли. У пациентов с документированными рецидивами ФП после вмешательства было выявлено только улучшение показателя социального функционирования.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации и в мире изучены эффективность и безопасность ДПА у пациентов с пароксизмальной формой ФП и нерезистентной АГ без клинически значимых сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний.

В отличие от других работ, посвященных данной проблеме, у всех прооперированных пациентов для регистрации аритмических событий использовались имплантируемые кардиомониторы, что позволило получить наиболее точные данные, касающиеся истинной частоты рецидивирования предсердных тахиаритмий.

Впервые продемонстрирована вероятная роль ДПА в качестве метода профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий и эпизодов ФП продолжительностью менее 1 часа.

У пациентов с пароксизмальной формой ФП и нерезистентной АГ, перенесших ДПА, впервые выявлены предикторы рецидивирования предсердных аритмий (типичное ТП и диаметр левой верхней ЛВ).

Продемонстрирован умеренный антигипертензивный эффект ДПА в отношении диастолического АД у пациентов с нерезистентной АГ.

Впервые проведена детальная оценка КЖ у пациентов с ФП и нерезистентной АГ, перенесших ДПА.

Практическая значимость

Полученные в исследовании результаты не позволяют рекомендовать проведение ДПА у пациентов с пароксизмальной формой ФП и нерезистентной АГ с целью снижения частоты рецидивирования предсердных тахиаритмий и увеличения КЖ в условиях повседневной клинической практики. Однако у отдельных категорий больных ДПА может использоваться с целью контроля АД и как возможное средство профилактики ТЭО.

Выявленные предикторы рецидивирования предсердных тахиаритмий потенциально могут способствовать оптимизации отбора больных для проведения РЧА ЛП.

Продемонстрированная связь между количеством антигипертензивных препаратов и КЖ свидетельствует о необходимости рационального подхода к лечению АГ и при возможности минимизации количества используемых медикаментозных средств.

Корреляция между длительностью анамнеза ФП, количеством ранее используемых антиаритмических препаратов и отдельными параметрами КЖ дает возможность косвенно оценить эффективность лечения ФП до проведения РЧА ЛП. Полученные результаты позволяют сделать заключение о необходимости максимально раннего интервенционного лечения ФП в соответствии с международными рекомендациями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Методы хирургической модуляции автономной нервной системы и возможности их применения у пациентов с фибрилляцией предсердий

В настоящее время для лечения нарушений сердечного ритма предложены следующие методы модуляции автономной нервной системы, находящиеся на различных этапах клинических и доклинических исследований: абляция ганглионарных сплетений, левосторонняя сердечная симпатическая денервация, стимуляция спинного мозга, стимуляция блуждающего нерва, стимуляция каротидного синуса и денервация почечных артерий.

1.1.1. Абляция ганглионарных сплетений

Несмотря на низкую эффективность в качестве самостоятельной процедуры, абляция ганглионарных сплетений (ГС) в дополнение к ИЛВ способствует снижению количества рецидивов ФП после вмешательства.^{15,16} Так, по данным одного исследования у пациентов с пароксизмальной формой ФП после комбинированной процедуры, включающей ИЛВ и абляцию ГС, ФП отсутствовала в 74% случаев при продолжительности наблюдения в течение 2 лет. При этом в группах абляции ГС и ИЛВ в виде монопроцедур рецидивы ФП отмечались у 56% и 48% больных, соответственно.¹⁵

В отличие от стандартной РЧА ЛП, при которой не всегда возможно проникновение радиочастотной (РЧ) энергии в область эпикардальных ГС, торакоскопические операции позволяют добиться удовлетворительной визуализации и селективного разрушения ГС, что, по крайней мере, теоретически способствует увеличению эффективности процедуры.^{17,18} Следует отметить, что вне зависимости от хирургического доступа возможно частичное восстановление функции ГС, ограничивающее долгосрочный эффект вмешательства.^{19,20} Данный феномен обусловлен эфферентной реиннервацией или ремоделированием нервной ткани, которые могут

способствовать увеличению чувствительности предсердий к импульсам АНС.^{21,22}

Вопросы о безопасности абляции ГС, в том числе возможном проаритмогенном эффекте процедуры, остаются недостаточно изученными. Так, в экспериментальной модели *He* и соавторов после абляции предсердных ГС у собак наблюдалось увеличение количества эпизодов фибрилляции желудочков при острой ишемии миокарда.²³ Полученные результаты могут быть обусловлены снижением активности парасимпатического отдела АНС после вмешательства. В другом исследовании стимуляция ГС у собак способствовала снижению частоты желудочковых нарушений ритма сердца, что вероятно связано с активацией парасимпатического отдела АНС и снижением симпатической активности.²⁴

Представляют интерес потенциальные возможности абляции желудочковых ГС, которая в настоящее время не изучалась в каких-либо экспериментальных и клинических работах.

1.2.2. Левосторонняя сердечная симпатическая денервация

Изменение автономного тонуса при левосторонней сердечной симпатической денервации (ЛССД) сопровождается снижением бремени желудочковых аритмий.²⁵ По данным отдельных исследований на фоне применения вмешательств, направленных на снижение симпатической активности (терапия бета-блокаторами и/или ЛССД), наблюдалось увеличение выживаемости пациентов с электрическим штормом после перенесенного инфаркта миокарда.²⁶ ЛССД может использоваться при ведении пациентов с наследственными аритмогенными синдромами, у которых сохраняются эпизоды желудочковых аритмий на фоне адекватной медикаментозной терапии (синдром удлиненного интервала QT [СУИQT], катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия).^{27,28}

ЛССД является высокоэффективной процедурой у пациентов с СУИQT первого и третьего типов.^{28,29,30} Так, в исследованиях у пациентов с СУИQT при непереносимости бета-блокаторов после ЛССД не было зарегистрировано сердечно-сосудистых событий в течение предустановленного периода наблюдения²⁹. У отдельных категорий больных с СУИQT (бессимптомные пациенты с низким риском аритмогенных событий) возможно рассмотрение вопроса о профилактическом выполнении ЛССД в качестве альтернативы пожизненной медикаментозной терапии. В недавно опубликованном многоцентровом исследовании у пациентов с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией после ЛССД наблюдалось достоверное снижение количества симптомных эпизодов желудочковых аритмий (симптомные эпизоды желудочковых аритмий в 100% случаях до вмешательства и в 32% случаев после вмешательства ($p < 0,001$)) и ежегодного количества аритмических событий на одного больного (с 3,4 до 0,5 события на одного пациента ($p < 0,001$)).²⁷

В большинстве недавно опубликованных работ сообщается о небольшой частоте осложнений процедуры. Описаны случаи индукции рефрактерных желудочковых аритмий в раннем послеоперационном периоде, пневмоторакса, транзиторного синдрома Горнера, односторонних гиперемии лица и гипергидроза.^{29,30,31,32,33,34,35} **Ошибка! Закладка не определена.**

В настоящее время не опубликовано клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность ЛССД при лечении ФП. В одной экспериментальной модели у шести собак с аритмогенной кардиомиопатией двухсторонняя абляция паравертебральных симпатических ганглиев на уровнях T₂-T₄ способствовала снижению бремени предсердных аритмий по сравнению с контрольной группой.³⁶

1.2.3. Стимуляция спинного мозга

В течение длительного времени стимуляция спинного мозга (ССМ) использовалась в качестве метода лечения эпилепсии, хронической боли и стенокардии, резистентной к медикаментозному лечению.³⁷ Механизмы реализации эффектов ССМ при ишемической болезни сердца требуют дальнейшего изучения. По данным экспериментальных исследований ССМ модулирует активность преганглионарных симпатических волокон. При ишемии миокарда ССМ уменьшает распространение электрических импульсов по афферентным нервным волокнам (НВ), идущим от сердца, и стабилизирует активность внутренней АНС сердца.^{38,39,40,41}

ССМ обладает антиаритмическим действием. Так, при ССМ на уровне Th₁-Th₂ наблюдаются уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время синусового ритма и увеличение интервала АН. Поскольку действие ССМ на данном уровне практически полностью нивелируется при ваготомии, предполагается, что эффект ССМ реализуется за счет увеличения активности блуждающего нерва (БН).⁴² По данным недавно опубликованного исследования *Bernstein* и соавторов в экспериментальной модели ФП, индуцированной посредством частой предсердной стимуляции, ССМ на уровне Th₁- Th₅ до начала стимуляции способствовала увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода в обоих предсердиях и снижению вероятности индукции ФП.⁴³ Аналогичным образом в экспериментальной работе *Cardinal* и соавторов при ССМ было продемонстрировано уменьшение количества эпизодов тахи- и брадиаритмий, вызванных активацией внутренней АНС сердца.⁴⁴ Полученные результаты вероятно связаны со снижением тонуса симпатического отдела АНС в предсердиях. Таким образом, ССМ способствует снижению бремени ФП и является гипотетически возможным методом лечения пациентов с ФП.

Безопасность ССМ изучалась в клинических исследованиях у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Несмотря на отсутствие крупных исследований, в большинстве работ продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности процедуры. Наиболее распространенными осложнениями вмешательства являлись инфекции, ассоциированные с устройством, и дислокация стимулирующего электрода.³⁷ Несмотря на теоретические предположения о возможности несвоевременной диагностики острых коронарных синдромов на фоне ССМ за счет уменьшения выраженности клинической картины, данная гипотеза не была подтверждена в клинических исследованиях.⁴⁵ С учетом имеющейся доказательной базы в настоящее время представляется маловероятным, что ССМ, используемая с целью лечения хронической сердечной недостаточности или нарушений сердечного ритма, может скрыть выраженную боль, обусловленную ишемией миокарда ЛЖ. Дополнительная информация о безопасности процедуры будет получена в ходе клинических исследований, в которые в настоящее время осуществляется набор пациентов.

1.2.4. Стимуляция блуждающего нерва

Стимуляция шейного вагосимпатического ствола препятствует проаритмогенной симпатической активации в острую фазу инфаркта миокарда.^{46,47} Так, в экспериментальной модели инфаркта миокарда высокоинтенсивная стимуляция блуждающего нерва (СБН), сопровождающаяся снижением ЧСС до 60/мин, способствовала уменьшению частоты спонтанного возникновения фибрилляции желудочков до 29% (60% – в группе низкоинтенсивной СБН [ЧСС 100/мин], 90% – в группе контроля [180/мин]).⁴⁶ Идентичные результаты были получены при СБН на фоне асинхронной правожелудочковой стимуляции с ЧСС 180/мин, что свидетельствует о сложных механизмах протективного действия СБН, которые включают не только отрицательный хронотропный эффект. В другом экспериментальном исследовании на фоне острой ишемии миокарда

у собак с ранее перенесенным инфарктом миокарда СБН также снижала вероятность возникновения фибрилляции желудочков с 92% до 10%.⁴⁷

В экспериментальных моделях СБН способствовала возникновению предсердных тахикардий.⁴⁸ Предполагается, что данный эффект обусловлен гиперполяризацией отдельных групп предсердных кардиомиоцитов, которые образуют функциональные препятствия для распространения электрических импульсов и, как следствие, способствуют формированию условий для возникновения тахикардий с механизмом ри-ентри. Кроме того, отрицательное хронотропное действие СБН наряду с однонаправленным блоком проведения в латентных водителях ритма (препятствующим их деактивации на фоне синусового ритма) может сопровождаться увеличением эктопической активности. Напротив, в животной модели ФП при СБН с интенсивностью, не оказывающей влияния на ЧСС, наблюдалось уменьшение плотности симпатических нервов в звездчатом ганглии с последующим уменьшением вероятности индукции и количества эпизодов ФП.⁴⁹ В другой экспериментальной работе с использованием частой предсердной стимуляции в течение 6 часов у собак СБН препятствовала электрическому ремоделированию предсердий. Кроме того, на фоне СБН отмечались меньшая продолжительность и большая длительность предсердного цикла ФП.⁵⁰

СБН с использованием специальных устройств не изучалась в рамках клинических исследований у пациентов с нарушениями сердечного ритма. В настоящее время метод используется исключительно у больных с эпилепсией и депрессивными расстройствами.

Представляют интерес возможности применения модификации СБН – стимуляции козелка уха (трагусной стимуляции; ТС), через который проходит ушная ветвь БН. В базовом исследовании на шести здоровых добровольцах при ТС были зарегистрированы так называемые вагусные потенциалы, соответствующие активности ядер БН, расположенных в стволе

головного мозга.⁵¹ В последующих экспериментальных работах ТС обладала антиаритмическим действием, аналогичным таковому при СБН.⁵² В недавно опубликованном небольшом клиническом исследовании 40 пациентов с пароксизмальной формой ФП и показаниями к РЧА ЛП были случайным образом распределены в две группы в отношении 1:1. В обеих группах выполнялась ИЛВ, в группе изучаемого вмешательства – ТС.⁵³ По сравнению с группой контроля на фоне ТС отмечалось уменьшение продолжительности и увеличение длительности предсердного цикла ФП, индуцированной предсердной стимуляцией. Кроме того, были зарегистрированы увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий и снижение активности провоспалительных цитокинов. Представленные результаты требуют дальнейшего изучения в условиях более крупных исследований, в том числе у амбулаторных пациентов.

1.2.5. Стимуляция каротидного синуса

В настоящее время не опубликовано крупных клинических исследований, в которых изучалась электрическая стимуляция каротидного синуса (СКС) у пациентов с предсердными и желудочковыми аритмиями.⁵⁴ Следует отметить, что последние достижения в области СБН, обладающей сходным эффектом, делают маловероятным внедрение СКС в клиническую практику, поскольку данная процедура потенциально является технически более сложной.

Высокоамплитудная СКС может способствовать возникновению предсердных аритмий. Так, СКС способствовала укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и облегчению индукции ФП у свиней.⁵⁵ Низкоамплитудная СКС модулирует автономную активность (увеличение эффективного рефрактерного периода в предсердиях и уменьшение вероятности индукции ФП при частой асинхронной стимуляции) и не обладает представленным выше эффектом.⁵⁶ Например, низкоамплитудная СКС сопровождалась увеличением эффективного рефрактерного периода и

снижением частоты желудочковых аритмий в экспериментальной модели инфаркта миокарда.⁵⁷

1.2.6. Денервация почечных артерий

Определение и статус процедуры. ДПА является минимально инвазивной катетерной процедурой, при которой осуществляется разрушение/повреждение почечных симпатических НВ за счет различных источников энергии (радиочастотный ток и ультразвук).⁵⁸ В настоящее время в странах Европы зарегистрировано семь устройств для проведения ДПА.

Краткая история вопроса. Значение почечных симпатических НВ в регуляции водного баланса было впервые описано *Bernard* в 1859 году.⁵⁹ В его экспериментах было обнаружено изменение выраженности диуреза на фоне стимуляции и рассечения чревного нерва. Более чем через 100 лет спустя другим выдающимся физиологом *Guyton* была установлена связь между почечным кровотоком, степенью натрийуреза и системным АД.^{60,61} В дальнейшем анатомия и физиология почечных симпатических нервов активно изучалась во второй половине двадцатого века. Проведение интервенционных процедур ДПА у человека в конце двухтысячных годов способствовало возобновлению интереса к данной теме.

Анатомические особенности почечной симпатической иннервации. Почечная симпатическая иннервация представлена эфферентными и афферентными симпатическими НВ.^{62,63} Эфферентные симпатические НВ следуют из ствола головного мозга (ростральные вентролатеральные отделы продолговатого мозга, ядра шва продолговатого мозга, паравентрикулярные гипоталамические ядра) через спинной мозг, соединяясь с нейронами пре- и паравертебральных симпатических ганглиев, аксоны которых идут вдоль ПА и входят в ворота почки, разветвляясь по ходу кровеносных сосудов (преимущественно в области коркового вещества).⁶² Афферентные симпатические нервы идут в противоположном направлении и передают

сигналы в спинномозговые ганглии, и далее – в сердечно-сосудистые центры центральной нервной системы.⁶³

С клинической точки зрения наиболее важными аспектами анатомии почечных нервов при проведении ДПА являются расстояние между НВ и просветом почечной артерии (ПА), а также распределение симпатических НВ в проксимальных и дистальных отделах ПА.⁶⁴ По данным ранних исследований с проведением аутопсии практически все симпатические НВ расположены на расстоянии 0,5-2,5 мм от просвета ПА (90% в пределах 2 мм от просвета ПА), что теоретически позволяет выполнить эффективное повреждение НВ посредством РЧА.⁶⁵ В двух недавно опубликованных исследованиях были получены противоположные результаты.^{66,67} Так, в одном исследовании только 40% НВ проходили на расстоянии 2 мм от просвета ПА, 30% НВ – в пределах 4-9 мм от просвета ПА.⁶⁶ В другой работе расстояние НВ от просвета ПА различалось в отдельных сегментах ПА (75% НВ на расстоянии 3,4 мм в дистальных и 9 мм в проксимальных сегментах ПА).⁶⁷

По данным недавно опубликованного экспериментального исследования продемонстрирована связь между глубиной РЧ-повреждения ПА, характеристиками дистального окончания абляционного катетера и эффективностью воздействия (снижение концентрации норадреналина в почечной ткани на 81,3%, 59,7% и 38,1% при использовании электродов 16 мм [глубина повреждения 10 мм], 4 мм и 2 мм, соответственно).⁶⁸ В другой работе для снижения активности норадреналина в почечной ткани на 90% требовалось разрушение не менее 75% симпатических НВ.⁶⁹

Полученные данные свидетельствуют о потенциально низкой эффективности ДПА (особенно в проксимальных отделах ПА) при использовании современных технологий катетерной абляции. Гипотетически с учетом представленных выше результатов при проведении ДПА необходима множественная циркулярная РЧА в дистальных отделах ПА с

применением более высокой мощности воздействия на всем протяжении ПА. Потенциально данная стратегия сопряжена с риском повреждения эндотелия и требует применения альтернативных источников энергии. Для определения наиболее эффективного и безопасного вмешательства, позволяющего разрушить большинство симпатических НВ, необходимы дополнительные исследования.

Физиологические особенности почечной симпатической иннервации.

При раздражении механо- и хеморецепторов почки генерируются электрические импульсы, которые по афферентным НВ следуют в центральную нервную систему.^{72,70} В свою очередь из симпатических центров ствола головного мозга осуществляется передача информации по эфферентным НВ (центральная симпатическая активация). На уровне почки симпатическая активация сопровождается уменьшением диаметра ПА, увеличением секреции ренина и обратного всасывания натрия.^{63^{71,72}} Представленные эффекты способствуют умеренному снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации.

У 50% пациентов с эссенциальной АГ продемонстрировано значительное увеличение выброса норадреналина в почечной ткани, что позволяет говорить о важной роли почечных НВ в центральной симпатической активации и патогенезе АГ.^{73,74,75} Представленные данные были воспроизводимы для всех категорий больных. О значении почечных нервов в патогенезе АГ также свидетельствуют данные отдельных клинических исследований, в которых наблюдалось значительное снижение симпатической активности после двухсторонней нефрэктомии и ДПА.^{9,10,11}

Эффективность и безопасность денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. В соответствии с действующим определением резистентной называют АГ, при которой сохраняются субоптимальные значения АД, несмотря на использование трех и более лекарственных препаратов, одним из которых является диуретик.¹²

В настоящее время распространенность резистентной АГ изучена недостаточно.⁷⁶ По данным различных исследований неконтролируемое течение встречается у 4-13% пациентов с АГ. Резистентная АГ требует дополнительных диагностических мероприятий, сопряженных со значительными финансовыми затратами; приема значительного количества антигипертензивных средств (2,5-5,3 препарата/сутки) и сопровождается увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Представленные данные свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости поиска новых методов лечения резистентной АГ, одним из которых является ДПА.

ДПА впервые изучалась в неконтролируемом исследовании *SYMPPLICITY HTN-1* у 45 пациентов с резистентной АГ.⁷⁷ При продолжительности наблюдения в течение 1 года наблюдалось постепенное снижение АД на 27/17 мм рт. ст. при удовлетворительном профиле безопасности процедуры. Полученные результаты представляли интерес и послужили поводом для организации более крупных исследований.⁷⁸

В первом рандомизированном исследовании ДПА (*SYMPPLICITY HTN-2*), опубликованном в 2010 году, были получены аналогичные результаты у 106 пациентов с резистентной АГ (среднее снижение АД на 32/12 мм рт. ст. при удовлетворительной безопасности процедуры).⁷⁹ Результаты *SYMPPLICITY HTN-2* стимулировали интерес к проведению ДПА не только у пациентов с резистентной АГ, но и другими состояниями, сопровождающимися адренергической активацией.¹³ Среди ограничений исследования в первую очередь следует отметить отсутствие ослепления, не позволяющее исключить плацебо-эффект. Кроме того, в контрольной группе не было продемонстрировано значимого снижения АД, что является косвенным свидетельством систематической ошибки в организации данного протокола.

