

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»**

На правах рукописи

Чепурной Александр Геннадиевич

**ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.15 – сердечно - сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Шугушев Заурбек Хасанович

МОСКВА 2022

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	6
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	13
1.1 <i>Распространенность артериальной гипертензии и ее медико- социальная значимость</i>	13
1.2 <i>Основные проблемы медикаментозного лечения АГ</i>	14
1.3 <i>Резистентная АГ: определение, классификация, распространенность, причины формирования</i>	16
1.4 <i>Основные исторические события</i>	23
1.5 <i>Влияние афферентных и эфферентных волокон симпатической нервной системы на работу почек</i>	25
1.6 <i>История хирургической тораколумбальной симпатэктомия</i>	27
1.7 <i>Оценка структурных особенностей распространения симпатических нервных волокон в почечной артерии</i>	30
1.8 <i>Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий</i>	32
1.9 <i>Симпатическая денервация почечных артерий: результаты клинических исследований</i>	35
1.10 <i>Заключение</i>	43
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 <i>Дизайн исследования</i>	46
2.2 <i>Ступенчатое стандартизованное медикаментозное лечение пациентов</i>	51
2.3 <i>Измерение офисного артериального давления</i>	53
2.4 <i>Измерение суточного амбулаторного АД (СМАД)</i>	54
2.5 <i>Предоперационная оценка анатомического и функционального кровообращения почек</i>	56
2.6 <i>Процедура радиочастотной денервации почечных артерий</i>	58
2.7 <i>Предоперационный этап</i>	60
2.8 <i>Операционный этап</i>	61
2.9 <i>Послеоперационная оценка эффективности и безопасности ДПА</i>	63
2.10 <i>Обработка и статистический анализ данных</i>	64

ГЛАВА III - Результаты исследования.....	65
3.1 Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании	65
3.2 Непосредственные результаты ДПА	71
3.3 Отдаленные результаты ДПА	75
3.4 Динамика изменения средних показателей офисного артериального давления.....	77
3.5 Динамика изменения средних показателей артериального давления при СМАД.....	79
3.6 Отдаленная оценка состояния стенки почечной артерии.....	85
3.7 Лабораторные показатели функционального состояния почек через 1 и 12 месяцев после ДПА	86
3.8 Оценка соотношения количества пациентов, ответивших на оперативную коррекцию АД в группах с ДПА.....	88
3.8 Клинические примеры	92
3.10 Оценка влияния ДПА на инсулинорезистентность и метаболический синдром.....	Ошибка! Залка не определена.
3.11 Влияние ДПА на гипертрофию левого желудочка.....	100
ГЛАВА IV – Обсуждение полученных результатов.....	101
4.1 Количество точек абляции и их расположение	105
4.2 Расстояние между точками абляции	110
4.3 Необходимость долгосрочного наблюдения	112
4.4 Структурные возрастные изменения в стенке почечной артерии. .	113
4.5 Вариабельность частоты сердечных сокращений.....	114
4.6 Болевой синдром во время операции денервации почечных артерий. .	114
4.7 Влияние ДПА на инсулинорезистентность и метаболический синдром.	115
4.8 ДПА и гипертрофия левого желудочка.....	117
Выводы.....	118
Практические рекомендации.....	119
Список литературы	121

Список сокращений

- АГ — артериальная гипертензия
- АГТ — антигипертензивная терапия
- АД — артериальное давление
- БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
- БСК — болезни системы кровообращения
- ВНС — вегетативная нервная система
- ВОЗ — всемирная организация здравоохранения
- ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ДПА — денервация почечных артерий
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ — индекс массы тела
- ЛЖ — левый желудочек
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ОХ — общий холестерин
- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РКИ — рандомизированное клиническое исследование
- РЧА — радиочастотная абляция
- САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СМАД — суточное мониторирование артериального давления

СНС — симпатическая нервная система

СПН — стимуляции почечных нервов

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ТГ — триглицериды

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВ — фракция выброса

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

ХМ — холтеровское мониторирование

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЦНС — центральная нервная система