Несмотря на ограничения доказательной базы, результаты исследований *SYMPPLICITY* способствовали регистрации устройств для ДПА в странах

центральной и северной Европы, и, как следствие, организации регистров, позволивших оценить эффективность и безопасность метода в условиях повседневной клинической практики.⁸⁰ В 2013 году было впервые проведено исследование многоэлектродной системы для ДПА.⁸¹

Одновременно были начаты клинические исследования ДПА при других патологиях, сопровождающихся активацией симпатического отдела АНС. В опубликованных небольших работах была продемонстрирована эффективность метода в отношении структурных и функциональных изменений сердца у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (АГ, сердечная недостаточность, ФП, желудочковые нарушения ритма сердца). Кроме того, ДПА изучалась при некардиальной патологии (хроническая болезнь почек, синдром обструктивного ночного апноэ, синдром поликистозных яичников, нарушения углеводного обмена (НУО)).^{80,82,83}

Связь между симпатической активацией и гипертрофией миокарда ЛЖ у пациентов с АГ, стимулировала интерес к изучению возможностей метода у данной категории больных.⁸⁴ Так, в нескольких небольших исследованиях после ДПА отмечалось уменьшение массы миокарда ЛЖ, которое нельзя объяснить исключительно нормализацией АД.⁸⁵ В исследовании с участием 66 пациентов с резистентной АГ было продемонстрировано обратное ремоделирование ЛЖ, выраженность которого была сопоставимой в группах больных без снижения АД (снижение АД <10 мм рт. ст.), с умеренным снижением АД (среднее снижение АД 18,6 мм рт. ст.) и выраженным снижением АД (среднее снижение АД 50,4 мм рт. ст.).⁸⁶ В другой работе у 72 пациентов (55 человек – группа ДПА, 17 человек – группа контроля) после проведения ДПА были получены аналогичные результаты при использовании магнитно-резонансной томографии с целью оценки массы миокарда ЛЖ.⁸⁷ Интерпретируя полученные данные можно провести аналогию между ДПА и эффектом антигипертензивных препаратов, которые

в различной степени влияют на массу миокарда ЛЖ.^{88,89} Представленные результаты требуют дальнейшего изучения в дополнительных исследованиях.

Опубликованные работы, в которых изучалась ДПА, обладали рядом ограничений. В первую очередь, в большинстве исследований использовался открытый дизайн без использования групп контроля, что способствовало переоценке степени снижения АД.⁹⁰ Кроме того, при организации исследований не учитывались возможные различия между амбулаторными и офисными цифрами АД.⁹¹ Также следует отметить, что в представленных работах отмечалась значительная неоднородность ответа на вмешательство, что в совокупности с (1) отсутствием методов контроля интраоперационной эффективности ДПА, позволяющих оценить степень повреждения почечных нервов, и (2) данных о влиянии ДПА на твердые конечные точки, требовало дальнейшего изучения метода.

В крупном многоцентровом исследовании *SYMPPLICITY HTN-III (Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension)* с плацебо-контролем, в котором приняли участие 535 пациентов с резистентной АГ, не было продемонстрировано преимуществ ДПА по сравнению с группой контроля (снижение офисного АД в среднем на 14,1 мм рт. ст. и 11,7 мм рт. ст., амбулаторного АД в среднем на 6,75 мм рт. ст. и 4,79 мм рт. ст. в группе ДПА и группе плацебо, соответственно).⁹² Кроме того, не были достигнуты вторичные конечные точки эффективности процедуры. В исследовании был идентифицирован ряд предикторов эффективности вмешательства (раса, антигипертензивная терапия, интраоперационные характеристики вмешательства), требующих дальнейшего изучения.

В отличие от ранее опубликованных работ в исследовании *SYMPPLICITY HTN-III* было уделено значительное внимание отбору пациентов.⁹³ Среди возможных причин продемонстрированной неэффективности ДПА обсуждались недостаточный опыт хирургов, участвующих в исследовании;

невозможность достижения полноценной ДПА за счет ограничений, связанных с техникой и технологией вмешательства; особенности протокола медикаментозной терапии.

Кривая обучаемости. Большинство хирургов выполнило не более 3 процедур ДПА до включения в исследование, что способствовало обсуждению эффекта кривой обучаемости в качестве одной из причин полученных результатов. Истинная оценка данного параметра не представляется возможной, поскольку ДПА является недавно предложенным вмешательством, у которого отсутствуют интраоперационные маркеры эффективности.

Невозможность достижения полноценной ДПА. По данным недавно опубликованного *post hoc* анализа исследования *SYMPPLICITY HTN-III* некоторые количественные и качественные показатели РЧА были идентифицированы в качестве предикторов эффективности процедуры.⁹⁴ Так, при нанесении менее 10 РЧ-воздействий в изучаемых группах не было продемонстрировано статистически значимых различий офисного и амбулаторного АД. При превышении порогового значения в 13 РЧ-воздействий наблюдалось достоверное снижение среднего значения офисного и амбулаторного АД (14,1 мм рт. ст. и 6,8 мм рт. ст., соответственно). Строгим предиктором снижения АД также являлась циркулярная РЧА в обеих ПА (снижение офисного АД на 24,3 мм рт. ст. при выполнении циркулярной РЧА в двух ПА и 14,2 мм рт. ст. при выполнении стандартной ДПА). Следует отметить, что оба предиктора эффективности процедуры выполнялись только у 19 пациентов, включенных в исследование.

Стабильность антигипертензивной терапии. Стабильность медикаментозной терапии, которая в значительной роли может повлиять на результаты процедуры, должна сохраняться на протяжении всего исследования.⁹³ В *SYMPPLICITY HTN-3* коррекция лечения АГ осуществлялась в 38% случаев. На данный момент единственной работой, в

которой использовалась стандартизированная медикаментозная терапия, было исследование DENER-HTN.⁹⁵ В настоящее время в исследованиях ДПА рекомендована унификация антигипертензивных препаратов (например, назначение ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов и тиазидного диуретика) с использованием вводного периода в течение 4-8 недель и тщательным контролем приверженности пациентов терапии.

В недавно опубликованном небольшом рандомизированном исследовании с группой плацебоконтроля SPYRAL HTN-OFF MED при продолжительности наблюдения в течение трех месяцев было продемонстрировано статистически значимое снижение АД после проведения ДПА с использованием нового многополюсного спирального катетера (снижение средних значений систолического и диастолического АД при суточном мониторинговании на 5,5 мм рт. ст. и 4,8 мм рт. ст., соответственно).⁹⁶

В 2014 году двумя независимыми группами исследователей был предложен новый лапароскопический подход к проведению ДПА, который, по крайней мере, теоретически не обладает потенциальными недостатками катетерных методов лечения (недостаточная глубина повреждения ПА, отсутствие визуального контроля за проведением ДПА, реиннервация при долгосрочном наблюдении).^{97,98} Так, в небольшом исследовании у шести пациентов с резистентной АГ (среднее значение систолического и диастолического АД 181,5 мм рт. ст. и 105 мм рт. ст., соответственно) после проведения лапароскопической ДПА нормализация АД отмечалась во всех случаях при отсутствии осложнений в послеоперационном периоде.⁹⁷ В другой работе с участием семи больных со средними цифрами систолического АД до включения свыше 160 мм рт. ст. были получены менее оптимистичные результаты.⁹⁸ При наблюдении в течение 12 месяцев антигипертензивный эффект операции сохранялся только в четырех случаях.

Таким образом, эффективность и безопасность лапароскопической ДПА требуют изучения в более крупных исследованиях.

Денервация почечных артерий при фибрилляции предсердий и других аритмиях (доклинические исследования). В настоящее время получены данные об отсутствии строгой корреляции между изменениями активности симпатического отдела АНС и величиной АД после проведения ДПА.⁷⁷ Так, в ряде исследований ДПА вне зависимости от уровня АД способствовала изменению электрофизиологических характеристик кардиомиоцитов и уменьшению объема предсердий.^{55^{99,100,101,102}} Несмотря на ограничения опубликованных работ (небольшой размер и неоднородность изучаемой выборки), полученные результаты позволяют предполагать эффекты ДПА, не связанные со снижением АД.

В модели гиперактивации симпатического отдела АНС (частая асинхронная предсердная стимуляция, стимуляция левого звездчатого ганглия) после ДПА наблюдались уменьшение вероятности индукции ФП и увеличение продолжительности потенциала действия.¹⁰³ В другой работе ДПА, выполненная перед индукцией ФП, способствовала уменьшению выраженности ремоделирования предсердий вне зависимости от влияния на АД.¹⁰⁴ Представленные данные позволяют говорить о потенциальной эффективности ДПА при ФП, обусловленной активацией симпатического отдела АНС. Кроме того, в отдельных доклинических исследованиях продемонстрирована возможность применения ДПА при желудочковых аритмиях.¹⁰⁰

Эффективность и безопасность денервации почечных артерий при фибрилляции предсердий (клинические исследования). В пилотном рандомизированном клиническом исследовании Е.А. Покушалова и соавторов приняли участие 27 пациентов с симптомной ФП (67%

персистирующая форма ФП), ранее получавшие не менее двух антиаритмических препаратов, и резистентной АГ (систолическое АД свыше 160 мм рт. ст. на фоне приема не менее трех антигипертензивных препаратов).¹⁴ Больные были рандомизированы в группу изучаемого вмешательства (ИЛВ и ДПА; n=13) и группу контроля (ИЛВ; n=14). В качестве первичной конечной точки исследования использовались рецидивы ФП и других предсердных тахиаритмий продолжительностью свыше 30 секунд, возникшие по окончании слепого периода (первые три месяца после вмешательства). Через 3, 6, 9 и 12 месяцев после процедуры выполнялось амбулаторное мониторирование ЭКГ по Холтеру. При продолжительности наблюдения в течение 1 года рецидивы предсердных тахиаритмий отсутствовали у 69% (n=9) пациентов в группе изучаемого вмешательства и 29% (n=4) пациентов в группе контроля (p=0,033).

Тем же коллективом исследователей были получены аналогичные данные в более поздней работе.¹⁰⁵ В исследовании с дизайном, идентичным предыдущему, приняли участие 50 пациентов с ФП и резистентной АГ, рандомизированные в группы ИЛВ в сочетании ДПА и ИЛВ в виде монопроцедуры. При продолжительности наблюдения в течение 1,5 лет пароксизмы предсердных тахиаритмий отсутствовали у 16 (64%) пациентов в группе ДПА. В группе контроля только 6 (24%) пациентов не имели предсердных тахиаритмий (p=0,004).

В мета-анализе, в который были включены представленная выше работа и ранее неопубликованное исследование с участием пациентов с «умеренно резистентной» АГ (систолическое АД 140-160 мм рт. ст.), были получены идентичные результаты (эффективность вмешательства 63,6% и 40% в группе ИЛВ в сочетании с ДПА и в группе ИЛВ, соответственно; p=0,013).^{106,107} При этом наибольшая эффективность вмешательства отмечалась среди больных с резистентной АГ и персистирующей формой ФП. Результаты были воспроизведены в недавно опубликованном субанализе

представленной работы с участием пациентов с имплантированными кардиомониторами¹⁰⁸.

Аналогичные результаты были получены в серии работ бразильских исследователей у пациентов с АГ, ФП и хронической болезнью почек.¹⁰⁹¹¹⁰¹¹¹

Таблица 1.1. Клинические исследования денервации почечных артерий

Исследование	Распределение на группы и количество пациентов	Ключевые характеристики пациентов	Наблюдение, месяцев	Эффективность вмешательства
Е.А. Покушалов и соавт., 2012 [Ошибка! Закладка не определена.]	ИЛВ/ДПА 13; ИЛВ 14	Рез. АГ 100% Перс. ФП 67% СД 11,1%	12	ИЛВ/ДПА 69%, ИЛВ 29%
Д.А. Заманов и соавт., 2015 [Ошибка! Закладка не определена.]	ИЛВ/ДПА 25; ИЛВ 25	Рез. АГ 100% Перс. ФП 56,3% СД 14%	18	ИЛВ/ДПА 64%, ИЛВ 24%
Д.А. Заманов и соавт., 2015 [Ошибка! Закладка не определена.]	ИЛВ/ДПА 55; ИЛВ 55	Рез. АГ 54,5% Перс. ФП 53,6% СД 13,6%	18	ИЛВ/ДПА 63,6%, ИЛВ 40%
Kiuchi MG, 2016 [Ошибка! Закладка не определена.]	ИЛВ/ДПА 21, ИЛВ 24	Рез. АГ 0% СССУ и ЭКС 100% Перс. ФП 0% ХБП 100% СД 64,4%	12	ИЛВ/ДПА 76%, ИЛВ 25%
Kiuchi MG, 2017 [Ошибка! Закладка не определена.]	ИЛВ (без ХБП) 101, ИЛВ (ХБП) 96, ИЛВ/ДПА (ХБП) 39	Рез. АГ 0% Перс. ФП 0% СД 39%	22,4 ± 12,1	ИЛВ (без ХБП) 64,4%, ИЛВ (ХБП) 38,5%, ИЛВ/ДПА (ХБП) 61,5%
Kiuchi MG, 2017 [Ошибка! Закладка не определена.]	ИЛВ/ДПА 33, ИЛВ/АА 36	Рез. АГ 100% СССУ и ЭКС 100% Перс. ФП 0% ХБП 100% СД 26,1%	12	ИЛВ/ДПА 61%, ИЛВ/АА 36%

Примечание. АА – антагонист альдостерона, ДПА – денервация почечных артерий, ИЛВ – изоляция легочных вен, Перс. ФП –

персистирующая форма фибрилляции предсердий, Рез. АГ – резистентная артериальная гипертония, СССУ и ЭКС – синдром слабости синусового узла и имплантированный электрокардиостимулятор.

1.2. Обоснование дизайна и основных критериев включения в исследование

Для решения поставленных задач в настоящем исследовании было запланировано участие групп пациентов, которые ранее не изучались в работах с аналогичным дизайном. Так, критериями включения являлись пароксизмальная форма ФП и нерезистентная АГ 2-3 степени. У больных, включенных в исследование, отсутствовали сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и некардиальная патология.

Форма фибрилляции предсердий и потенциальная эффективность денервации почечных артерий. Форма ФП является фактором, который может оказывать влияние на эффективность ДПА в изучаемой группе пациентов. Так, в экспериментальных моделях и клинических исследованиях при непароксизмальных формах ФП описаны явления ремоделирования АНС предсердий, для которых характерны разрастание НВ, симпатическая гипериннервация и увеличение выброса норадреналина в сердечной ткани.¹¹² В одной работе с использованием животной модели персистирующей формы ФП ДПА в значительной степени препятствовала ремоделированию АНС сердца, что сопровождалось уменьшением выраженности структурных изменений ЛП (уменьшением степени фиброза и размеров кардиомиоцитов ЛП) и увеличением скорости проведения электрических импульсов в предсердной ткани.⁹⁹ Идентичные изменения были получены у собак с персистирующей формой ФП при проведении высокой грудной эпидуральной анестезии.¹¹³ Влияние формы ФП на эффективность ДПА в сочетании с ИЛВ изучалось при проведении субанализа ранее цитируемого клинического исследования *Д.А. Заманова и соавт.* [Ошибка! Залкадка не определена.]. В работе не было

продемонстрировано статистически значимых различий эффективности процедуры в группе изучаемого вмешательства и группе контроля у пациентов с пароксизмальной формой ФП (отсутствие эпизодов предсердных тахикардий в 75% и 62,9% случаев в группах ИЛВ в сочетании с ДПА и изолированной ИЛВ, соответственно; $p=0,31$). Напротив, при персистирующей форме ФП ДПА достоверно снижала количество рецидивов предсердных тахикардий. В том же исследовании персистирующая форма ФП являлась независимым предиктором эффективности ДПА в отношении контроля синусового ритма (вероятность риска 0,36; 95% ДИ [0,21-0,84]; $p=0,017$). Таким образом, пациенты с пароксизмальной формой ФП являются сравнительно малоизученной в исследованиях ДПА группой больных, находящихся на ранних этапах ремоделирования предсердий, для которой характерны наименее выраженные структурные и функциональные изменения АНС.

Уровень артериального давления и потенциальная эффективность денервации почечных артерий. У пациентов с АГ отмечается двукратное увеличение риска ФП.¹¹⁴¹¹⁵ АГ ассоциирована с нарушением диастолической функции и гипертрофией ЛЖ, снижением коронарного резерва, воспалительными изменениями миокарда, активацией симпатического отдела АНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.¹¹⁶ В экспериментальных моделях на фоне перегрузки ЛЖ продемонстрировано ремоделирование ЛП (гипертрофия, дилатация, воспаление).¹¹⁷ Дилатация ЛП часто встречается у пациентов с АГ и сопряжена с увеличением риска пароксизмальной формы ФП у больных, ранее не получавших антигипертензивной терапии.¹¹⁸ В отдельных работах продемонстрирована эффективность контроля АД посредством ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина в отношении первичной и вторичной профилактики ФП.¹¹⁹¹²⁰ АГ является независимым предиктором рецидивирования ФП после РЧА,

однако на данный момент не опубликовано проспективных исследований, в которых оценивалось самостоятельное влияние контроля АД на кумулятивную эффективность процедуры.¹²¹ В нескольких работах продемонстрирована роль антигипертензивной терапии в рамках комплексной коррекции факторов риска рецидивирования ФП после РЧА.^{122,123}

Связь между резистентной АГ и ФП остается недостаточно изученной. В одном крупном (53090 пациентов с АГ) регистре продемонстрировано увеличение распространенности ФП среди больных с АГ, устойчивой к медикаментозной терапии (коэффициент распространенности 1,33, 95% ДИ 1,27-1,40).¹²⁴ За исключением исследований ДПА влияние резистентной АГ на эффективность РЧА у пациентов с ФП не изучалось. С учетом пропорционального увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у данной категории больных представляется вероятным наличие зависимости между уровнем АД и риском рецидивирования ФП после катетерных вмешательств.^{125,126} Кроме того, в исследовании *Д.А. Заманова и соавт.* резистентная АГ являлась одним из независимых предикторов эффективности ДПА в отношении контроля синусового ритма [Ошибка! Закладка не определена.]. С учетом вышепредставленных данных представляет интерес эффективность ДПА в отношении контроля синусового ритма и АД у пациентов с контролируемой АГ, в связи с чем в отличие от большинства других работ в нашем исследовании резистентность АГ не являлась критерием включения.

Сопутствующая патология и потенциальная эффективность денервации почечных артерий

Сахарный диабет (СД) и НУО. По данным множества крупных исследований установлена ассоциация между СД, другими НУО и ФП.^{127,128} При СД, наряду с явлениями электрического и структурного ремоделирования, наблюдаются изменения АНС.¹²⁹ В исследовании *Otake et*

al. в экспериментальной модели на фоне симпатической стимуляции у крыс с СД наблюдалось увеличение вероятности индукции ФП по сравнению с группой контроля.¹³⁰ У животных с СД было отмечалось неоднородное распределение симпатических НВ, сопровождавшееся гетерогенностью ЭРП в правом предсердии. При использовании аналогичной модели СД *Watanabe et al.* в предсердной ткани были обнаружены изменения, способствующие возникновению и поддержанию предсердных тахикардий (области замедленного проведения, изменения формы потенциала действия).¹³¹ В недавно опубликованной работе гипергликемия или СД у кроликов сопровождались нарушениями функции ионных каналов, дилатацией предсердий и интерстициальным фиброзом.¹³² В клиническом исследовании *Chao et al.* изучались электрофизиологические характеристики предсердий и отдаленные результаты РЧА ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП и нарушениями углеводного обмена.¹³³ На фоне НУО отмечалось увеличение времени предсердной активации и уменьшение амплитуды биполярных предсердных электрограмм, наряду со снижением эффективности процедуры. Таким образом, СД и НУО являются факторами, которые способствуют ремоделированию АНС и повышению чувствительности предсердий к симпатической стимуляции. Данный факт теоретически может способствовать более вероятному ответу на ДПА у пациентов с СД и НУО. При этом в отличие от ранее опубликованных работ (СД второго типа у 11,1-64,4% пациентов) в нашем исследовании НУО использовались в качестве критериев исключения [Ошибка! Залка не определена.] [Ошибка! Залка не определена.]

Хроническая болезнь почек (ХБП) и ФП имеют общие факторы риска и механизмы патогенеза, среди которых следует выделить активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатического отдела АНС.¹³⁴¹³⁵¹³⁶ Ангиотензин II модулирует работу ионных каналов,

способствует увеличению внутрипредсердного давления и фиброзу предсердий.¹³⁴ Активация симпатического отдела АНС отмечается на ранних этапах прогрессирования ХБП и коррелирует с тяжестью почечной недостаточности.¹³⁷ Данное явление обусловлено сложным взаимодействием между различными рефлекторными и нейрогормональными механизмами.¹³⁸ Адренергическая активация оказывает непосредственное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Устранение данного компонента за счет ДПА может способствовать увеличению эффективности РЧА у пациентов с ФП. В отличие от серии исследований *Kiuchi MG et al.* ХБП в нашем исследовании встречалась у 7,5% пациентов [Ошибка! Закладка не определена., Ошибка! Закладка не определена., Ошибка! Закладка не определена.].

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют об актуальности рассматриваемой проблемы и необходимости организации исследования эффективности ДПА у пациентов с пароксизмальной формой ФП и нерезистентной АГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования и исходные характеристики пациентов

В исследовании приняли участие 40 пациентов с пароксизмальной формой ФП, сопровождающейся клиническими симптомами и резистентной к одному и более антиаритмическим препаратам, и АГ 2-3 степени. Для документации ФП использовались следующие данные: (1) наличие не менее одной ЭКГ с зарегистрированным эпизодом ФП не менее 6 месяцев до запланированной процедуры РЧА ФП; (2) объективная медицинская документация, свидетельствующая о наличии рецидивирующей пароксизмальной формы ФП; (3) наличие у пациента клинических проявлений пароксизмальных нарушений сердечного ритма. Для верификации АГ в качестве критерия включения использовались данные объективной медицинской документации. У всех пациентов был исключен симптоматический характер АГ. Критерии исключения пациентов из исследования представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Критерии исключения пациентов из исследования

- | |
|--|
| <p>1. Пациенты с состояниями, наличие которых значительно увеличивает периоперационный риск или делает проведение процедуры ИЛВ нецелесообразным:</p> <ul style="list-style-type: none">• Наличие тромбов в полостях левого или правого предсердий;• Линейный размер ЛП более 5,0 см и/или объем ЛП по данным компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиографии) более 130 см³;• Коррекция дефекта межпредсердной перегородки; <p>2. Состояния, сопровождающиеся вторичным повышением АД (гломерулонефрит, первичный гиперальдостеронизм, коарктация аорты, феохромоцитома, тиреотоксикоз)</p> |
|--|

Таблица 2.1 (продолжение)

3. Пациенты с клинически значимыми состояниями или изменениями лабораторных показателей, по мнению исследователя:

- Клапанные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV ф.к. по NYHA, ОНМК за 6 месяцев до включения в исследование;
- Сахарный диабет первого/второго типа;
- Пациенты с онкологическими заболеваниями, диагностированными в течение последних 5 лет вне зависимости от наличия/отсутствия рецидивов заболевания или метастазов;
- СКФ (по EPI) менее 45 мл/мин/1,73м²;
- Другие состояния, способные повлиять на безопасность процедуры, приверженность пациентов терапии или интерпретацию результатов исследования.

4. Наследственные патологии ионных каналов (синдром Бругада, синдром удлиненного/укороченного QT);

5. Синдром/феномен Вольфа-Паркинсона-Вайта;

6. Состояния, способные повлиять на безопасность или препятствующие проведению процедуры ДПА:

- Гемодинамически значимый стеноз ПА;
- Предшествующее хирургическое вмешательство на ПА;
- Анатомия ПА, непригодная для вмешательства (наличие двух и более ипсилатеральных ПА, выраженная извитость ПА, диаметр устья ПА менее 4 мм);

7. Беременность/лактация (беременность подтвержденная скрининговым исследованием мочи);

Таблица 2.1 (продолжение)

8. Женщины с детородным потенциалом* за исключением следующих случаев: спонтанная аменорея в течение 12 месяцев или 6 месяцев при уровне ФСГ более 40 мМЕ/мл или хирургическая оофорэктомия, выполненная не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование или применение одного или нескольких методов контрацепции, представленных ниже:

- Хирургическая стерилизация
- Двойной барьерный метод контрацепции (диафрагма + презерватив)
- Гормональная контрацепция (в том числе внутриматочные устройства)
- Полная абстиненция (по решению исследователя)
- Периодическая абстиненция и прерванный половой акт не являются приемлемыми методами контрацепции.

9. Отказ пациента от участия в исследовании.

* Все женщины с физиологической возможностью беременности, в том числе испытуемые, чьи жизненные убеждения или сексуальная ориентация не допускают полового контакта с лицами мужского пола

После получения информированного согласия на участие в клиническом исследовании осуществлялось случайное распределение пациентов в группу изучаемого вмешательства и группу контроля в отношении 1:1 с использованием рандомизационной матрицы. Протокол исследования был подготовлен в соответствии с принципами Хельсинской декларации¹³⁹ и утвержден локальным этическим комитетом.

Характеристики пациентов, включенных в исследование, и данные о лекарственной терапии, которую больные получали до вмешательства, представлены в таблицах 2.2 и 2.3.

Таблица 2.2. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)	P
Возраст (лет), медиана (диапазон)	57 (38-72)	58 (43-74)	>0,05
Мужской пол, n (%)	12 (60)	11 (55)	>0,05
САД (исходно), медиана (диапазон)	138,5 (120,1-149,4)	139,3 (118,7-150,1)	>0,05
ДАД (исходно), медиана (диапазон)	94,9 (78,0-105,7)	92,4 (78,1-104,7)	>0,05
СКФ по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м ²), медиана (диапазон)	81,4 (51,3-102,8)	71,7 (48,4-111,5)	>0,05
СКФ по формуле MDRD < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	1 (5)	2 (10)	>0,05
Длительность ФП (лет), медиана (диапазон)	5 (0,5-16)	3 (0,5-9)	>0,05
Длительность АГ (лет), медиана (диапазон)	12 (4-38)	10 (2-30)	>0,05
Объем ЛП по данным КТ-ангиографии (см ³), медиана (диапазон)	103,0 (55,0-130,0)	106,0 (70,0-130,0)	>0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертония, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛП – левое предсердие, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий

Таблица 2.3. Лекарственная терапия до включения в исследование

Препарат	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)	P
Антиаритмические препараты (по данным анамнеза)			
Амиодарон, n (%)	10 (50)	17 (85)	0,02
Соталол, n (%)	14 (70)	11 (55)	>0,05
ЛКГБ, n (%)	8 (40)	7 (35)	>0,05
Пропафенон, n (%)	5 (25)	4 (20)	>0,05
Количество ААП, медиана (диапазон)	1 (1-4)	2 (1-3)	>0,05
Антигипертензивные препараты (на момент госпитализации)			
Бета-блокаторы, n (%)	5 (25)	10 (50)	>0,05
Тиазидные диуретики, n (%)	11 (55)	10 (50)	>0,05
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, n (%)	12 (60)	7 (35)	>0,05
Ингибиторы АПФ, n (%)	16 (80)	13 (65)	>0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2, n (%)	4 (20)	7 (35)	>0,05
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, n (%)	0 (0)	4 (20)	0,01
Антагонисты альдостерона, n (%)	1 (5)	4 (20)	>0,05
Количество АГП, медиана (диапазон)	2 (1-4)	2 (1-4)	>0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертония, ААП – антиаритмические препараты, АГП – антигипертензивные препараты, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ЛКГБ – лаптаконитина гидробромид, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий

Группы пациентов, включенных в исследование, статистически значимо не отличались по большинству клинико-демографических параметров. Выявленные различия касались исключительно антиаритмической терапии

(назначение амиодарона в 50% и 85% случаях, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в 0% и 20% случаев в группе изучаемого вмешательства и группе контроля, соответственно) и не должны были повлиять на результаты исследования.

Все пациенты получали варфарин в терапевтических дозировках в течение не менее чем 1 месяца до выполнения вмешательства. Перед включением в исследование пациент должен был предоставить объективную документацию, свидетельствующую об устойчивых терапевтических значениях МНО (не менее трех бланков с анализом крови на МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 с интервалом не менее 7 дней не более чем за 1 месяц до вмешательства).

В таблице 2.4 представлены все запланированные процедуры исследования. Визит, во время которого запланировано выполнение процедуры, обозначен знаком «х».

Таблица 2.4. План исследования

Визит	1	2	Госпита- лизация	4	5	6	7
Неделя	-3	-2	1	4	12	26	52
Информированное согласие	x						
Лекарственный анамнез/коррекция терапии	x			x	x	x	x
Критерии включения/исключения	x	x	x				
Сбор анамнеза демографические данные	x						
ОАК/биохимический анализ крови		x†		x*	x*	x*	x*
Определение МНО			x**				
Общий анализ мочи		x					
Физическое исследование	x	x		x	x	x	x
Дневник самоконтроля АД		x		x	x	x	x
ЭКГ	x			x	x	x	x
ТТ-ЭХО-КГ		x		x	x	x	x
УЗДС ПА		x		x	x	x	x
ЧП-ЭХО-КГ		x	x**				
КТ-ангиография ЛП и ЛВ			x**				
Имплантация петлевого регистратора Reveal ^{XT} (Medtronic)			x				

Таблица 2.4 (продолжение)

Визит	1	2	3	4	5	6	7
Неделя	-3	-2	1	1	12	26	52
Анализ результатов длительного мониторинга ЭКГ				x	x	x	x
Выдача дневника пациента			x				
Анализ данных дневника пациента				x	x	x	x
Оценка КЖ по шкале SF-36			x	x	x	x	x
Рандомизация			x				
Проведение запланированного вмешательства			x				

Примечание. КЖ – качество жизни, КТ-ангиография – компьютерная томографическая ангиография, ЛВ – легочные вены, ЛП – левое предсердие, МНО – международное нормализованное отношение, ОАК – общий анализ крови, ТТ-ЭХО-КГ – трансторакальная эхокардиография, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование, ЧП-ЭХО-КГ – чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ – электрокардиография. † Определение сывороточной концентрации креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, электролитов (калий, натрий, хлор), глюкозы, общего белка, ТТГ; * Определение сывороточной концентрации креатинина; ** Исследование выполняется за сутки до рандомизации

Во время визита 1 (прескрининг) пациент подписывал информированное согласие (допускалась выдача информированного согласия за 24 часа до визита с целью более детального ознакомления). После регистрации пациента в базе данных осуществлялись физическое исследование, сбор данных об истории настоящего заболевания и лекарственном анамнезе с возможной последующей коррекцией медикаментозной терапии. Во время визита 1 выполнялась регистрация ЭКГ.

В течение 7 дней до визита 2 пациентом осуществлялся ежедневный двухкратный самоконтроль АД с последующей регистрацией в дневнике АД. Во время визита 2 (скрининг) выполнялись физическое исследование с регистрацией витальных показателей, общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на МНО, общий анализ мочи, трансторакальное ЭХО-КГ, УЗДС ПА. При соответствии критериям включения/исключения пациенту выдается дневник испытуемого.

Пациенты были госпитализированы за 24-48 часов до запланированного хирургического вмешательства. За 24 часа вмешательства осуществлялись анализ крови на МНО, чреспищеводное ЭХО-КГ, КТ-ангиография ЛП и ЛВ, оценка КЖ по шкале SF-36. При соответствии критериям включения/исключения выполнялась рандомизация с последующим выполнением запланированной процедуры и имплантацией петлевого регистратора ЭКГ REVEAL^{XT}.

Визиты 4-7 были запланированы через 1, 3, 6 и 12 месяцев с момента вмешательства. Во время визитов выполнялись физическое исследование с регистрацией витальных показателей, интерпретация рекомендованных результатов лабораторных обследований, анализ данных имплантируемого кардиомонитора, контрольная трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий, ЭКГ, КЖ по шкале SF-36, медикаментозной терапии с последующей коррекцией (при необходимости).

2.2. Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ *Statistica 10.0* с применением стандартных алгоритмов статистики. Данные представлены в виде медианы и диапазонов значений. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Мана-Уитни. Для выявления межгрупповых различий качественных

параметров использовали критерий хи-квадрат Пирсона (с поправкой Йетса для малых выборок). С целью выявления ассоциаций между количественными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для идентификации предикторов эффективности вмешательства применяли логистический регрессионный анализ. Для определения пороговых значений для количественных предикторов использовался ROC-анализ. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

2.3. Описание вмешательства

Радиочастотная изоляция легочных вен. Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина по методике Сельдингера выполнялась катетеризация левой подключичной вены и двукратно правой бедренной вены. Через интродьюсер (7 Fr), установленный в левой подключичной вене, в венечный синус проводили десятиполюсный диагностический катетер с последующим выполнением электрофизиологического исследования.

Интродьюсер (8 Fr), установленный в правой бедренной вене, заменяли транссептальным интродьюсером, по которому под рентгеноконтролем в полость правого предсердия проводили иглу для транссептальной пункции. После оптимального позиционирования иглы в области овальной ямки под рентгеноконтролем (при технических трудностях под контролем чреспищеводной ЭХО-КГ) выполняли транссептальную пункцию. Через транссептальный интродьюсер проводили ангиографический катетер и выполняли селективную ангиографию ЛВ контрастным раствором. Через второй интродьюсер (8 Fr) под рентгеноконтролем в полость правого предсердия устанавливали ирригационный катетер. Для облегчения прохождения ирригационного катетера через пункционное отверстие транссептальный интродьюсер располагали в области нижней полой вены, оставляя ангиографический проводник в левой верхней ЛВ. По проводнику аблационный катетер проводили в ЛП. При необходимости выполняли

вторую трансептальную пункцию. Трансептальный интродьюсер продвигали по ангиографическому проводнику в левую верхнюю ЛВ, через который проводили в полость ЛП диагностический двадцатиполосный катетер *Lasso*.

РЧА ЛП проводили посредством ирригационного абляционного катетера (лимит по мощности до 40 Вт, лимит по температуре до 43°C, скорость открытоконтурного орошения 17 мл/мин, продолжительность одной аппликации до 60 секунд). В ходе процедуры для профилактики ТЭО, связанных с проведением процедуры в ЛП, после трансептальной пункции пациентам внутривенно вводили гепарин в дозе 100 Ед/кг. Радиочастотные воздействия выполняли вокруг устьев четырех ЛВ. По окончании процедуры выполняли ревизию остаточной электрической активности в области устьев ЛВ.

Критерием эффективности РЧ-воздействий, определяющим длительность РЧ-экспозиции в каждой точке, являлось снижение амплитуды левопредсердного эндокардиального сигнала, регистрируемого на электродах циркулярного диагностического катетера *Lasso*, на 90% по сравнению с исходной величиной либо их отсутствие. Во всех случаях выполняли верификацию блоков входа и выхода в области устьев ЛВ, частую асинхронную стимуляцию предсердий с целью индукции тахиаритмий.

При индукции типичного истмусзависимого ТП выполняли линейную радиочастотную абляцию по направлению от устья нижней поллой вены к основанию трикуспидального клапана с созданием двунаправленного блока проведения в области каватрикуспидального перешейка.

При индукции атипичного ТП выполняли ревизию и устранение остаточной спайковой активности в области всех ЛВ. При отсутствии эффекта от представленного мероприятия проводили *entrainment*-стимуляцию с последующей оценкой феномена *fusion* и постстимуляционного интервала. Далее в зависимости от полученного результата наносились дополнительные линейные воздействия в области интереса.

После завершения процедуры в местах пункций накладывались асептические наклейки.

Денервация почечных артерий. Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина по методике Сельдингера выполняли катетеризация бедренной артерии. Для последующей навигации абляционного катетера и исключения анатомических аномалий, препятствующих выполнению процедуры, проводили селективную ангиографию правой и левой ПА. Далее под рентгеноконтролем через бедренную артерию орошаемый абляционный катетер проводили в дистальный сегмент ПА, где наносили первую аппликацию радиочастотной энергии (максимальная мощность: 8 Ватт; продолжительность: 2 минуты). Далее катетер проводили проксимально с последующим нанесением 4-6 аппликаций, расположенных по спирали, с интервалами не менее 5 мм. Аналогичную процедуру выполняли с контрлатеральной ПА. После окончания вмешательства проводили контрольную селективную ангиографию для исключения диссекции и тромбоза ПА. После завершения процедуры накладывали давящую повязку на область пункции бедренной артерии.

Для последующего длительного мониторинга ЭКГ и объективизации оценки эффективности выполненной операции во всех случаях был установлен имплантируемый кардиомонитор Reveal^{XT} (Medtronic, США).

Электрофизиологическое исследование

Электрофизиологическое исследование выполнялось по стандартному протоколу (асинхронная предсердная и желудочковая стимуляция, программируемая предсердная и желудочковая стимуляция с одним экстрастимулом). По завершении ИЛВ выполнялась попытка индукции предсердных тахикардий посредством частой асинхронной стимуляции из области устья венечного синуса с длительностью цикла до 180-200 мс.

Процедура в группе изучаемого вмешательства. В группе изучаемого вмешательства проводили радиочастотную ИЛВ с последующим

выполнением ДПА и имплантации кардиомонитора REVEAL^{XT} (Medtronic, США).

Процедура в группе контроля. В группе контроля проводили радиочастотную ИЛВ и имплантацию петлевого регистратора ЭКГ REVEAL^{XT} (Medtronic, США).

Анестезиологическое пособие. Для контроля болевых ощущений во время операции осуществлялось введение наркотических анальгетиков и седативных препаратов. В ходе процедуры выполнялась комбинированная внутривенная анестезия (фентанил+мидазолам).

Ведение пациентов в послеоперационном периоде. По окончании вмешательства пациенты получали (1) антикоагулянтную терапию варфарином на срок не менее 3 месяцев с последующим решением вопроса о продолжении лечения в соответствии с риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc; (2) антиаритмическую терапию препаратами классов Ic и/или III на срок не менее 3 месяцев (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Антиаритмическая терапия после вмешательства

Препарат	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)	P
Амиодарон, n (%)	14 (70)	15 (75)	>0,05
Соталол и ЛКГБ, n (%)	5 (25)	5 (25)	>0,05
Соталол, n (%)	1 (5)	0 (0)	>0,05

Примечание. ЛКГБ – лапаконитина гидробромид

ГЛАВА 3. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

3.1. Интраоперационные данные

3.1.1. Анатомические особенности левого предсердия и легочных вен у пациентов, принявших участие в исследовании

Анатомические характеристики ЛП и ЛВ оценивались посредством КТ-ангиографии с последующей трехмерной реконструкцией (рис. 3.1) и интраоперационной венографии (рис. 3.2).

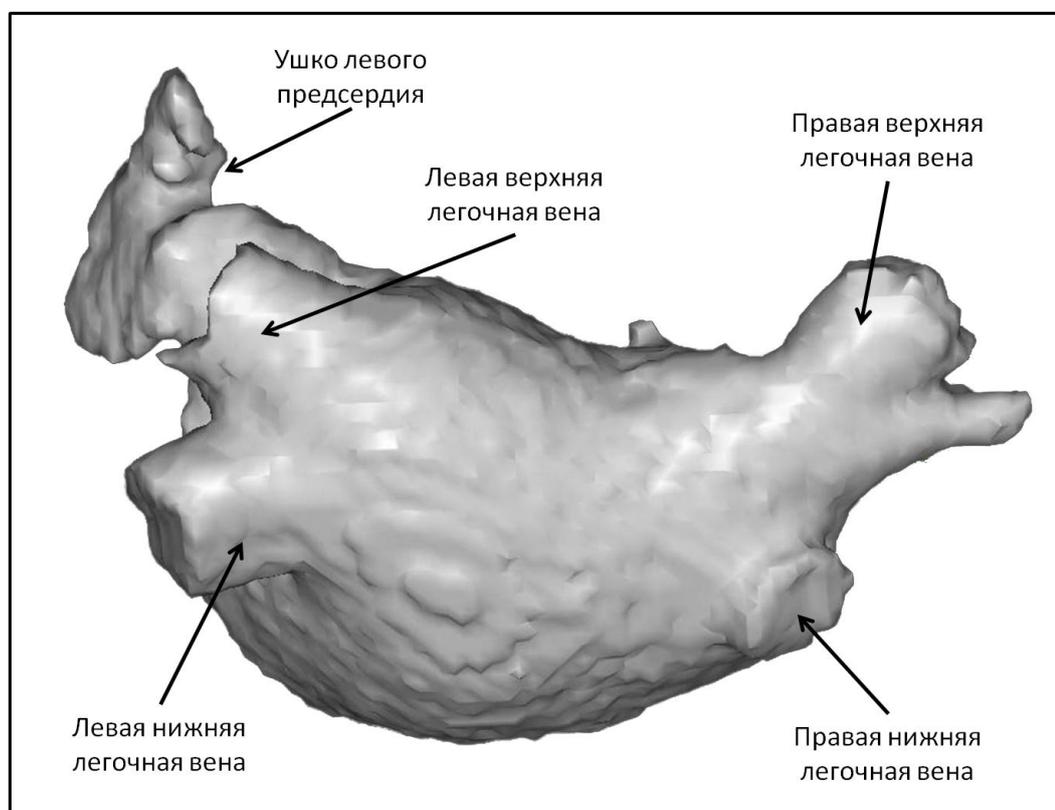


Рисунок 3.1. Трехмерная реконструкция левого предсердия и легочных вен при КТ-ангиографии. Левые легочные вены впадают в левое предсердие единым коллектором.