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

MDRD — Modification of Diet in Renal Disease Study

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Современная кардиология может предложить на сегодняшний день около 10 фармакологических классов препаратов гипотензивного действия, однако далеко не все пациенты достигают целевого уровня артериального давления. [3,7,22,71]. Причиной этому могут служить низкая комплаентность пациентов, не оптимально подобранная схема антигипертензивной терапии, снижение толерантности к препаратам или вовсе резистентные и рефрактерные формы артериальной гипертензии [9, 18]. Болезнь часто протекает бессимптомно, поэтому многим пациентам тяжело осознать и принять необходимость пожизненного приема медикаментов на фоне мнимого физического благополучия [27]. Однако по данным Всемирной организации здравоохранения к 2025 году артериальная гипертензия займет лидирующую позицию по причинам смертности и нетрудоспособности взрослого населения во всем мире [65, 69].

Концепция хирургической коррекции артериального давления (АД) родилась еще до возникновения фармакологических антигипертензивных препаратов. К пятидесятым годам двадцатого столетия был накоплен значительный опыт по проведению спланхнэктомии для лечения артериальной гипертензии, однако высокий процент осложнений постепенно привел к отказу от данного типа вмешательства [77,99]. Широкое распространение эндоваскулярных методик катетерного внутрисердечного воздействия на аритмогенные очаги натолкнул австралийских ученых на идею о радиочастотной денервации почечных артерий для достижения гипотензивного эффекта за счет снижения влияния гиперактивной симпатической нервной системы [92]. Миниинвазивная операция сопровождалась крайне высоким профилем безопасности, однако завышенные ожидания эффективности от первых исследований «семейства» SYMPPLICITY

HTN и ряд ограничений в их проведении в итоге привели к запрету рутинного применения в клинической практике [41,44,61,82, 84].

Американской компанией Gartner была разработана методология анализа и прогнозирования развития любой технологической инновации, состоящая из неизменных последовательных этапов: запуска инновации, пика чрезмерных ожиданий, дна разочарования, склона просвещения и плато продуктивности. Если экстраполировать радиочастотную методику ренальной денервации на цикл Гартнера, то после 2014 года произошел спад интереса к новой методике и была проведена колоссальная работа над ошибками.

Подход к проведению денервации почечных артерий (ДПА) получил ряд принципиальных отличий. В течение последних лет был существенно пересмотрен дизайн инструментария и появились многоэлектродные катетеры с плотным и контролируемым контактом с артериальной стенкой почечной артерии, позволяющие одновременно выполнять круговые абляции по четырем квадрантам. Кроме того, дизайн исследований, в которых изучались новые инструменты для денервации, также претерпел изменения. Так, например, в Spyrat HTN OFF-MED, где проводилось сравнение с группой полной имитации процедуры на фоне отказа от медикаментозного лечения, уже через три месяца после операции денервации был достигнут статистически достоверный гипотензивный эффект [76,115]. Еще благодаря гистоиммунохимическому анализу была переосмыслена концепция зоны воздействия на симпатические нервные волокна почечной артерии вплоть до ветвей второго и третьего порядка. Ранее немногочисленные точки абляции наносились исключительно в стволе почечной артерии, за счет чего эффективность операции была не высока.

Тем не менее, вопрос целесообразности выполнения радиочастотной денервации почечных артерий на сегодняшний момент остается открытым. Несмотря на многообещающие результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) группы SPYRAL HTN и данные GLOBAL SYMPPLICITY

REGISTRY, основной нерешенной проблемой является отсутствие критериев завершения процедуры, т.к. не выявлен рутинный маркер повреждения симпатических волокон в адвентиции почечных артерий, при определении которого с уверенностью можно было ожидать значимого гипотензивного эффекта. Так же нет четкого понимания этиологии развития различного гипотензивного ответа на денервацию. Степень эффективности снижения цифр АД, а также профиль безопасности у разных групп пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии, в особенности в отдаленном периоде после операции, остается не до конца изученной. В связи с чем, крайне актуальным является проведение новых исследований, направленных на повышение эффективности оперативной коррекции резистентной артериальной гипертензии (РАГ).