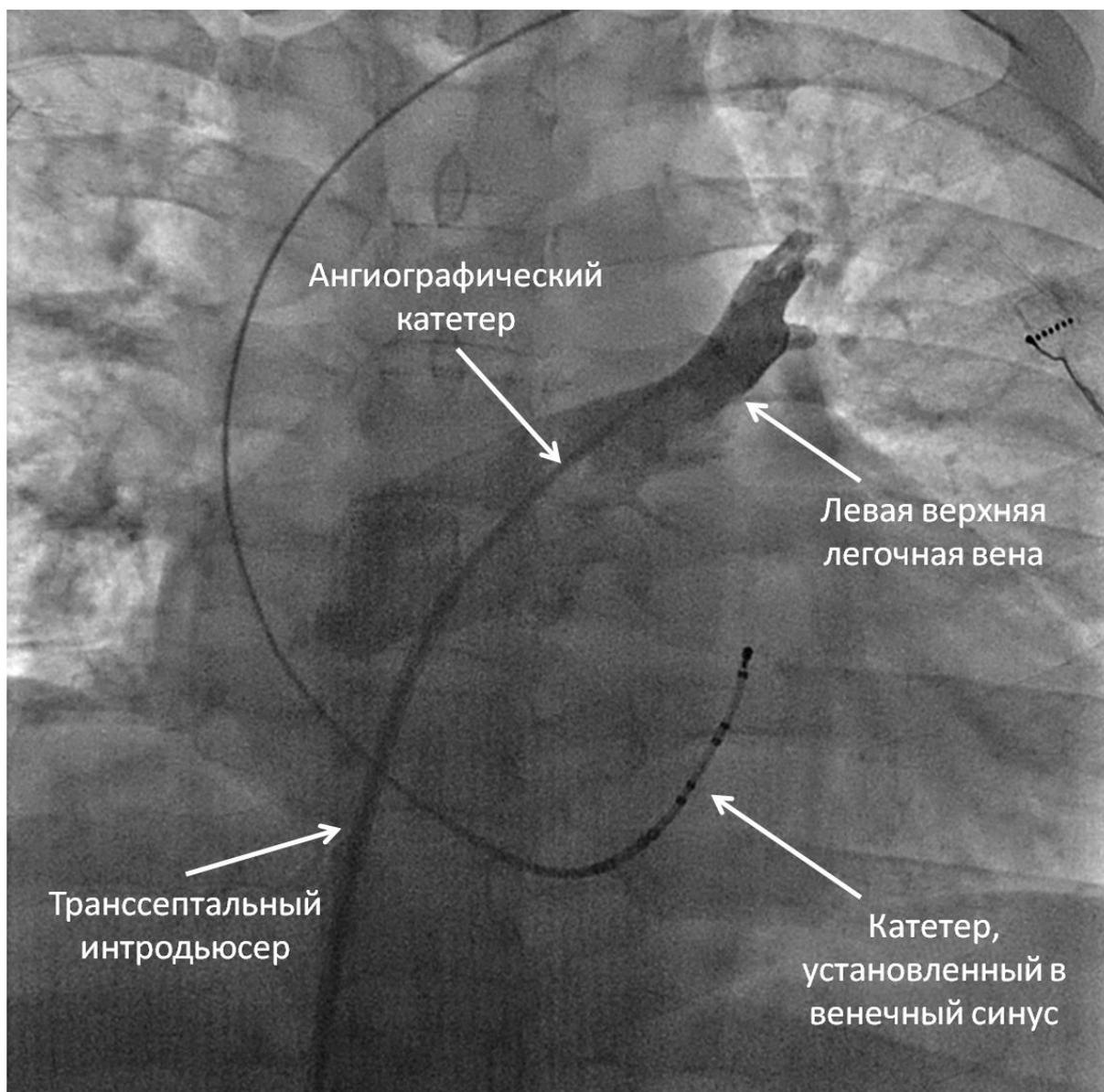


Рисунок 3.2. Интраоперационная венография левой верхней легочной вены

Медиана диаметра устья левой верхней ЛВ в группе изучаемого вмешательства и в группе контроля составила 1,8 см (диапазон 1,4-2,4 см) и 1,6 см (диапазон 1,2-2,1 см), соответственно; левой нижней ЛВ – 1,6 см (диапазон 1,1-1,9 см) и 1,5 см (диапазон 1,2-1,8 см), соответственно; правой верхней ЛВ – 1,9 см (диапазон 1,2-2,2 см) и 1,7 см (диапазон 1,5-2,0 см), соответственно; правой нижней ЛВ – 1,5 см (диапазон 1,4-1,9 см) и 1,6 см (диапазон 1,0-2,0 см), соответственно (табл. 3.1). Общий коллектор ЛВ отмечался в пяти случаях (25%) в группе изучаемого вмешательства и в четырех – в группе контроля (20%). Дополнительные легочные вены были

выявлены в одном случае (5%) в группе изучаемого вмешательства (правая средняя ЛВ и левая средняя ЛВ) и в одном случае (5%) в группе контроля (правая средняя ЛВ).

Таблица 3.1. Данные КТ-ангиографии левого предсердия и легочных вен

Параметр	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)	P
Диаметр устья ЛВЛВ, медиана (диапазон)	1,8 (1,4-2,4)	1,6 (1,2-2,1)	>0,05
Диаметр устья ЛНЛВ, медиана (диапазон)	1,6 (1,1-1,9)	1,5 (1,2-1,8)	>0,05
Диаметр устья ПВЛВ, медиана (диапазон)	1,9 (1,2-2,2)	1,7 (1,5-2,0)	>0,05
Диаметр устья ПНЛВ, медиана (диапазон)	1,5 (1,4-1,9)	1,6 (1,0-2,0)	>0,05
Коллектор ЛВ, n (%)	5 (25)	4 (20)	>0,05
Добавочные ЛВ, n (%)	1 (5)	1 (5)	>0,05

Примечание. ЛВ – легочная вена, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена

3.1.2. Предсердные нарушения сердечного ритма, документированные интраоперационно

Во время процедуры у 13 пациентов из группы изучаемого вмешательства (65%) и 12 пациентов из группы контроля (60%) регистрировался синусовый ритм. У остальных больных отмечалась ФП. Восстановление синусового ритма во время РЧА наблюдалось у 18 пациентов с ФП (n=10 [50%] в группе изучаемого вмешательства; n=9 [45%] в группе контроля). В шести случаях для купирования ФП потребовалась электрокардиоверсия (n=3 [15%] в группе изучаемого вмешательства; n=3 [15%] в группе контроля). В 10 случаях (n=7 [35%] в

группе изучаемого вмешательства; 4 [20%] в группе контроля) потребовалась РЧА кава-трикуспидальной перешейка в связи с индуцированным при провокационной стимуляции/спонтанным возникновением или ранее документированным типичным ТП (рис. 3.3). При провокационной предсердной стимуляции с ДЦ до 200 мс после завершения ИЛВ у 100% пациентов не было зарегистрировано устойчивых нарушений сердечного ритма. В двух случаях, зарегистрированных в группе контроля (10%), в связи с трансформацией ритма в перимитральное ТП потребовалась РЧА митрального перешейка (рис. 3.4). В трех случаях (n=1 [5%] в группе изучаемого вмешательства, n=2 [10%] в группе контроля) при провокационной стимуляции было индуцировано атипичное ТП с локализацией круга ри-ентри в области устьев одной из ЛВ, потребовавшее РЧА в данной области (рис. 3.5).

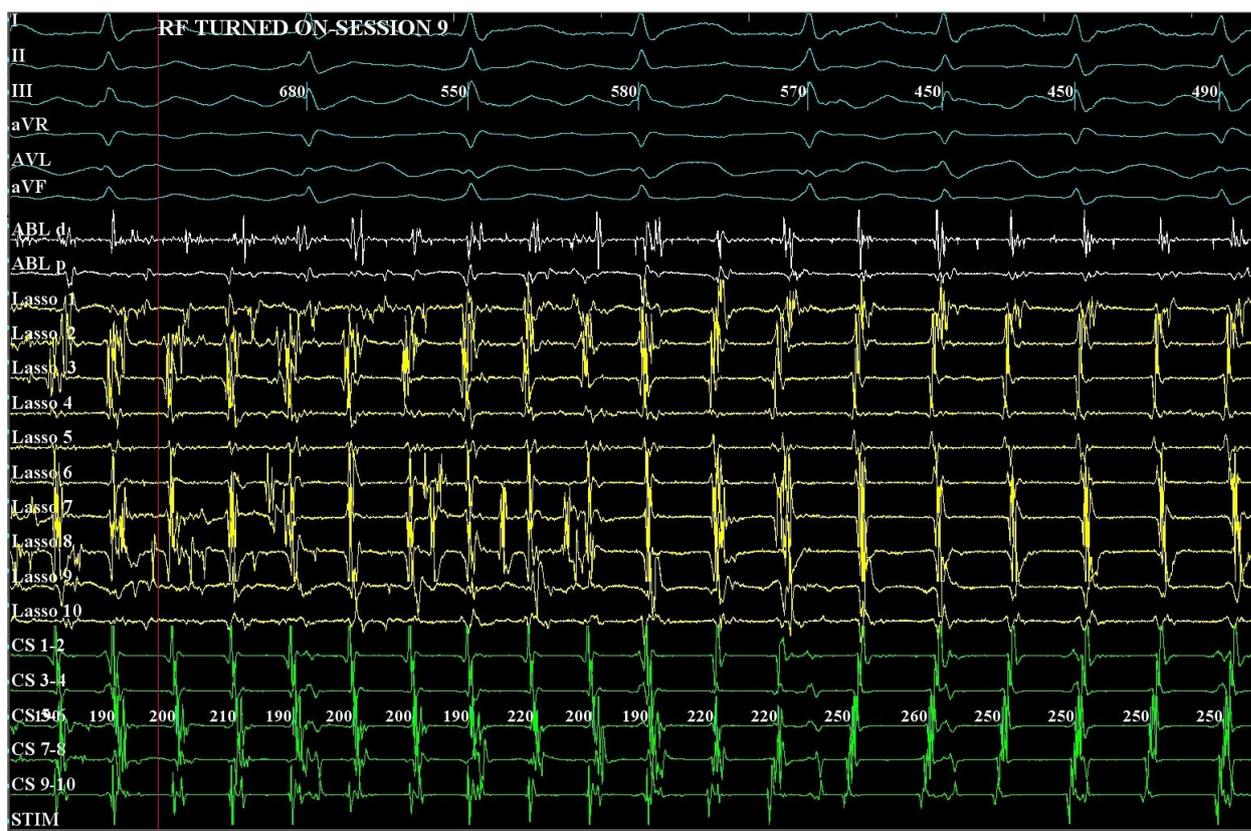


Рисунок 3.3. Трансформация ритма в типичное трепетание предсердий на фоне РЧА левого предсердия



Рисунок 3.4. Перимитральное трепетание предсердий с длительностью цикла 280-300 мс и проведением 2:1

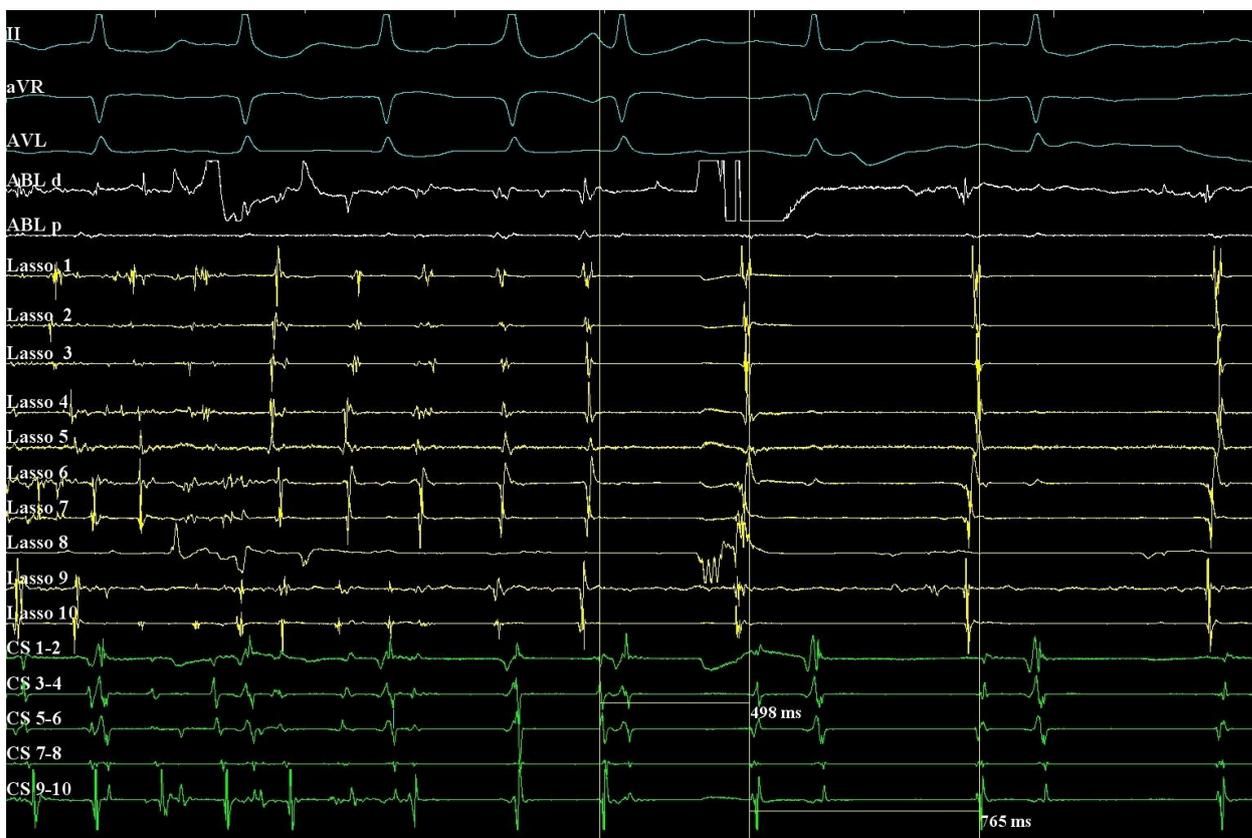


Рисунок 3.5. Восстановление синусового ритма на фоне РЧА в области верхнего полюса левой верхней легочной вены

3.1.3. Конечные точки вмешательства

При проведении РЧА использовались следующие конечные точки:

1. Отсутствие локальной электрической активности в области нанесенных РЧ-воздействий
2. Верификация блоков входа и выхода в области устьев ЛВ
3. Создание двунаправленного блока проведения в каватрикуспидальном перешейке у пациентов с ранее документированными пароксизмами типичного ТП или эпизодами типичного ТП, индуцированными интраоперационно

Отсутствие локальной электрической активности в области нанесенных РЧ-воздействий было документировано у всех пациентов (n=40; 100%), перенесших процедуру. Верификация критерия осуществлялась при последовательном позиционировании циркулярного диагностического катетера Lasso в области устьев ЛВ. Критерий считался выполненным при снижении амплитуды локальных электрограмм в месте РЧ-воздействий на 90% или до менее чем 0,05 мВ.

Верификация блоков входа и выхода осуществлялась с использованием циркулярного диагностического катетера Lasso, проведенного в область устьев ЛВ в соответствии со стандартной методологией.⁶ Блок входа в ЛВ был документирован у 40 (100%) пациентов, блок выхода – у 38 (95%) пациентов (19 пациентов [5%] в группе изучаемого вмешательства и 19 пациентов [5%] в группе контроля, соответственно).

Верификация двунаправленного блока проведения в области каватрикуспидального перешейка осуществлялась после РЧА правого предсердия у пациентов с типичным ТП (n=11, 30%) в соответствии со стандартной методологией.

Атипичное ТП во время процедуры было индуцировано у пяти пациентов (12,5%). В трех случаях критический компонент ри-ентри был расположен в области ЛВ, в двух – вокруг митрального клапана (перимитральное ТП).

При локализации круга ри-ентри в области ЛВ выполнялись устранение локальной электрической активности, идентифицированной при использовании циркулярного диагностического катетера, установленного в устье ЛВ. Во всех случаях на фоне РЧА наблюдалось восстановление синусового ритма с последующей верификацией блоков входа и выхода.

У пациентов с перимитральным ТП дополнительно были нанесены линейные воздействия в области митрального перешейка. В одном случае для создания двунаправленного блока проведения потребовались дополнительные РЧ-апликации в дистальных отделах венечного синуса. Электрофизиологическая верификация блока проведения осуществлялась в соответствии с рекомендациями, представленными в экспертном консенсусном документе по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий (2017 год).

3.1.4. Денервация почечных артерий

ДПА выполнялась в соответствии с методологией, представленной в главе 2. Запланированное вмешательство было выполнено у всех пациентов (n=20; 100%). При ангиографии не было зарегистрировано особенностей анатомии ПА, препятствующих проведению процедуры (рис. 3.6). В области интереса было нанесено 3-6 (медиана 4) РЧ-воздействий (рис. 3.7). По данным контрольной ангиографии по окончании вмешательства не было зарегистрировано нарушений кровотока в ПА.

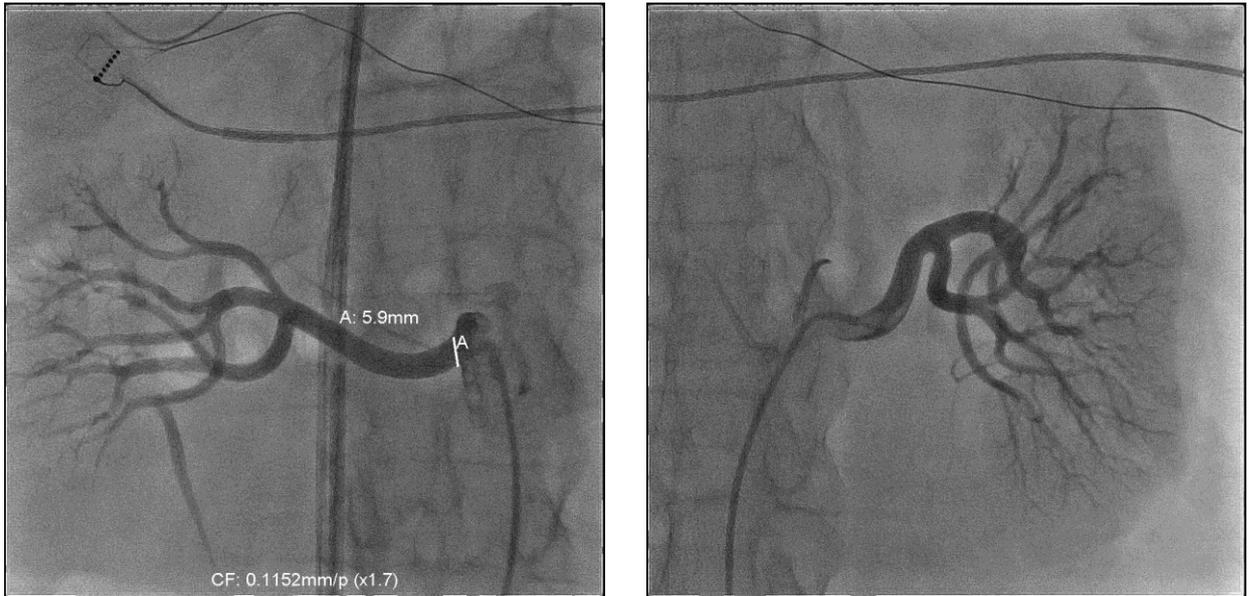


Рисунок 3.6. Ангиография правой и левой почечных артерий

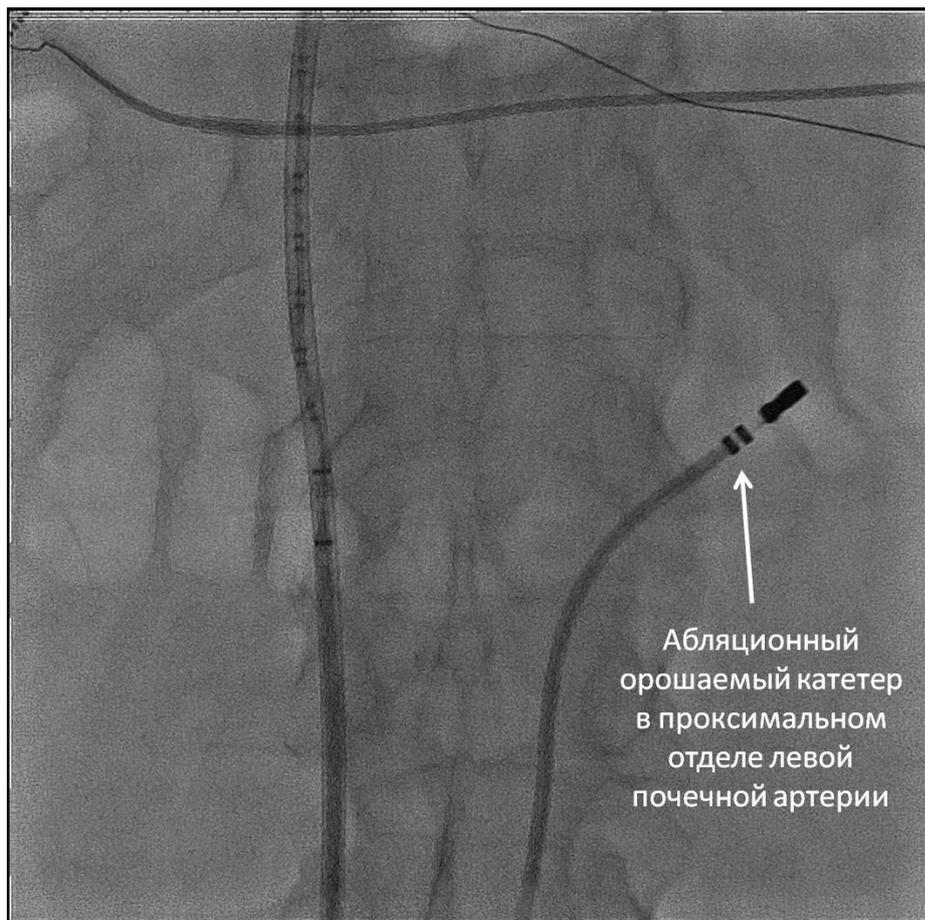


Рисунок 3.7. Денервация левой почечной артерии

3.1.5. Временные характеристики вмешательства

В табл. 3.2 представлена информация о временных характеристиках вмешательства в изучаемых группах пациентов. В группе изучаемого вмешательства по сравнению с группой контроля отмечалось статистически значимое увеличение времени рентгеноскопии и совокупной продолжительности процедуры. Для времени РЧА достоверно не было продемонстрировано достоверных различий.