Цель исследования

Определить целесообразность выполнения радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эффективности различных методик радиочастотной ДПА на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии (АГТ) в течение двухлетнего периода наблюдения.

2. Оценить безопасность различных методик радиочастотной ДПА у пациентов с РАГ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде с помощью внутрисосудистых методов визуализации.

3. Уточнить предикторы низкой эффективности процедуры ДПА у пациентов с РАГ.

Научная новизна

Впервые у больных с РАГ:

1. Проведено изучение состояния артериальной стенки почечной артерии после различных методик радиочастотного воздействия с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ).
2. Показана эффективность различных методик ДПА на фоне неизменной стандартизированной АГТ в отдаленном периоде наблюдения.
3. Подтверждена безопасность «агрессивной» методики ДПА с повышенным числом распределения аблационного воздействия в основных, сегментарных и добавочных ветвях почечных артерий за двухлетний период наблюдения.
4. Выявлены возможные предикторы низкой эффективности процедуры ДПА у группы пациентов с низким или отсутствующим гипотензивным ответом.

Практическая значимость

На основании полученных в исследовании данных, показана эффективность и безопасность проведения процедуры радиочастотной ДПА у пациентов с РАГ в отдаленные сроки после процедуры на фоне стандартизированной АГТ.

1. Разработан алгоритм обследования и ведения больных с РАГ, направляемых на проведение радиочастотной денервации почечных артерий.
2. Установлено, что эффективность ДПА у больных с рефрактерной артериальной гипертонией может варьировать в зависимости от выбранной методики. Наибольшая эффективность отмечена в группе «агрессивной» методики ДПА с повышенным числом распределения аблационного воздействия в основных, сегментарных и добавочных ветвях почечных артерий.

3. Благодаря применению технологии ОКТ выявлено, что повышенное число распределения абляционного воздействия в основных, сегментарных и добавочных ветвях почечных артерий не вызывает непосредственных и отдаленных осложнений.
4. Произведена оценка предполагаемых факторов, влияющих на эффективность операции денервации симпатических волокон почечных артерий у больных с РАГ. Доказано, что пациенты, которым выполнено суммарно ≥ 27 точек абляции (для двух почек) в основном стволе, артериях второго и третьего порядка, и в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм показали наилучший гипотензивный ответ на процедуру ДПА.
5. Выявлено, что пациенты с сахарным диабетом II типа, АГ длительностью более 15 лет и возрастом ≥ 65 чаще не отвечают на операцию денервации или демонстрируют слабое снижение АД (до 5 мм рт. ст.). Такие факторы как вариабельность ЧСС, длительный стаж курения, болевой синдром во время процедуры ДПА, повышенный индекс массы тела и перенесенные ПИКС или ТИА (инсульт) не оказали влияния на количество респондеров. Так же, как и тип инструмента, которым выполнялась ДПА.

Внедрение результатов диссертации в практику

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений кардиологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (г. Москва), а также в учебный процесс на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и кафедры сердечно – сосудистой хирургии, Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Основные положения выносимые на защиту

- Выявлено, что при сравнительном анализе эффективности процедуры радиочастотной ДПА на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии (АГТ) за двухлетний период наблюдения наибольшее количество пациентов, достигших целевого уровня АД выявлено в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм.
- Отмечено, что при анализе снижения офисного и суточного амбулаторного АД за два года наблюдения наилучшие результаты были выявлены в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм.
- Доказано, что безопасность различных методик ДПА в изучаемых группах была сопоставимой и не приводила к ухудшению функции почек и неблагоприятным изменениям в почечных артериях.
- Продемонстрировано, что согласно данным оптической когерентной томографии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде увеличение числа абляций в основных и сегментарных и добавочных ветвях почечной артерии не сопровождалось образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек.
- Выявлено, что возможными предикторами низкой эффективности процедуры ДПА являются: малое количество абляционных точек; денервация только основного ствола почечной артерии; возраст пациентов более 65 лет; длительность АГ более 15 лет и/или наличие у пациента сахарного диабета II типа.

Полнота опубликования в печати.

Результаты диссертации в полном объеме отражены в 11 печатных работах, из которых, 4 – опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК РФ и 7 работ, в журналах, индексируемых в наукометрических базах данных SCOPUS и Web of Science.

Личное участие

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методологических подходов, так и при сборе первичных данных, оперативных вмешательствах, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы

Библиографический список включает 121 источник, 37 из которых написаны отечественными авторами и 84 зарубежными. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 15 таблицами.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (Обзор литературы)

1.1 Распространенность артериальной гипертензии и ее медико-социальная значимость

Одной из наиболее распространенной болезнью системы кровообращения (БСК) считается артериальная гипертензия (АГ). Согласно постановлению Правительства РФ от 1 декабря 2004 года, АГ включена в перечень социально значимых заболеваний, в связи с тем, что ее последствия отражаются на показателях смертности и инвалидизации трудоспособного населения во всем мире [3,7,108].

Заболеваемость увеличивается с возрастом, например, у лиц старше 65 лет артериальная гипертензия встречается примерно в 70% наблюдений. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, наличие АГ является фактором риска развития в среднем до половины инфарктов миокарда и инсультов головного мозга. Так, за 2017 год, в мире, от БСК умерло более 18 миллионов человек, из них 7,4 и 6,7 миллионов погибло от ишемической болезни сердца и инсульта соответственно [65,71].

Установлено, что в странах с развитой экономикой частота встречаемости данной патологии сердечно-сосудистой системы значимо выше. Несмотря на бурное развитие фармакотерапии распространенность АГ в мире неуклонно возрастает с каждым годом, например, в промежуток с 1980 по 2008г. заболеваемость выросла с 605 до 978 млн человек, а к 2025 году, если темпы распространения болезни не замедлятся, достигнет отметки полутора миллионов человек [69].

В Российской Федерации, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), встречаемость этого заболевания равна 44% [4]. Мужчины заболевают чаще, но значительно реже обращаются за

медицинской помощью. К примеру, по статистике 32,5% мужчин и 21,1% женщин в России не подозревают о наличии у себя артериальной гипертензии. Оставшаяся часть населения, которой был поставлен диагноз АГ, придерживаются прописанной антигипертензивной терапии лишь в 69,5%. Контроль целевого артериального давления пациентами осуществляется только в 23,2%. Эти данные представлены в исследовании «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», проведенном в рамках целевой федеральной программы [3].

Таким образом, неуклонный рост заболеваемости АГ, недостаточная приверженность пациентов к лечению, а также связанные с этим социально-экономические проблемы, обусловленные затратами на лечение и дальнейшее обеспечение нетрудоспособного населения, обосновывают поиск новых, более эффективных методов лечения.

1.2 Основные проблемы медикаментозного лечения АГ

В большинстве случаев АГ хорошо поддается медикаментозной коррекции, при этом основной проблемой существующих схем фармакотерапии являются побочные эффекты, вызванные дозозависимым и неизбежным действием антигипертензивных препаратов. Как и большинство лекарственных групп, гипотензивные препараты имеют максимально допустимые дозировки, что накладывает определенные рамки на возможности их применения. Например, даже в условиях филигранного титрования и максимальной комплаентности пациентов в основополагающих рандомизированных исследованиях VALUE, CONVINCE и ALLHAT целевых значений артериального давления удалось добиться не более чем в 30-40% случаев [7,22,74].