Таблица 3.2. Временные характеристики вмешательств

Параметр	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)	P
Продолжительность процедуры (мин), медиана (диапазон)	176 (150-210)	132 (115-190)	0,021
Время рентгеноскопии (мин), медиана (диапазон)	49 (28-60)	36 (23-59)	0,033
Время РЧА (мин), медиана (диапазон)	52 (42-74)	48 (44-68)	>0,05

Примечание. РЧА – радиочастотная катетерная абляция

3.2. Эффективность вмешательства

3.2.1. Раннее рецидивирование фибрилляции предсердий

Время до раннего рецидива (эпизод ФП/ТП/предсердных тахикардий продолжительностью свыше 30 секунд в первые 3 месяца наблюдения) после вмешательства статистически не различалось в обеих группах ($p=0,46$, Cox F-test; рис. 3.8). Частота ранних рецидивов ФП/ТП/предсердных тахикардий составила 15% в группе изучаемого вмешательства и 15% – в группе контроля. Медиана бремени ФП составила 0% в обеих группах. В группе изучаемого вмешательства отмечалась тенденция к более позднему рецидивированию ФП/ТП/ предсердных тахикардий по сравнению с

группой контроля (медиана времени до рецидива 74 и 15 дней, соответственно).

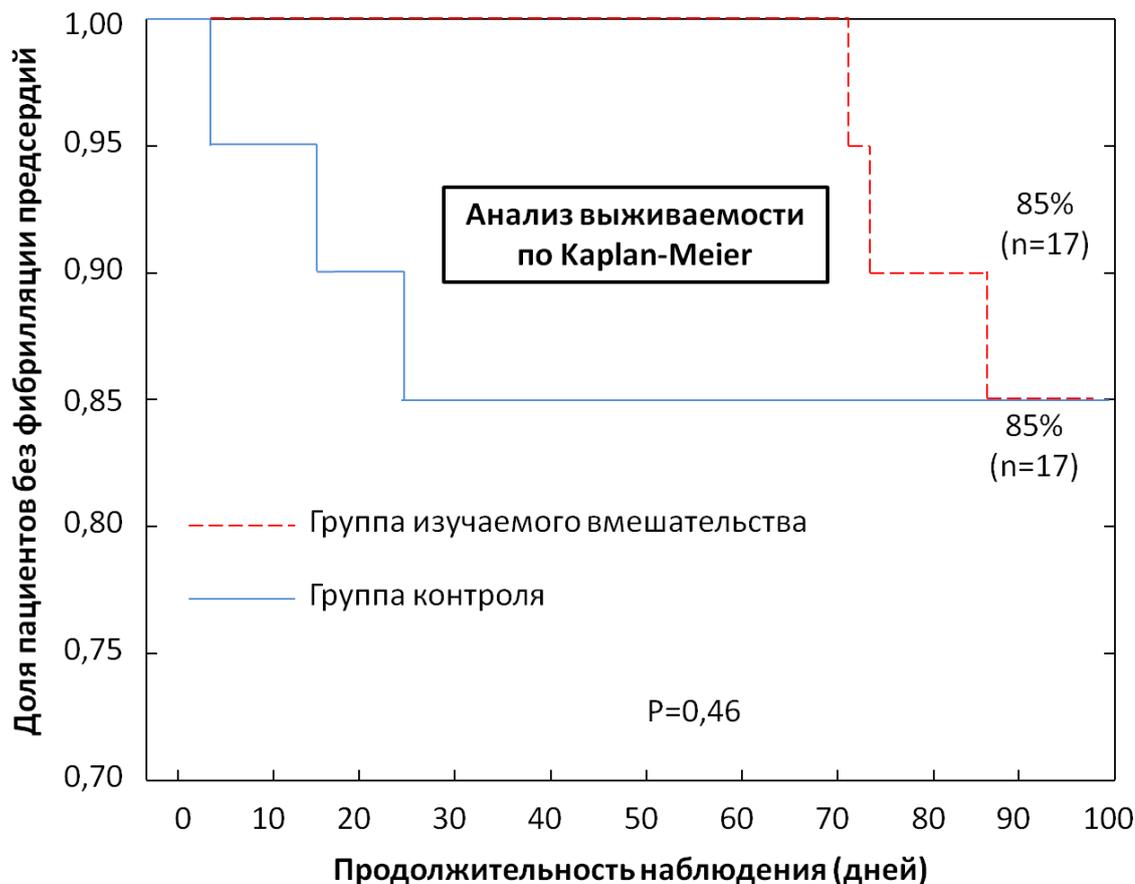


Рисунок 3.8. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в первые три месяца наблюдения в группе изучаемого вмешательства и в группе контроля

3.2.2. Рецидивирование фибрилляции предсердий через 3 и более месяцев после перенесенного вмешательства

Время до рецидива ФП/ТП/предсердных тахикардий через три и более месяцев после вмешательства статистически не различалось в обеих группах ($p=0,34$, Cox F-test; рис. 3.9). Частота рецидивов ФП/ТП/ предсердных тахикардий составила 25% в группе изучаемого вмешательства и 20% – в группе контроля. Медиана времени до рецидива ФП составила 0% в обеих группах. У пациентов, перенесших ДПА, за 12 месяцев наблюдения отмечалось достоверно меньшее количество эпизодов ФП продолжительностью более 1 часа (5% и 30% в группе изучаемого вмешательства и в группе контроля, соответственно; $p=0,04$).

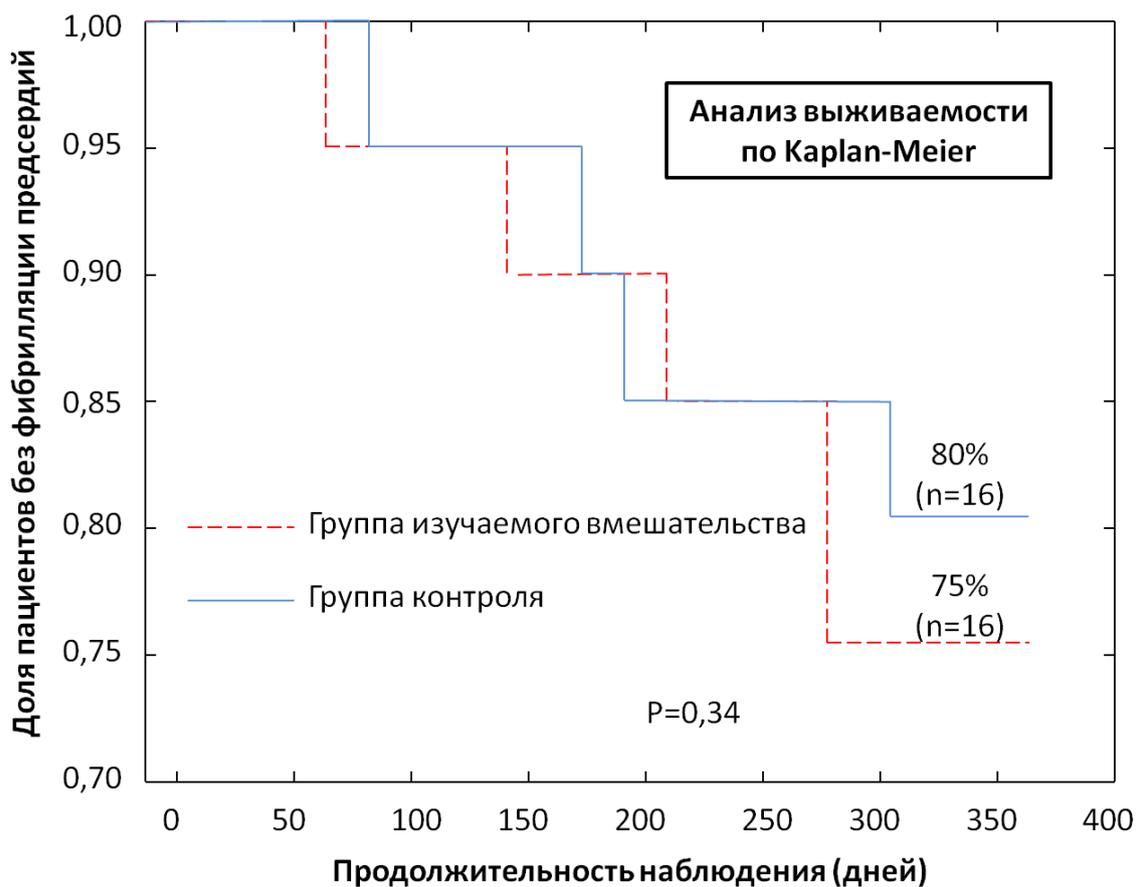


Рисунок 3.9. Кривые выживаемости Каплана-Мейера через три и более месяцев наблюдения в группе изучаемого вмешательства и в группе контроля

В ходе наблюдения у одного пациента (5%) из группы изучаемого вмешательства было зарегистрировано прогрессирование ФП до постоянной формы.

На эффективность ДПА в изучаемой популяции могла оказать влияние форма ФП. Представляется вероятным, что умеренно выраженные явления ремоделирования нервной ткани у пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в данное исследование, препятствовали полноценной реализации эффектов ДПА и способствовали идентичной эффективности процедуры в изучаемых группах.

Полученные результаты также могут быть связаны с уровнем АД, который использовался в качестве критерия включения. В отличие от большинства других работ в нашем исследовании резистентность АД не являлась критерием включения, в связи с чем приблизительно у 50%

пациентов по данным исходного самоконтроля регистрировались целевые средние значения АД, что могло повлиять на кумулятивную эффективность вмешательства.

Использование в качестве критериев исключения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и некардиальной патологии (СД, хроническая болезнь почек) также могло способствовать сравнительно низкой эффективности ДПА.

Данные об уменьшении продолжительности эпизодов ФП и наличии тенденции к увеличению времени до первого рецидива ФП в слепом периоде в группе ДПА ранее не публиковались и требуют дополнительного изучения в более крупных исследованиях с соответствующим дизайном.

3.2.3. Предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий после перенесенного вмешательства

Идентификация предикторов рецидивирования ФП и других предсердных аритмий после перенесенной РЧА осуществлялась посредством представленных ниже действий.

Этап 1. Определение статистически значимых различий значений потенциальных предикторов в группах с документированными рецидивами ФП/ТП/предсердных тахикардий и сохраняющимся синусовым ритмом (статистика Манна-Уитни для непрерывных параметров; критерий Хи-квадрат Пирсона для категориальных параметров; табл. 3.3).

Таблица 3.3. Параметры, включенные в логистический регрессионный анализ

Параметр	Рецидив ФП/ТП/ПТ (n=20)	Без рецидива ФП/ТП/ПТ (n=20)	P
Диаметр ЛВЛВ (см), медиана (диапазон)	1,9 (1,7-2,4)	1,6 (1,3-2,2)	0,02
Типичное ТП, n (%)	1 (5)	10 (50)	0,05

Примечание. ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ПТ – предсердные тахикардии, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий

Этап 2. Проведение логистического регрессионного анализа с использованием параметров для которых величина P составила менее 0,1.

В логистический регрессионный анализ были включены диаметр левой верхней ЛВ и наличие типичного ТП. Оба параметра являлись независимыми предикторами рецидивирования предсердных тахикардий в группе изучаемого вмешательства и группе контроля (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий по данным логистического регрессионного анализа

Параметр	ОШ	ДИ	P
Диаметр ЛВЛВ	1,22	1,16-1,34	0,01
Типичное ТП	0,87	0,62-0,93	0,04

Примечание. ДИ – доверительный интервал, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ОШ – отношение шансов, ТП – трепетание предсердий

Для определения оптимальных значений чувствительности и специфичности диаметра левой верхней ЛВ при прогнозировании рецидивирования предсердных тахикардий после РЧА ЛП был выполнен

ROC-анализ (рис. 3.10). При диаметре левой верхней ЛВ свыше 1,8 см чувствительность и специфичность составили 60% и 95%, соответственно (площадь под ROC-кривой 0,808; точность 83,33%).

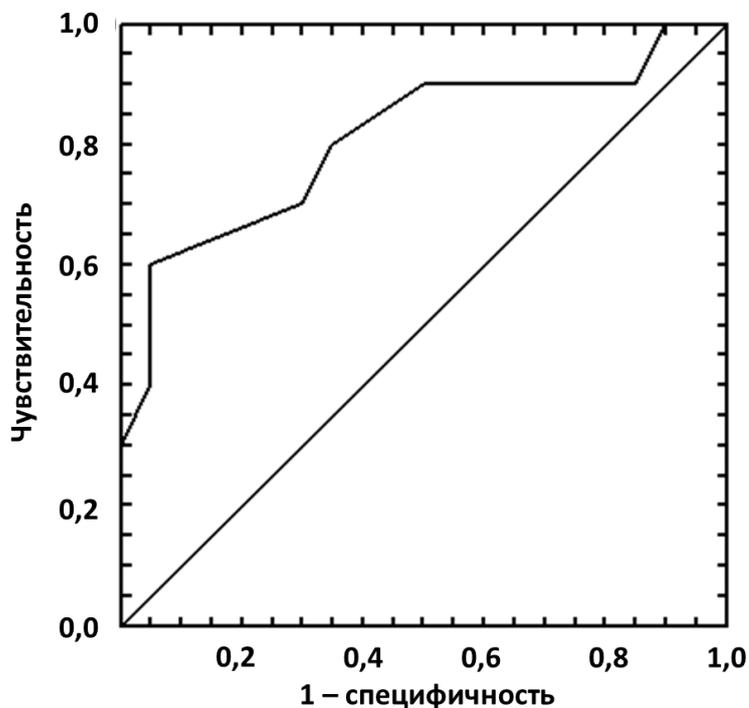


Рисунок 3.10. ROC-кривая для диаметра левой верхней легочной вены

С учетом имеющихся данных полученные результаты можно объяснить связью между типичным ТП и активностью триггеров, расположенных вне ЛВ, а также возможностью взаимной трансформации типичного ТП и ФП.

Роль диаметра левой верхней ЛВ в качестве предиктора рецидивирования ФП вероятно связана с потенциальной сложностью последовательного нанесения РЧ-воздействий на большей площади предсердной ткани, что затрудняет создание трансмуральных повреждений и увеличивает вероятность возобновления проведения. Кроме того, увеличение ЛВ может свидетельствовать о наличии комплексного аритмогенного субстрата и выраженных структурных изменениях ЛП, а также являться маркером других факторов риска, способствующих рецидивированию ФП после РЧА.

3.3. Безопасность вмешательства

3.3.1. Кумулятивная частота осложнений вмешательства

При анализе безопасности учитывались осложнения, связанные с проведением процедуры (табл. 3.5). Классификация осложнений осуществлялась в соответствии с Экспертным консенсусным документом по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий (2017 г.) [Ошибка! Залка не определена.].

Интраоперационно в группе контроля был зарегистрирован один случай тампонады/гемоперикарда, потребовавший экстренного дренирования полости перикарда. Данное осложнение не повлияло на последующее течение послеоперационного периода и сроки госпитализации. В соответствии с определением, представленным в Экспертном консенсусном документе по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий осложнение было классифицировано как серьезное [Ошибка! Залка не определена.].

В раннем послеоперационном периоде в группе изучаемого вмешательства у одного пациента была диагностирована псевдоаневризма бедренной артерии, потребовавшая компрессионной терапии. Данное осложнение не повлияло на последующее течение послеоперационного периода и сроки госпитализации. В соответствии с определением, представленным в Экспертном консенсусном документе по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий осложнение не было классифицировано как серьезное [Ошибка! Залка не определена.].

Таблица 3.5. Осложнения вмешательства

Осложнение процедуры	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)
Псевдоаневризма, n (%) бедренной артерии	1 (5%)	0 (0%)
Тампонада/гемоперикард,	0 (0%)	1 (5%)

n (%)		
-------	--	--

3.3.1. Вопросы, связанные с безопасностью денервации почечных артерий

При планировании исследования было выделено три вопроса, связанных с безопасностью ДПА:

- Возникновение стеноза ПА по данным УЗДС ПА.
- Нарушение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации в группе изучаемого вмешательства по сравнению с группой контроля, анализ случаев впервые возникшей хронической болезни почек и ее прогрессирования).
- Ортостатическая гипотония (характерные клинические проявления, снижение систолического и диастолического АД более чем на 20 и 10 мм рт. ст., соответственно, при переходе из горизонтального в вертикальное положение при наблюдении в течение 10 минут).

При наблюдении в течение 12 месяцев не было зарегистрировано случаев стеноза ПА, нарушения функции почек (рис. 3.10) и ортостатической гипотонии, обусловленных проведенным вмешательством.

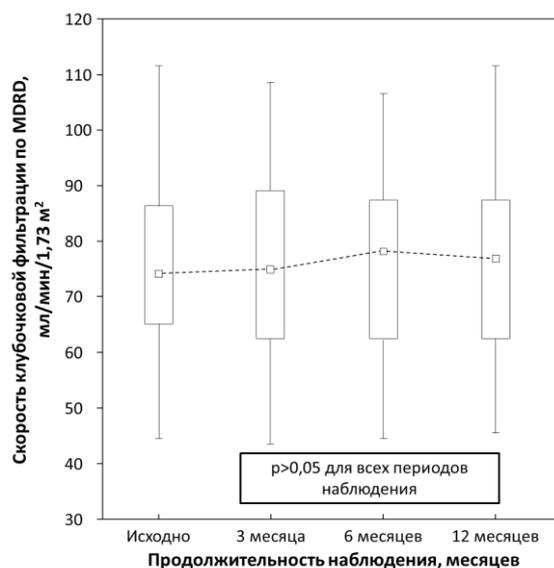


Рисунок 3.10. Изменения скорости клубочковой фильтрации по MDRD в группе ДПА

ГЛАВА 4. ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ (ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ)

4.1. Изменения артериального давления после перенесенного вмешательства

Для определения статистической значимости внутригрупповых изменений систолического и диастолического АД использовался критерий Фридмана с последующим апостериорным сравнением посредством критерия знаков. С целью идентификации межгрупповых различий применялся U-критерий Манна-Уитни. В качестве критерия клинической значимости изменений цифр АД была взята величина 10 мм рт. ст.

В отличие от группы контроля в группе изучаемого вмешательства наблюдалось статистически достоверное динамическое снижение систолического и диастолического АД при наблюдении в течение 12 месяцев (рис. 4.1-4.2, табл. 4.1). Снижение систолического АД не являлось клинически значимым и за установленный период наблюдения составило 3,1 мм рт. ст. в группе изучаемого вмешательства и 1,5 мм рт. ст. в группе контроля. Абсолютная величина снижения диастолического АД по сравнению с исходным уровнем составила 11,7 мм рт. ст. после ДПА (3,1 мм рт. ст. – в группе контроля, $p=0,049$). На момент завершения исследования разность межгрупповых значений диастолического АД составила 6,1 мм рт. ст.