Известно, что риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий коррелирует со степенью артериальной гипертензии. При каждом увеличении САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст. риск смерти от острого

инфаркта миокарда, инсульта или других сосудистых патологий (аневризма аорты, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности) удваивается. Согласно мета-анализу Lewington S., et al., в котором было проанализировано более 1 миллиона индивидуальных данных взрослых пациентов без предыдущего сосудистого заболевания, при АД выше 175/105 мм.рт.ст. риск кардиоваскулярной смерти возрастал в восемь раз [83]. Такой уровень АД требует многокомпонентной терапии, но при этом комплаентность в большинстве случаев обратно пропорциональна возрастающему риску смерти. Если рассмотреть когорту больных с резистентной или рефрактерной гипертензией, то комплаентность снижается в зависимости от количества принимаемых препаратов. При четырехкомпонентной терапии лишь 25% пациентов придерживаются назначенной терапии, в то время как монотерапию соблюдают уже 86% исследуемой популяции [18,25,26,36].

По данным мета-анализа Wald D., et al., включавшего в себя около 11 тысяч пациентов из 42 рандомизированных исследований, средний антигипертензивный эффект от одного препарата в индивидуальной максимально переносимой дозе снизил АД на 9,1/5,5 мм рт. ст. Также известно, что комбинация нескольких разных групп гипотензивных препаратов только суммируют, а не усиливают свои действия. Таким образом, комбинация 3-4 антигипертензивных препаратов, в среднем, снижает АД до 40/20 мм рт. ст., что не всегда позволяет достичь целевого уровня. Также суммируются и побочные эффекты от приема лекарств, например, при комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [47,22]. Кроме того, терапевтический ответ на одни и те же группы препаратов может снижаться с течением времени, что влечет за собой необходимость повторного обращения к врачу и увеличения дозировки либо замены лекарства.

Негативное отношение пациентов к лекарственным препаратам (одномоментный прием «горсти» таблеток) не является основополагающей

проблемой. В большинстве случаев формирование комплаентности — это многофакторный процесс, в корне которого лежат умственные способности пациента, степень осознания проблемы и желания ее решить. Во многом, это связано со снижением когнитивных функций нервной системы. АГ со временем приводит к снижению способности адекватно воспринимать и анализировать получаемую информацию, вследствие чего, у пациентов часто наблюдается склонность к агрессии (гипертимность) при беседе с врачом. Негативное и/или недоверчивое отношение к лечащему врачу отрицательно сказывается на комплаентности [91].

Таким образом, увеличение количества фармакологических препаратов в списке назначений, может отрицательно повлиять на эффективность и безопасность лечения пациента с АГ, за счет увеличения частоты нежелательных сердечно – сосудистых событий и сокращения продолжительности жизни [9,18].

1.3 Резистентная АГ: определение, классификация, распространенность, причины формирования

Различные комбинации приема антигипертензивных препаратов и пристальное внимание врачей к коррекции факторов риска АГ не всегда позволяют добиться целевых показателей АД. Артериальная гипертензия считается резистентной в случае, если три антигипертензивных препарата (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах и на фоне коррекции образа жизни не привели к достижению целевого АД ниже 140 и/или 90 мм рт. ст. у приверженных к лечению пациентов [15].

Несмотря на долгую историю изучения проблемы гипертонии, в медицинской литературе нет точных данных о распространенности резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Первая классификация была предложена доктором Frolich E.D. в 1988 г. [67]

1. Резистентность, связанная с некорректными действиями лечащего врача: назначение нерациональных схем и неадекватных доз антигипертензивных препаратов, недоучет возможных медикаментозных взаимодействий, а также неточная формулировка клинического диагноза.

2. Резистентность, связанная с пациентом основана на отсутствии приверженности к лечению, неготовность пациента к коррекции образа жизни (отказ от курения и злоупотребление алкоголем, правильная диета, снижение массы тела и т.д.), развитие побочных эффектов от бесконтрольного самостоятельного приема различных препаратов.

3. Собственно, резистентная артериальная гипертензия.

В настоящее время существует несколько различных классификаций РАГ, но их рекомендуется рассматривать лишь для полноценной и точной постановки диагноза РАГ, при этом ни одна из них, существенно не влияет на тактику лечения больных РАГ.