Таблица 4.1. Изменения систолического и диастолического артериального давления в группе изучаемого вмешательства и группе контроля через 1, 3, 6 и 12 месяцев после перенесенного вмешательства

Параметр	Группа изучаемого вмешательства (n=20)	Группа контроля (n=20)	P
САД (исходно), медиана (диапазон)	138,5 (120,1-149,4)	139,3 (118,7-150,1)	>0,05
САД (1 месяц), медиана (диапазон)	140,1 (114,1-154,9)	138,3 (116,0-158,8)	>0,05
САД (3 месяца), медиана (диапазон)	139,8 (106,7-159,9)	138,8 (118,2-160,4)	>0,05
САД (6 месяцев), медиана (диапазон)	137,7 (104,1-156,6)	139,8 (118,4-167,0)	>0,05
САД (12 месяцев), медиана (диапазон)	135,4 (101,0-155,5)	137,8 (117,7-171,5)	>0,05
ДАД (исходно), медиана (диапазон)	94,9 (78,0-105,7)	92,4 (78,1-104,7)	>0,05
ДАД (1 месяц), медиана (диапазон)	93,9 (73,8-113,7)	91,6 (73,3-112,1)	>0,05
ДАД (3 месяца), медиана (диапазон)	98,3 (71,0-115,8)	90,2 (68,2-115,6)	>0,05
ДАД (6 месяцев), медиана (диапазон)	96,2 (68,5-115,2)	88,3 (63,7-118,4)	>0,05
ДАД (12 месяцев), медиана (диапазон)	83,2 (56,9-103,9)	89,3 (61,6-122,3)	0,049

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

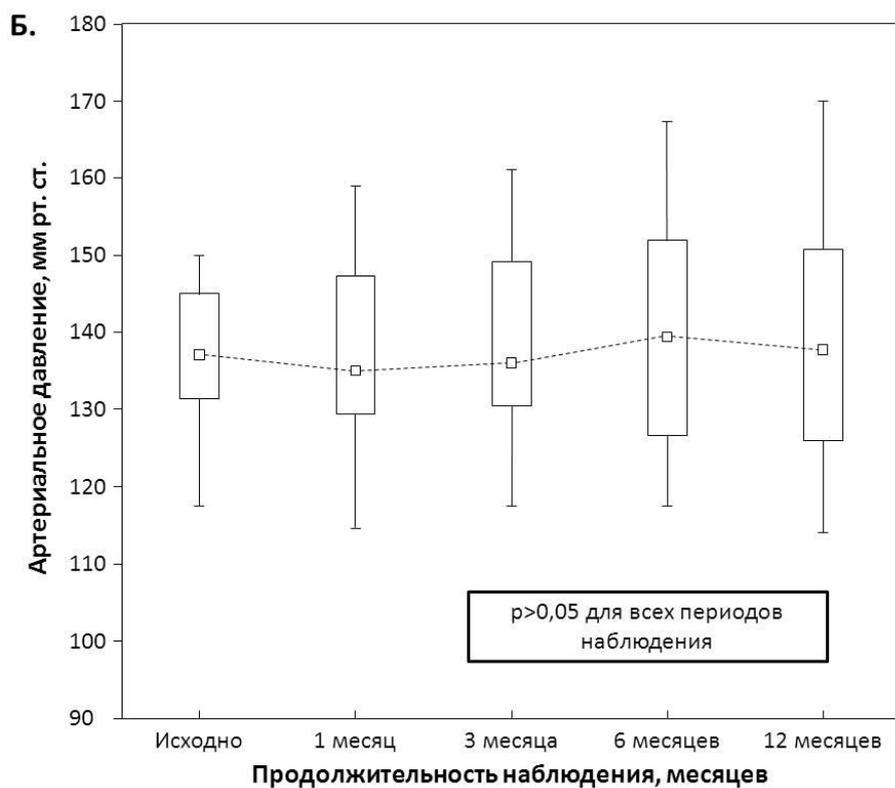
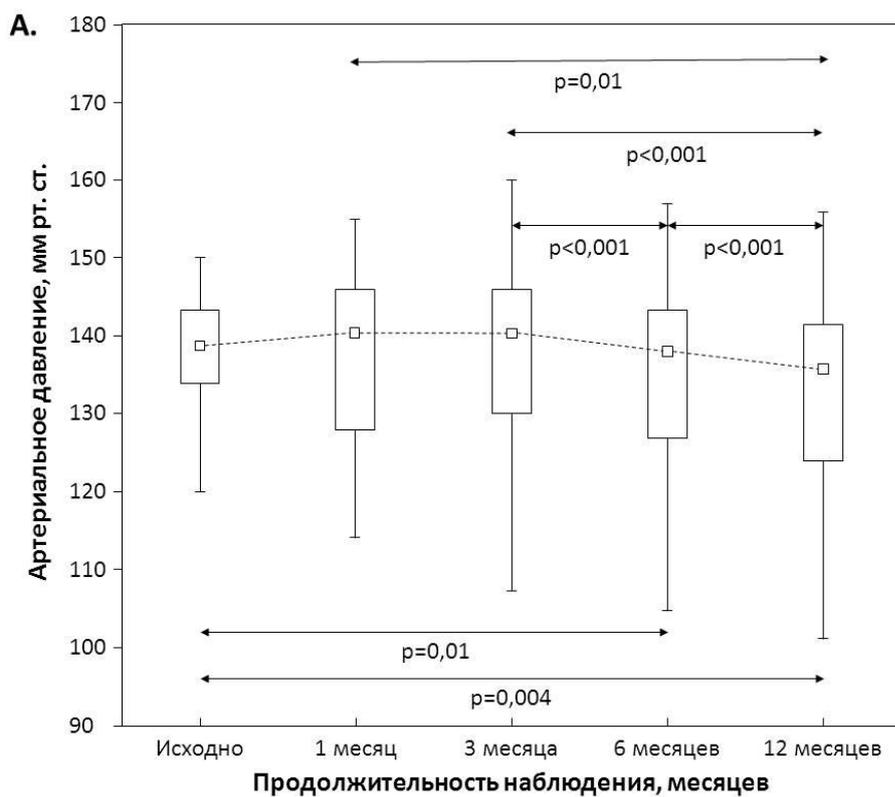


Рисунок 4.1. Изменения систолического артериального давления при продолжительности наблюдения в течение 12 месяцев в группе изучаемого вмешательства (А) и в группе контроля (Б)

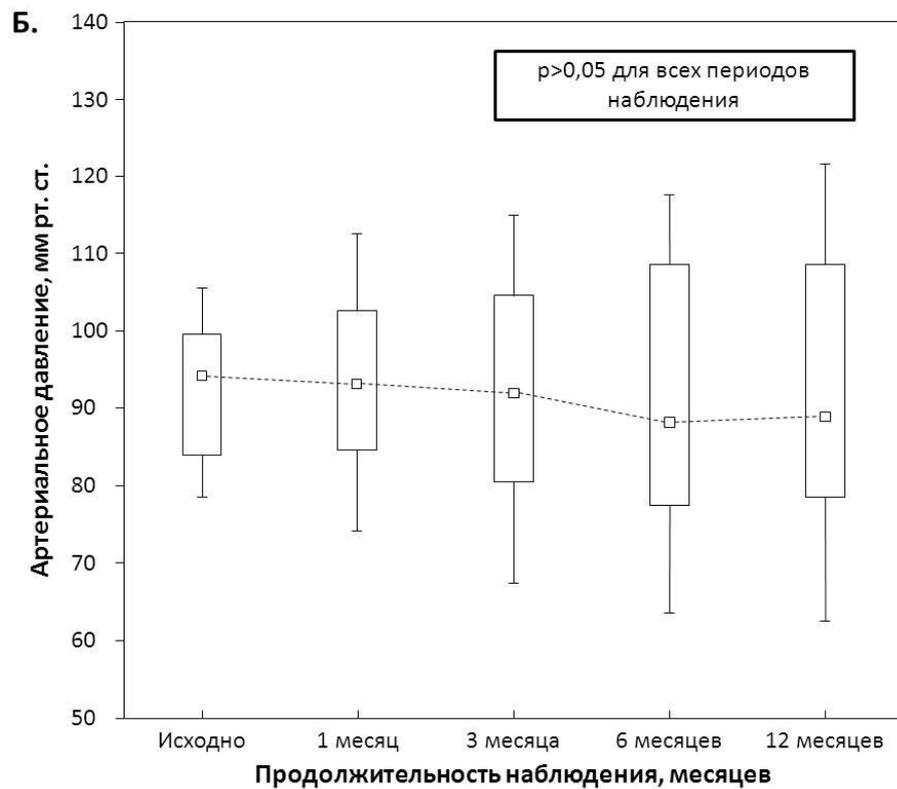
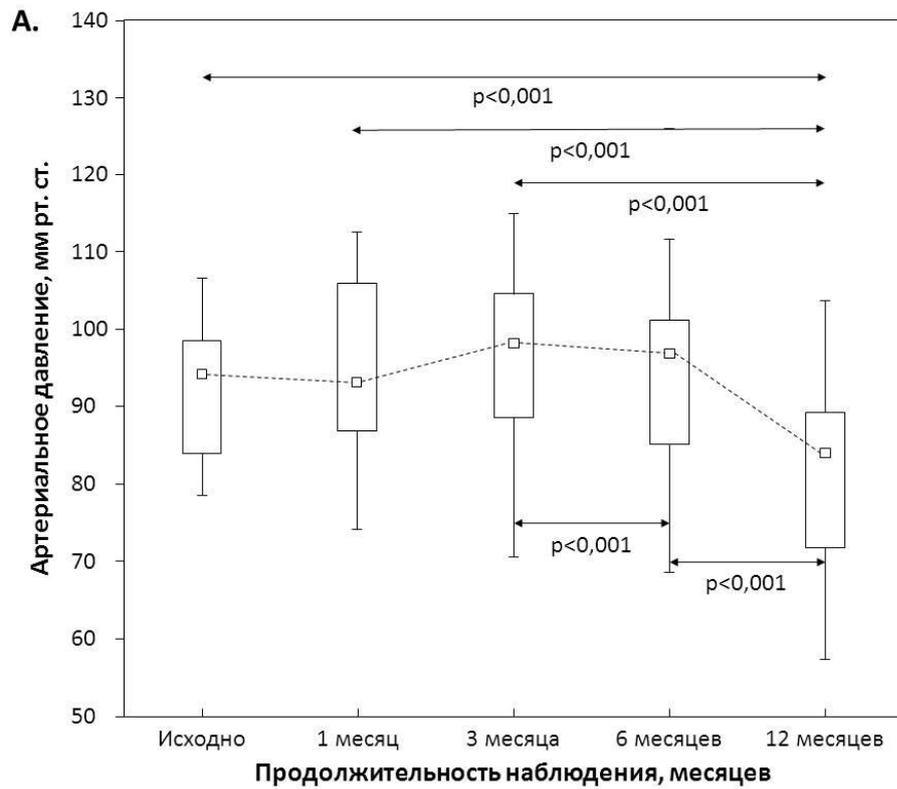


Рисунок 4.2. Изменения диастолического артериального давления при продолжительности наблюдения в течение 12 месяцев в группе изучаемого вмешательства (А) и в группе контроля (Б)

При проведении статистического анализа не было идентифицировано предикторов клинически значимого снижения АД.

Несмотря на отсутствие работ, в которых целенаправленно изучалось действие ДПА в отношении контроля АД у пациентов с нерезистентной АГ, полученные результаты можно назвать ожидаемыми. Так, в ряде опубликованных исследований продемонстрирована ассоциация между исходным уровнем АД и эффективностью вмешательства при длительном наблюдении. Наиболее вероятно ДПА в меньшей степени влияет на показатели АД при умеренных изменениях активности симпатического отдела АНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе у пациентов с нерезистентной АГ.

4.2. Изменения качества жизни после перенесенного вмешательства

4.2.1. Качество жизни по данным опросника SF-36 среди всех пациентов, включенных в исследование

У пациентов, включенных в исследование (табл. 4.2), до выполнения запланированной процедуры по сравнению с референсным значением отмечалось снижение показателей КЖ по шкалам общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (Vt), социального функционирования (SF), ролевого функционирования (RE), обусловленного эмоциональным состоянием; и психического здоровья (MH).¹⁴⁰

Таблица 4.2. Исходные показатели качества жизни у пациентов, включенных в исследование

Параметр	Величина показателя по данным опросника SF-36, медиана (диапазон)	Референсные значения, медиана (межквартильный диапазон)
PF	55 (35-75)	55,15 (45,23-57,13)
RP	50 (0-75)	49,10 (37,30-60,90)
BP	72 (0-100)	49,89 (42,27-60,92)
GH	25 (5-55)	49,19 (44,03-57,97)
Vt	45 (15-75)	52,20 (43,10-59,03)
SF	37,5 (0-100)	52,27 (41,60-57,61)
RE	33,3 (0,0-100,0)	52,25 (36,36-60,19)
MH	36 (4-76)	50,59 (43,58-58,60)
PCS	39,6 (20,1-52,7)	
MCS	31,3 (17,3-44,4)	

Примечание. PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. MH – психическое здоровье. PCS – физический компонент здоровья. MCS – психический компонент здоровья.

С целью определения ассоциации между клинико-демографическими характеристиками и показателями КЖ был проведен корреляционный анализ (расчет коэффициента корреляции Спирмена), в котором использовались следующие параметры: возраст, объем ЛП, длительность АГ и ФП, количество антиаритмических (назначения с момента выявления ФП) и антигипертензивных препаратов, все шкалы опросника SF-36. В ходе анализа продемонстрирована слабая и умеренная отрицательная корреляция между отдельными шкалами психического здоровья (шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием; шкала жизненной активности; шкала психического здоровья, физический и

психический компоненты здоровья), количеством антиаритмических и антигипертензивных препаратов, длительностью АГ и ФП (табл. 4.3).

Продемонстрированная связь между количеством антигипертензивных препаратов и КЖ свидетельствует о необходимости рационального подхода к лечению АГ и при возможности минимизации количества используемых медикаментозных средств.

Корреляция между длительностью анамнеза ФП, количеством ранее используемых антиаритмических препаратов и отдельными параметрами КЖ дает возможность косвенно оценить эффективность лечения ФП до проведения РЧА ЛП. Данное наблюдение позволяет сделать заключение о необходимости максимально раннего интервенционного лечения ФП в соответствии с международными рекомендациями.

Таблица 4.3. Корреляции между базовыми характеристиками и параметрами оценки качества жизни по данным опросника SF-36 у пациентов, включенных в исследование

	АГ длительность	ФП длительность	ААП количество	АГП количество
PF	0,05	0,21	0,11	-0,29
RP	-0,07	-0,32	-0,57	-0,37
BP	0,24	0,09	0,02	-0,11
GH	0,13	-0,1	0,07	0
Vt	-0,19	-0,13	-0,38	-0,02
SF	0,09	0,22	0,1	0,12
RE	-0,03	-0,01	-0,3	-0,05
MH	-0,36	0,16	-0,53	0,23
PCS	-0,04	0,07	-0,6	-0,27
MCS	-0,03	-0,09	-0,43	-0,48

Примечание. PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. MH –

психическое здоровье. PCS – физический компонент здоровья. MCS – психический компонент здоровья.

4.2.2. Изменения качества жизни по данным опросника SF-36 после перенесенного вмешательства среди всех пациентов, включенных в исследование

У пациентов после перенесенной РЧА ЛП отмечалось статистически значимое улучшение КЖ по всем шкалам опросника SF-36 (рис. 4.3, табл. 4.4) за исключением шкалы интенсивности боли (BP).

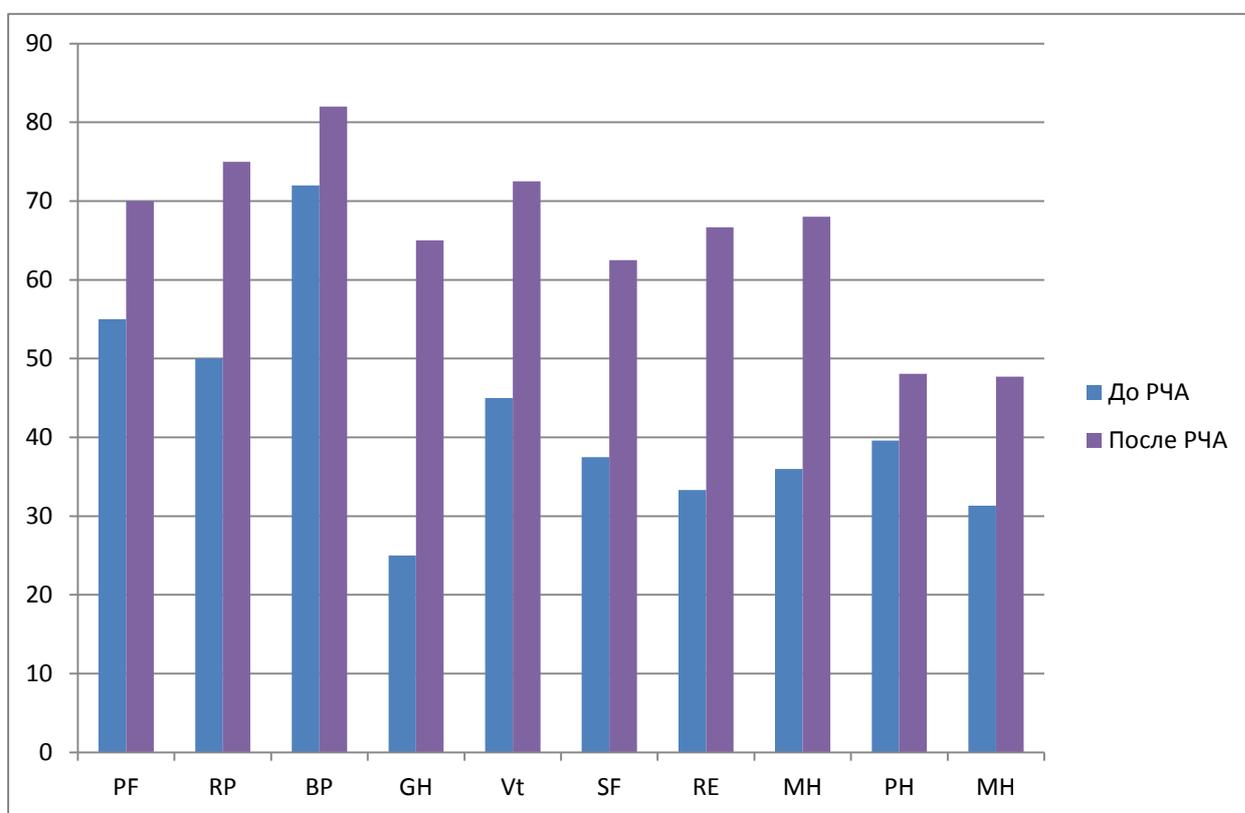


Рисунок 4.3. Изменение качества жизни после перенесенной радиочастотной катетерной абляции через 12 месяцев наблюдения. Примечание. PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. MH – психическое здоровье. PCS – физический компонент здоровья. MCS – психический компонент здоровья.

Таблица 4.4. Изменение качества жизни после перенесенной радиочастотной катетерной абляции через 12 месяцев наблюдения

Параметр	До РЧА	После РЧА	P
PF, медиана (диапазон)	55 (35-75)	70 (20-95)	<0,05
RP, медиана (диапазон)	50 (0-75)	75 (0-100)	<0,05
BP, медиана (диапазон)	72 (0-100)	82 (0-100)	НЗ
GH, медиана (диапазон)	25 (5-55)	65 (0-87)	<0,05
Vt, медиана (диапазон)	45 (15-75)	72,5 (0-100)	<0,05
SF, медиана (диапазон)	37,5 (0-100)	62,5 (0-100)	<0,05
RE, медиана (диапазон)	33,3 (0,0-100,0)	66,7 (0,0-100,0)	<0,05
MH, медиана (диапазон)	36 (4-76)	68 (12-100)	<0,05
PCS, медиана (диапазон)	39,6 (20,1-52,7)	48,1 (29,1-60,0)	<0,05
MCS, медиана (диапазон)	31,3 (17,3-44,4)	47,7 (20,3-64,2)	<0,05

Примечание. PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. MH – психическое здоровье. PCS – физический компонент здоровья. MCS – психический компонент здоровья.

4.2.3. Изменения качества жизни после перенесенного вмешательства в зависимости от рецидивирования фибрилляции предсердий и других предсердных тахикардий

При отсутствии рецидивов ФП/ТП/предсердных тахикардий после перенесенной РЧА ЛП отмечалось статистически значимое улучшение КЖ по всем шкалам опросника SF-36 (табл. 4.5; рис. 4.4) за исключением шкалы интенсивности боли (BP) и шкалы ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Среди пациентов, у которых были диагностированы рецидивы ФП/ТП/предсердных тахикардий,

наблюдалось значимое улучшение показателя социального функционирования (SF).

Таблица 4.5. Изменение качества жизни после перенесенной радиочастотной катетерной абляции через 12 месяцев наблюдения в зависимости от рецидивирования ФП/ТП/предсердных тахикардий

Показатель	Без рецидива ФП			Рецидив ФП		
	До РЧА	После РЧА	P	До РЧА	После РЧА	P
PF, медиана (диапазон)	55 (35-75)	75 (55-95)	<0,05	50 (35-65)	45 (20-80)	НЗ
RP, медиана (диапазон)	50 (0-75)	75 (25-100)	<0,05	50 (0-50)	25 (0-75)	НЗ
BP, медиана (диапазон)	72 (0-100)	84 (0-100)	НЗ	72 (52-100)	64 (62-100)	НЗ
GH, медиана (диапазон)	25 (15-55)	67 (52-87)	<0,05	35 (5-42)	35 (0-87)	НЗ
Vt, медиана (диапазон)	45 (15-75)	80 (50-100)	<0,05	50 (35-75)	50 (0-65)	НЗ
SF, медиана (диапазон)	37,5 (0-100)	75 (25-100)	<0,05	12,5 (0-100)	37,5 (0-100)	<0,05
RE, медиана (диапазон)	33,3 (0-100)	66,7 (33,3-100)	НЗ	33,3 (0-100)	66,7 (0-100)	НЗ
MH, медиана (диапазон)	40 (4-76)	72 (52-100)	<0,05	32 (16-60)	36 (12-68)	НЗ
PCS, медиана (диапазон)	39,4 (20,1-52,7)	50,2 (38-60)	<0,05	41,3 (33,8-45,9)	44,2 (29,1-51,5)	НЗ
MCS, медиана (диапазон)	30,7 (17,3-44,4)	51,3 (35,1-64,2)	<0,05	33,5 (23,1-38,5)	35,2 (20,3-45,6)	НЗ

Примечание. PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. MH – психическое здоровье. PCS – физический компонент здоровья. MCS – психический компонент здоровья.

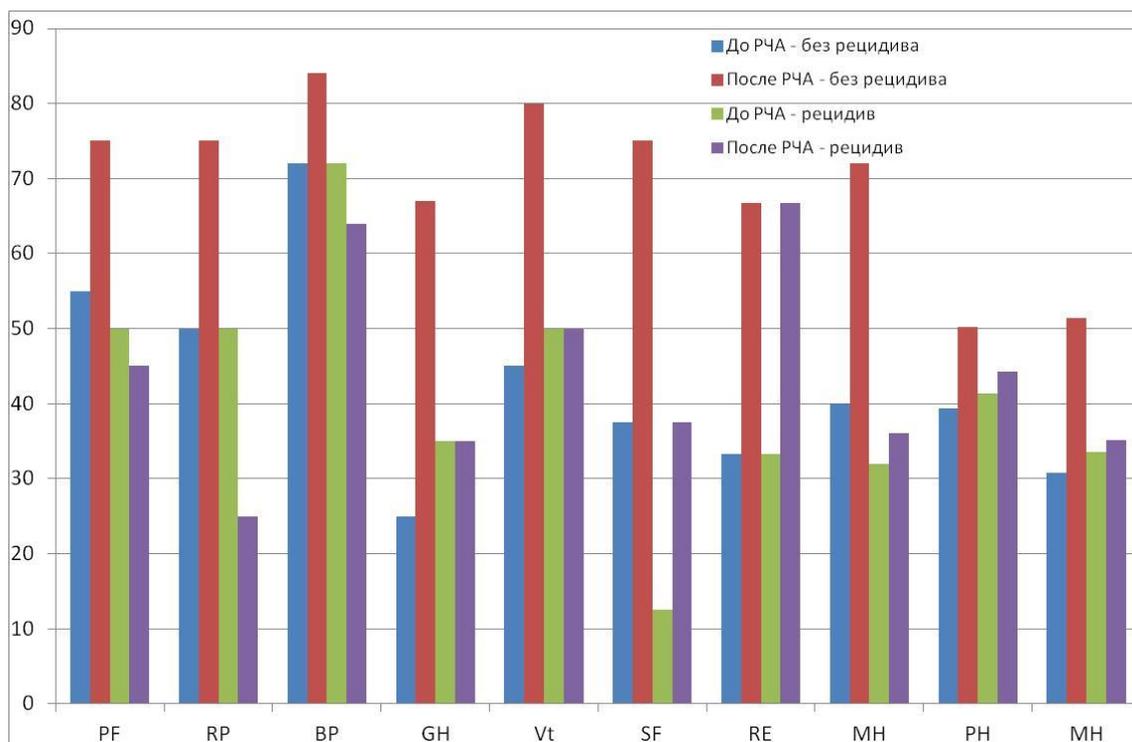


Рисунок 4.4. Изменение качества жизни после перенесенной радиочастотной катетерной абляции через 12 месяцев наблюдения в зависимости от рецидивирования ФП/ТП/предсердных тахикардий. Примечание. PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. MH – психическое здоровье. PH – физический компонент здоровья. MH – психический компонент здоровья.

4.2.4. Изменения качества жизни после перенесенного вмешательства в группе изучаемого вмешательства и группе контроля

В группе ДПА и группе контроля после вмешательства отмечалось статистически значимое улучшение КЖ по всем шкалам опросника SF-36 (табл. 4.6) за исключением шкалы интенсивности боли (BP). Показатели КЖ после процедуры статистически значимо не различались.

Таблица 4.6. Изменение качества жизни после перенесенной радиочастотной катетерной абляции через 12 месяцев наблюдения в зависимости от группы вмешательства

Показатель	РЧА левого предсердия+ДПА			РЧА левого предсердия		
	До РЧА	После РЧА	Р	До РЧА	После РЧА	Р
PF, медиана (диапазон)	55 (40-70)	70 (45-95)	<0,05	52,5 (35-75)	72,5 (20-85)	<0,05
RP, медиана (диапазон)	50 (0-75)	75 (0-100)	<0,05	50 (0-75)	75 (0-100)	<0,05
BP, медиана (диапазон)	70 (0-100)	80 (0-100)	НЗ	74 (22-100)	84 (42-100)	НЗ
GH, медиана (диапазон)	25 (10-55)	63,5 (10-87)	<0,05	30 (5-50)	66 (0-82)	<0,05
Vt, медиана (диапазон)	42,5 (15-75)	67,5 (35-100)	<0,05	45 (20-75)	75 (0-100)	<0,05
SF, медиана (диапазон)	43,75 (0-100)	68,75 (0-100)	<0,05	25 (0-87,5)	62,5 (0-100)	<0,05
RE, медиана (диапазон)	33,3 (0-100)	66,7 (33,3-100)	<0,05	33,3 (0-100)	66,7 (0-100)	<0,05
MH, медиана (диапазон)	40 (4-72)	70 (24-100)	<0,05	32 (8-76)	68 (12-88)	<0,05
PCS, медиана (диапазон)	39,3 (32,7-49,4)	46,9 (33,5-58,6)	<0,05	40,2 (20,1-52,7)	48,7 (29,1-60)	<0,05
MCS, медиана (диапазон)	35,5 (19,8-44,4)	49,0 (30,7-64,2)	<0,05	30,7 (17,3-38,6)	45,9(20,3-60,9)	<0,05

Примечание. ДПА – денервация почечных артерий, НЗ – статистически незначимо, РЧА – радиочастотная катетерная абляция, PF – физическое функционирование. RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. BP – интенсивность боли. GH – общее состояние здоровья. Vt – жизненная активность. SF – социальное функционирование. RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным

состоянием. МН – психическое здоровье. PCS – физический компонент здоровья. MCS – психический компонент здоровья.

В данном исследовании после РЧА наблюдалось улучшение КЖ по большинству показателей шкалы SF-36, что согласуется с результатами ранее опубликованных работ. В группе изучаемого вмешательства не продемонстрировано дополнительного улучшения КЖ. Улучшение показателя социального функционирования в группе с рецидивами предсердных тахикардий вероятно связано с уменьшением количества эпизодов ФП и уменьшением выраженности симптомов аритмии.

Полученные в исследовании результаты позволяют наглядно проиллюстрировать два представленных ниже клинических случая.

Клинический случай 1

Пациент, 52 лет, с резистентной АГ и пароксизмальной формой симптомной ФП поступил в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России для выполнения РЧА ЛП. Ранее пациент получал антиаритмическую терапию пропранололом и амиодароном без видимого эффекта. На момент госпитализации пациент принимал следующие лекарственные препараты: амиодарон 200 мг х 1 р/д, метопролола сукцинат 50 мг х 1 р/д, дабигатрана эхсетилат 150 мг х 2 р/д, периндоприл 10 мг х 1 р/д, амлодипин 10 мг х 1 р/д, гидрохлортиазид 25 мг х 1 р/д, аторвастатин 20 мг х 1 р/д. На фоне терапии отмечались еженедельные высокосимптомные эпизоды ФП, требующие экстренного обращения за медицинской помощью и в отдельных случаях – госпитализации в стационар. По данным проведенных обследований были исключены вторичные причины ФП. Из факторов риска ФП были идентифицированы резистентная АГ (средние цифры АД за 7 дней измерений 156/102 мм рт. ст. на фоне вышеуказанной терапии) и дислипидемия. При КТ-ангиографии объем ЛП составил 102 см³, особенностей ЛВ, препятствующих/затрудняющих проведение вмешательства выявлено не было.

Вмешательство состояло из следующих этапов:

1. Изоляция ЛВ с верификацией блоков входа и выхода
2. РЧА кава-трикуспидального перешейка с целью создания двунаправленного блока проведения (в связи с интраоперационной индукцией устойчивого эпизода типичного ТП)
3. Двусторонняя ДПА
4. Имплантация кардиомонитора *Reveal^{XT}* (Medtronic, США)

Интраоперационно были достигнуты следующие конечные точки вмешательства: ИЛВ с документацией блоков входа и выхода, двунаправленный блок проведения в кава-трикуспидальном перешейке, невозможность индукции ФП/ТП/предсердных тахиаритмий.

Продолжительность вмешательства составила 152 минуты. Рентгеновское время: 35 минут. В раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с проведением процедуры, зарегистрировано не было. Пациент был выписан на 3 день после процедуры.

При динамическом наблюдении в течение 12 месяцев не было зарегистрировано эпизодов ФП продолжительностью свыше 30 секунд. Клинически значимое снижение АД отмечалось через 6 месяцев (143,1/97,3 мм рт. ст., 136,9/91,7 мм рт. ст. через 6 и 12 месяцев, соответственно) после процедуры и сохранялось в течение всего периода наблюдения. После вмешательства также наблюдалось улучшение КЖ по показателям PF (физическое функционирование), RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), GH (общее состояние здоровья), Vt (жизненная активность), SF (социальное функционирование), RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), MH (психическое здоровье), PCS (физический компонент здоровья), MCS (психический компонент здоровья).

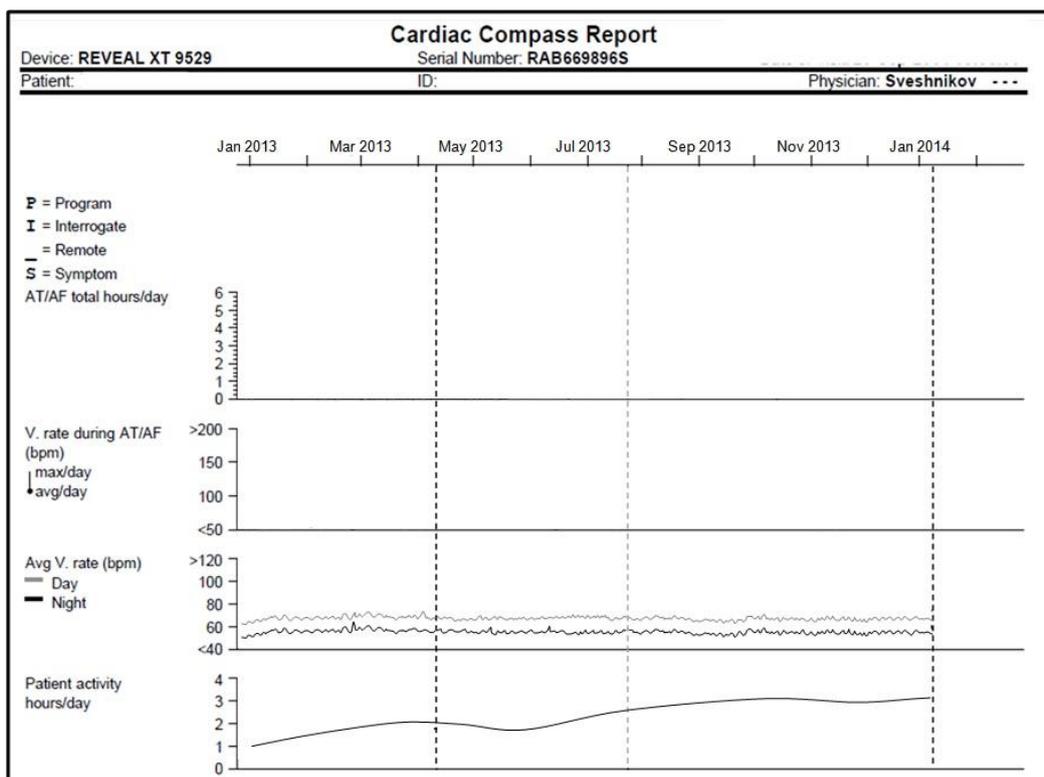


Рисунок 3.15. Бремя фибрилляции предсердий по данным имплантируемого кардиомонитора *Reveal^{XT}*

Клинический случай 2

Пациент, 63 лет, с АГ 2 ст. и пароксизмальной формой симптомной ФП поступила в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России для выполнения РЧА ЛП. Ранее пациентка получала антиаритмическую терапию амиодароном без видимого эффекта. На момент госпитализации пациентка принимала следующие лекарственные препараты: амиодарон 200 мг х 1 р/д, варфарин 5 мг х 1 р/д, рамиприл 5 мг х 1 р/д, гидрохлортиазид 25 мг х 1 р/д. На фоне терапии отмечались ежедневные высокосимптомные эпизоды ФП, требующие экстренного обращения за медицинской помощью и в отдельных случаях – госпитализации в стационар. По данным проведенных обследований были исключены вторичные причины ФП. Из факторов риска ФП были идентифицированы резистентная АГ (средние цифры АД за 7 дней измерений 156/102 мм рт. ст. на фоне вышеуказанной терапии), абдоминальное ожирение (ИМТ 36,2 кг/м²), синдром обструктивного ночного

апноэ (индекс апноэ-гипопноэ 32) и дислипидемия. При КТ-ангиографии объем ЛП составил 124 см³, особенностей ЛВ, препятствующих/затрудняющих проведение вмешательства выявлено не было.

Вмешательство состояло из следующих этапов:

1. Изоляция ЛВ с верификацией блоков входа и выхода
2. Двусторонняя ДПА
3. Имплантация кардиомонитора *Reveal^{XT}* (Medtronic, США)

Интраоперационно были достигнуты следующие конечные точки вмешательства: ИЛВ с документацией блоков входа и выхода, невозможность индукции ФП/ТП/предсердных тахикардий.

Продолжительность вмешательства составила 106 минут. Рентгеновское время: 28 минут. В раннем послеоперационном периоде наблюдался рецидив ФП продолжительностью 8 часов, купированный внутривенным введением амиодарона. Пациентка была выписана на 4 день после процедуры. В стационаре были подобраны параметры для последующего амбулаторного проведения СРАР-терапии.

При динамическом наблюдении в течение 12 месяцев отмечались неоднократные короткие малосимптомные эпизоды ФП. На амбулаторном этапе была продолжена СРАР-терапия, были даны рекомендации по увеличению физической активности и рациональному питанию. Через 3 месяца после РЧА бремя ФП составило 4%. Через 4 месяца наблюдалось значительное снижение количества эпизодов ФП, что может быть обусловлено завершением слепого периода и коррекцией ранее идентифицированных факторов риска (аэробные физические нагрузки продолжительностью не менее 30 минут три раза в неделю, снижение ИМТ до 31,2 кг/м², снижение уровня ЛПНП до 2,4 ммоль/л). Клинически значимых изменений АД не регистрировалось в течение всего периода наблюдения. После вмешательства также наблюдалось улучшение КЖ по показателям RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), GH

(общее состояние здоровья), SF (социальное функционирование), RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), MH (психическое здоровье), PCS (физический компонент здоровья), MCS (психический компонент здоровья).

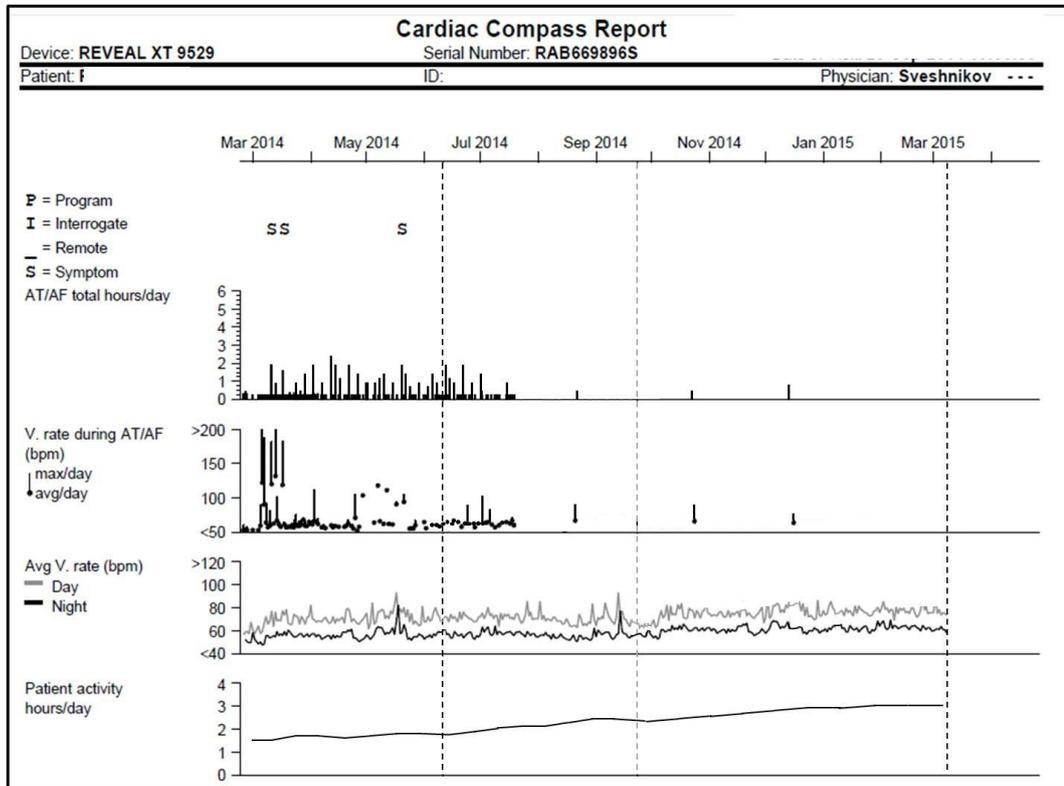


Рисунок 3.16. Время фибрилляции предсердий по данным имплантируемого кардиомонитора *Reveal^{XT}*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе в рамках проспективного рандомизированного исследования у 40 пациентов с пароксизмальной формой ФП и АГ изучены эффективность и безопасность симультанной процедуры ИЛВ и ДПА при продолжительности наблюдения в течение 12 месяцев, идентифицированы предикторы рецидивирования предсердных тахиаритмий, выполнена оценка КЖ после вмешательства.

Основные итоги выполненного исследования заключаются в следующем:

– У пациентов с пароксизмальной формой ФП и АГ при продолжительности наблюдения в течение 12 месяцев ДПА не оказала влияния на кумулятивную эффективность вмешательства при использовании в качестве конечной точки симптомных и асимптомных эпизодов предсердных тахиаритмий продолжительностью свыше 30 секунд;

– У пациентов, перенесших ДПА, через 12 месяцев наблюдения отмечались (1) достоверное уменьшение количества эпизодов ФП продолжительностью свыше одного часа и (2) статистически значимое снижение диастолического АД; кроме того, после проведения ДПА продемонстрирована тенденция к увеличению времени до возникновения рецидивов ФП и других предсердных аритмий после вмешательства;

– В настоящем исследовании предикторами эффективности вмешательства являлись типичное ТП и диаметр левой верхней ЛВ;

– ИЛВ является вмешательством сопровождается достоверным улучшением КЖ у пациентов с пароксизмальной формой ФП и АГ при наблюдении в течение 12 месяцев, при рецидивировании предсердных тахиаритмий выраженность данного эффекта значительно уменьшается, но превышает исходный уровень.

Предложено следующее практическое применение результатов диссертационного исследования:

- Проведение ДПА возможно у отдельных категорий пациентов с пароксизмальной формой ФП и АГ с целью контроля АД.
- Рекомендовано использование идентифицированных предикторов эффективности вмешательства (типичное ТП, диаметр левой верхней ЛВ) при отборе пациентов для ИЛВ.

Перспективы дальнейшей разработки темы состоят:

- В продолжении наблюдения за пациентами, включенными в исследование, с целью определения долгосрочных результатов вмешательства.
- В организации и проведении исследований, направленных на проверку гипотез, полученных в данной работе (изучение ДПА в качестве средства профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий, снижения бремени ФП и, как следствие, метода профилактики ТЭО).
- В изучении ДПА у пациентов с непароксизмальными формами ФП и сопутствующей патологией.

ВЫВОДЫ

1. В группе исследуемого вмешательства и группе контроля не отмечалось статистически значимых различий в отношении анатомических особенностей ЛП и ЛВ, а также интраоперационных параметров эффективности (индуцируемость предсердных тахиаритмий, наличие блоков входа и выхода в области устьев ЛВ). У пациентов, перенесших ДПА в сочетании с РЧА ЛП, наблюдалось достоверное увеличение продолжительности вмешательства и времени рентгеноскопии (176 и 132 мин, 49 мин и 36 мин в группах активного вмешательства и группе контроля, соответственно; $p < 0,05$).

2. При использовании установленных критериев включения в исследование не было продемонстрировано статистически значимых различий между группами ИЛВ в сочетании с ДПА и ИЛВ в виде монопроцедуры в отношении рецидивирования ФП за 12 месяцев наблюдения (25% и 20%, соответственно; $p = 0,34$). В группе исследуемого вмешательства отмечалась тенденция к более позднему рецидивированию ФП в первые три месяца после вмешательства. У пациентов, перенесших ДПА, было зарегистрировано меньшее количество эпизодов ФП продолжительностью более 1 часа (5% и 30% в группе активного вмешательства и в группе контроля, соответственно; $p = 0,04$). В качестве предикторов эффективности процедуры были установлены наличие типичного ТП (ОШ 1,22; 95% ДИ 1,16-1,34; $p = 0,01$) и размер левой верхней ЛВ (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,62-0,93; $p = 0,04$).

3. В раннем послеоперационном периоде в группе ДПА зарегистрирован один случай (5%) псевдоаневризмы бедренной артерии. При наблюдении в течение 12 месяцев не было выявлено случаев стеноза ПА, нарушения функции почек и ортостатической гипотонии, обусловленных проведенным вмешательством.

4. В группе ИЛВ в сочетании с ДПА в отличие от группы ИЛВ наблюдалось статистически значимое динамическое снижение систолического (3,1 мм рт. ст. и 1,5 мм рт. ст., соответственно; $p=0,004$) и диастолического АД (11,7 мм рт. ст. 3,1 мм рт. ст., соответственно; $p<0,001$). Достоверные межгрупповые различия для диастолического АД были получены через 12 месяцев после вмешательства (разность межгрупповых значений 6,1 мм рт. ст.; $p=0,049$).

5. Установлены слабые и средние обратные корреляции между отдельными параметрами оценки КЖ по данным опросника SF-36 (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; жизненная активность, психическое здоровье, физический и психический компоненты здоровья), длительностью АГ и ФП, количеством антиаритмических и антигипертензивных средств. После вмешательства отмечалось статистически значимое улучшение КЖ по всем шкалам опросника SF-36 за исключением шкалы интенсивности боли (BP). При рецидивировании ФП наблюдалось значимое улучшение показателя социального функционирования (SF).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Радиочастотная катетерная абляция левого предсердия в сочетании с денервацией почечных артерий не рекомендована в качестве средства первой линии интервенционного лечения у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и нерезистентной артериальной гипертонией.
2. Проведение радиочастотной катетерной абляции левого предсердия в сочетании с денервацией почечных артерий возможно у отдельных пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и нерезистентной артериальной гипертонией с целью увеличения эффективности контроля артериального давления.
3. При решении вопроса о проведении радиочастотной катетерной абляции левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в дополнение к стандартным параметрам отбора следует учитывать наличие типичного трепетания предсердий и диаметр левой верхней ЛВ свыше 1,8 см

Список литературы

- ¹ Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001486.
- ² Бойцов, С.А. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А.Бойцов, М.М.Лукьянов, С.С. Якушин и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. — Т13. — №. 6. –С. 44-50.
- ³ Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J.* 2013;34(14):1061-7.
- ⁴ Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):760-73.
- ⁵ Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J.* 2015;36(5):288-96.
- ⁶ Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APQRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017; 33(5): 369–409.
- ⁷ Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation.* 2000;102(20):2463-5.
- ⁸ Xi Y, Cheng J. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2015; 7(2): 193–198.
- ⁹ Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-1918.
- ¹⁰ Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al: Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974-1979.

-
- ¹¹ Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD: Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934.
- ¹² Hans S, Reilly JP. Resistant hypertension in 2017. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Jul;32(4):389-396.
- ¹³ Doumas M, Douma S: Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010;376:1878-1880.
- ¹⁴ Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1163–1170.
- ¹⁵ Katritsis D.G., Pokushalov E., Romanov A., et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* – 2013; 62:2318–2325.
- ¹⁶ Zhang Y., Wang Z., Wang W., Wang J., Gao M., Hou Y. Efficacy of cardiac autonomic denervation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* – 2012; 23:592–600.
- ¹⁷ Krul S.P.J., Driessen A.H.G., van Boven W.J., et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation and periprocedural confirmation of ablation lesions. First results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* – 2011; 4:262–270.
- ¹⁸ Krul S.P.J., Driessen A.H.G., Zwinderman A.H., et al. Navigating the mini-maze: systematic review of the first results and progress of minimally-invasive surgery in the treatment of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* – 2013; 166:132–140.
- ¹⁹ Sakamoto S., Schuessler R.B., Lee A.M., Aziz A., Lall S.C., Damiano R.J. Jr. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi. *J Thorac Cardiovasc Surg* – 2010; 139:444–452.

-
- ²⁰ Oh S., Zhang Y., Bibeovski S., Marrouche N.F., Natale A., Mazgalev T.N. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: Epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm* – 2006; 3:701–708.
- ²¹ Zhou S., Chen L.S., Miyauchi Y., et al. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs. *Circ Res* – 2004; 95:76–83.
- ²² Kaseda S., Zipes D.P. Supersensitivity to acetylcholine of canine sinus and AV nodes after parasympathetic denervation. *Am J Physiol* – 1988; 255:H534–H539.
- ²³ He B., Lu Z., He W., et al. Effects of ganglionated plexi ablation on ventricular electrophysiological properties in normal hearts and after acute myocardial ischemia. *Int J Cardiol* – 2013; 168:86–93.
- ²⁴ He B., Lu Z., He W., et al. Effects of low-intensity atrial ganglionated plexi stimulation on ventricular electrophysiology and arrhythmogenesis. *Auton Neurosci* – 2013; 174:54–60.
- ²⁵ Vaseghi M., Gima J., Kanaan C., et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm* – 2014;11:360–366.
- ²⁶ Nademanee K., Taylor R., Bailey W.E., Rieders D.E., Kosar E.M. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* –2000; 102:742–747.
- ²⁷ De Ferrari G.M., Dusi V., Spazzolini C., et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* –2015; 131:2185–2193.
- ²⁸ Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* –2004; 109:1826–1833.

-
- ²⁹ Bos, J.M., Bos, K.M., Johnson, J.N. et al. Left cardiac sympathetic denervation in long QT syndrome: analysis of therapeutic nonresponders. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6: 705–711
- ³⁰ Olde Nordkamp, L.R., Driessen, A.H., Odero, A. et al. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J.* 2014; 22: 160–166
- ³¹ Roston, T.M., Vinocur, J.M., Maginot, K.R. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 633–642
- ³² Roses-Noguer F., Jarman J.W., Clague J.R., et al. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 58–66
- ³³ Atallah, J., Fynn-Thompson, F., Cecchin, F. et al. Video-assisted thoracoscopic cardiac denervation: a potential novel therapeutic option for children with intractable ventricular arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86: 1620–1625
- ³⁴ Coleman M.A., Bos J.M., Johnson J.N., et al. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 782–788
- ³⁵ Hofferberth S.C., Cecchin F., Loberman D., et al. Left thoracoscopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 404–409
- ³⁶ Ogawa M., Tan A.Y., Song J., et al. Cryoablation of stellate ganglia and atrial arrhythmia in ambulatory dogs with pacing-induced heart failure. *Heart Rhythm –* 2009; 6:1772–1779.

-
- ³⁷ Lanza GA, Barone L, Di M, onaco A. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies. *Neuromodulation*. 2012;15(6):542–9.
- ³⁸ Foreman RD, Linderoth B. Neural mechanisms of spinal cord stimulation. *IntRev Neurobiol*. 2012;107:87–119.
- ³⁹ Foreman RD, Linderoth B, Ardell JL et al. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):367–75.
- ⁴⁰ Singh JP, Kandala J, John Camm A. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35(2):77–85.
- ⁴¹ Armour JA. Potential clinical relevance of the ‘little brain’ on the mammalian heart. *Exp Physiol*. 2008;93(2):165–76.
- ⁴² Olgin JE, Takahashi T, Wilson E et al. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes. *JCardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(5):475–81.
- ⁴³ Bernstein SA, Wong B, Vasquez C et al. Spinal cord stimulation protects against atrial fibrillation induced by tachypacing. *Heart Rhythm*. 2012;9(9):1426–33.
- ⁴⁴ Cardinal R, Pagé P, Vermeulen M et al. Spinal cord stimulation suppresses bradycardias and atrial tachyarrhythmias induced by mediastinal nerve stimulation in dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(5):1369–75.
- ⁴⁵ Andersen C, Hole P, Oxhøj H. Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J*. 1994;71(5):419–21.
- ⁴⁶ Myers R.W., Pearlman A.S., Hyman R.M., et al. Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation* 1974; 49:943–947.

-
- ⁴⁷ Vanoli E., De Ferrari G.M., Stramba-Badiale M., et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68:1471–1481.
- ⁴⁸ Sharifov O.F., Fedorov V.V., Beloshapko G.G., et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:483–490.
- ⁴⁹ Shen M.J., Shinohara T., Park H.W., et al. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. *Circulation* 2011; 123:2204–2212.
- ⁵⁰ Sheng X., Scherlag B.J., Yu L., et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:563–571.
- ⁵¹ Fallgatter A.J., Neuhauser B., Herrmann M.J., et al. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 2003; 110:1437–1443.
- ⁵² Yu L., Scherlag B.J., Li S., et al. Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: a noninvasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10:428–435.
- ⁵³ Stavrakis S., Humphrey M.B., Scherlag B.J., et al. Low level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:867–875.
- ⁵⁴ Braunwald E., Sobel B.E., Braunwald N.S. Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. *N Engl J Med* 1969; 281:885–887.

-
- ⁵⁵ Linz D., Mahfoud F., Schotten U., et al. Effects of electrical stimulation of carotid baroreflex and renal denervation on atrial electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:1028–1033.
- ⁵⁶ Dai M., Bao M., Liao J., et al. Effects of low-level carotid baroreflex stimulation on atrial electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 43:111–119.
- ⁵⁷ Liao K., Yu L., Yang K., et al. Low-level carotid baroreceptor stimulation suppresses ventricular arrhythmias during acute ischemia. *PLoS One* 2014; 9:e109313.
- ⁵⁸ Moss JG, Belli AM, Coca A, et al. Executive Summary of the Joint Position Paper on Renal Denervation of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) and the European Society of Hypertension (ESH). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Dec;39(12):1681-1683.
- ⁵⁹ Bernard C: Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, Bailliere, 1859, 170-191.
- ⁶⁰ Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, et al: Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52:584-594.
- ⁶¹ Guyton AC, Hall JE, Lohmeier TE, et al: Blood pressure regulation: basic concepts. *Fed Proc* 1981;40:2252-2256.
- ⁶² Barajas L, Liu L, Powers K: Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:735-749.
- ⁶³ Ziakas A, Gossios T, Doumas M, et al: The pathophysiological basis of renal nerve ablation for the treatment of hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:23-29.

-
- ⁶⁴ Doumas M, Athyros V, Karagiannis A: Transcatheter renal sympathetic denervation: chasing a chimera or a matter of technological improvements. *Cardiology* 2015;131:186-188.
- ⁶⁵ Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO: Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human post-mortem histologic study. *Clin Anat* 2012;25:628-633.
- ⁶⁶ Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al: Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:635-643.
- ⁶⁷ Tzafiri A, Mahfoud F, Keating J, et al: Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1079-1087.
- ⁶⁸ Cohen-Mazor M, Mathur P, Stanley JR, et al: Evaluation of renal nerve morphological changes and norepinephrine levels following treatment with novel bipolar radiofrequency delivery systems in a porcine model. *J Hypertens* 2014;32:1678-1691.
- ⁶⁹ Pathak A, Bailey L, Stanley J, et al: Intra-luminal ultrasound renal denervation effectively reduces sympathetic nerve activity: a translational comparison of preclinical and clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(suppl B): B121.
- ⁷⁰ Frame AA, Carmichael CY, Wainford RD. Renal Afferents. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(9): 69.
- ⁷¹ DiBona GF, Esler M: Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R245-R253.
- ⁷² Kopp UC: Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308:R79-R95.
- ⁷³ Lambert E, Straznicky N, Schlaich MP, Dawood T, Hotchkin E, Esler MD, Lambert GW. Differing patterns of sympathoexcitation in normal weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 2007; 50 :862–868.

-
- ⁷⁴ Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: Zanchetti A, Robertson JIS, Birkenhager WH, eds, *Handbook of Hypertension: Hypertension Research in the Twentieth Century*. Amsterdam: Elsevier, 2004. p81–103.
- ⁷⁵ Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108:560–565.
- ⁷⁶ Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, Molloy GJ. *J Hypertens*. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. 2017 Dec;35(12):2346-2357.
- ⁷⁷ Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281.
- ⁷⁸ Doulas M, Douma S: Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009;373:1228-1230.
- ⁷⁹ Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.
- ⁸⁰ Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doulas M: Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status and future directions. *Circulation* 2014;129:1440-1451.
- ⁸¹ Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Papademetriou V: Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2132-2140.

-
- ⁸² Doumas M, Faselis C, Papademetriou V: Renal sympathetic denervation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:647-653.
- ⁸³ Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis C: Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult to control or resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011;2011:196518.
- ⁸⁴ Burns J, Sivananthan M, Ball S, et al: Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 2007;115:1999-2005.
- ⁸⁵ Feyz L, van Dalen BM, Geleijnse ML, et al. Effect of catheter-based renal denervation on left ventricular function, mass and (un)twist with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Echocardiogr.* 2017; 15(4): 158–165.
- ⁸⁶ Schirmer S, Sayed M, Reil JC, et al: Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1916-1923.
- ⁸⁷ Mahfoud F, Urban D, Teller D, et al: Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 2014;35:2224-2231.
- ⁸⁸ Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46.
- ⁸⁹ Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al: Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-1462.

-
- ⁹⁰ Howard JP, Nowbar AN, Francis DP: Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart* 2013;99:1579-1587.
- ⁹¹ Doumas M, Anyfanti P, Bakris G: Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *J Hypertens* 2012;30:874-876.
- ⁹² Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
- ⁹³ Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M: Renal denervation and SYMPLICITY HTN-3: 'Dubium sapientiae initium' (Doubt is the beginning of wisdom). *Circ Res* 2014;115:211-214.
- ⁹⁴ Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al: Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36:219-227.
- ⁹⁵ Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al: Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957-1965.
- ⁹⁶ Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2160-2170.

-
- ⁹⁷ Tabrez S, Keshavamurthy M, Premkumar K, et al. Laparoscopic bilateral renal denervation for refractory hypertension. *J Urol*. 2014;191(suppl 4):e353-e354.
- ⁹⁸ Panackal A, Sinha S. Laparoscopic renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *J Urol*. 2014;191(4):e353
- ⁹⁹ Linz D., van Hunnik A., Hohl M., et al. Catheter-based renal denervation reduces atrial nerve sprouting and complexity of atrial fibrillation in goats. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:466–474.
- ¹⁰⁰ Linz D., Wirth K., Ukena C., et al. Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs. *Heart Rhythm* 2013; 10:1525–1530.
- ¹⁰¹ Van Brussel P.M., Lieve K.V.V., de Winter R.J., Wilde A.A.M. Cardio-renal axis and arrhythmias: will renal sympathetic denervation provide additive value to the therapeutic arsenal? *Heart Rhythm* 2015; 12:1080–1087.
- ¹⁰² Schirmer S.H., Sayed M.M.Y.A., Reil J.-C., et al. Atrial remodeling following catheter-based renal denervation occurs in a blood pressure- and heart rate-independent manner. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015; 8:972–980.
- ¹⁰³ Hou Y., Hu J., Po S.S., et al. Catheter-based renal sympathetic denervation significantly inhibits atrial fibrillation induced by electrical stimulation of the left stellate ganglion and rapid atrial pacing. *PLoS One* 2013; 8:e78218.
- ¹⁰⁴ Wang X., Zhao Q., Huang H., et al. Effect of renal sympathetic denervation on atrial substrate remodeling in ambulatory canines with prolonged atrial pacing. *PLoS One* 2013; 8:e64611
- ¹⁰⁵ Заманов, Д.А. Влияние ренальной денервации на рецидивы предсердных тахиаритмий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Д.А. Заманов, А.Ю. Дмитриев, С.И. Антонов и

соавт. // Патология кровообращения и кардиохирургия – 2015. — Т19. — №. 4. –С. 91-98.

¹⁰⁶ Заманов, Д.А. Роль ренальной денервации в улучшении результатов катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией. / Д.А. Заманов, А.Ю. Дмитриев, С.И. Антонов и соавт. // Патология кровообращения и кардиохирургия – 2015. — Т19. — №. 3. –С. 119-129.

¹⁰⁷ Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, et al. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience. *Heart Rhythm* 2014;11:1131–1138.

¹⁰⁸ Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Pulmonary vein isolation with concomitant renal artery denervation is associated with reduction in both arterial blood pressure and atrial fibrillation burden: Data from implantable cardiac monitor. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(4).

¹⁰⁹ Kiuchi MG, Chen S, Silva GR, et al. Pulmonary vein isolation alone and combined with renal sympathetic denervation in chronic kidney disease patients with refractory atrial fibrillation. *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35(4):237-244.

¹¹⁰ Kiuchi MG, Chen S, Silva GR, et al. The addition of renal sympathetic denervation to pulmonary vein isolation reduces recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in chronic kidney disease patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(2):215-222.

¹¹¹ Kiuchi MG, Chen S, Hoye NA, et al. Pulmonary vein isolation combined with spironolactone or renal sympathetic denervation in patients with chronic kidney disease, uncontrolled hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, and a pacemaker. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;51(1):51-59.

-
- ¹¹² Gould PA, Yui M, McLean C, et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:821–829
- ¹¹³ Yang SS, Han W, Cao Y, et al. Effects of high thoracic epidural anesthesia on atrial electrophysiological characteristics and sympathetic nerve sprouting in a canine model of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:495–506
- ¹¹⁴ Verdecchia P, Dagenais G, Healey J, et al. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *J Hypertens.* 2012; 30: 1004–1014
- ¹¹⁵ Larstorp AC, Ariansen I, Gjesdal K, et al. Association of pulse pressure with new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2012; 60: 347–353
- ¹¹⁶ Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What do we actually know about the relationship between arterial hypertension and atrial fibrillation. *Blood Press.* 2014; 23: 81–88
- ¹¹⁷ De Jong AM, Van Gelder IC, Vreeswijk-Baudoin I, et al. Atrial remodeling is directly related to end-diastolic left ventricular pressure in a mouse model of ventricular pressure overload. *PLoS One.* 2013; 8: e72651
- ¹¹⁸ Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, et al. Disturbed left atrial function is associated with paroxysmal atrial fibrillation in hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102: 253–262
- ¹¹⁹ Marott SC, Nielsen SF, Benn M, et al. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1205–1214

-
- ¹²⁰ Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32: 184–188
- ¹²¹ Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2015; 1(3):164–173.
- ¹²² Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2050-2060.
- ¹²³ Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2222-2231.
- ¹²⁴ Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, et al. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors-results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens.* 2016 Nov;10(11):838-846.
- ¹²⁵ Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–42.
- ¹²⁶ Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422–8.
- ¹²⁷ Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 56–62

-
- ¹²⁸ Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012; 98: 133–138
- ¹²⁹ Zhang Q, Liu T, Ng CY, et al. Diabetes mellitus and atrial remodeling: mechanisms and potential upstream therapies. *Cardiovasc Ther*. 2014; 32: 233–241
- ¹³⁰ Otake H, Suzuki H, Honda T, et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J*. 2009; 50: 627–641
- ¹³¹ Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303: H86–H95
- ¹³² Liu C, Fu H, Li J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012; 12: 543–550
- ¹³³ Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 1615–1620
- ¹³⁴ Goette A, Staack T, Röcken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1669–77.
- ¹³⁵ Tsai CT, Lai LP, Lin JL, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:1640–6.
- ¹³⁶ Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712–9.

¹³⁷ Grassi G, Bertolli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(1):46–51

¹³⁸ Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens.* 2010;23(10):1052–60.

¹³⁹ World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.

¹⁴⁰ Амирджанова, В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д. В.Горячев, Н.И. Коршунов и соавт. // Научно-практическая ревматология – 2008. – №. 1. –С. 36-48