Американский институт здравоохранения и питания (NHANES) провел десятилетний анализ данных, в ходе которого выяснилось, что лишь у 53% пациентов удалось добиться целевых значений АД. Если в сопутствующем диагнозе числились сахарный диабет или хроническая почечная недостаточность, то успех лечения достигался еще реже (в 25 и 37% наблюдений соответственно) [100].

Современное представление о лечении резистентной АГ представлено европейских (ESC Arterial Hypertension 2018), американских (AHA JNC8, ACC 2017) и российских (Артериальная гипертензия у взрослых 2020) рекомендательных документах. Согласно представленным в них статистическим данным, 15-20% пациентов не достигают целевого уровня АД при использовании трех гипотензивных препаратов. В таком случае пациенту назначают комбинацию из 4 и более АГП и производится оценка эффективности и безопасности назначенной медикаментозной терапии [15, 31].

В рандомизированном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) приводятся данные, что только 66% пациентов достигли САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. Из них больше половины находились на трех- и более компонентной антигипертензивной терапии [56]. С другой стороны, Powers J.D. в 2012 году опубликовал работу, посвященную анализу 200 тысяч пациентов с впервые выявленной гипертензией. Через 18 месяцев наблюдения диагноз РАГ был выставлен всего 2% пациентов. В большинстве случаев это были пожилые пациенты с сахарным диабетом [34,57]. В другом исследовании Garg J.P., с соавторами провели ретроспективный анализ регистра 1281 пациента, в котором больные с данной патологией составили не более 11%. В то время как в публикациях Wolf-Maier K. частота встречаемости РАГ колеблется в пределах 20-40% [68].

В одном из крупнейших мета-анализов системы здравоохранения Южной Калифорнии Sim J., et al. проанализировали данные более 470 тысяч человек с АГ, из которых более 60000 соответствовали критериям резистентной гипертонии. Большинство из этих людей имели неконтролируемое АД при приеме 3 и более антигипертензивных препаратов [112]. Европейские исследования сообщают о сходных показателях распространенности резистентной гипертонии в больших когортах. Например, De la Sierra, et al. оценили распространенность резистентной гипертонии у пациентов с гипертонической болезнью, участвующих в испанском реестре амбулаторного мониторинга артериального давления. Более чем у 10 000 или 14,8% участников была определена резистентность к медикаментозной терапии, несмотря на использование ≥ 4 антигипертензивных препаратов, при этом только небольшой части людей (5,6%) АГ соответствовала критериям контролируемой. В таблице №1 приводятся основные клинические исследования и регистры, в которых производилась оценка частоты встречаемости РАГ.

Таблица №1

Анализ рандомизированных клинических исследований и регистров по изучению РАГ

	Периоды наблюдения	Число пациентов	Неконтролируемая АГ ≥ 3 антигипертензивных препарата), %	Контролируемая АГ ≥ 4 антигипертензивных препарата), %	Частота РАГ, %
Регистры					
NHANES	1988–1994	2755	8,3	1.1	9.4
NHANES	1999–2004	3031	8.8	2.9	11.7
NHANES	2005–2008	2586	9.7	4.8	14.5
REGARDS	2003–2007	14 731	9.1	5.0	14.1
EURIKA (у пациентов с СД 2 типа)	2009–2010	5220	13.0	3.1	16.1
Spanish ABPM	2004–2009	68 045	12.2	5.6	14.8
CRIC	2003–2008	3939	21.2	19.2	40.4
South Carolina	2007–2010	468877	9.5	8.4	17.9
Рандомизированные клинические исследования					
ALLHAT	1994–2002	14 684	11.5	1.2	12.7
INVEST	1997–2003	17 190	25.1	12.6	37.8

В представленной таблице показан значительный разброс в частоте распространённости РАГ среди общего числа больных АГ. Данный факт представляет собой существенную проблему, которая вероятнее всего обусловлена отсутствием единой концепции диагностики РАГ, что в свою очередь, повышает частоту низкой эффективности проводимого лечения среди данной когорты пациентов.

Истинная резистентная артериальная гипертензия встречается в 2-40% от общего числа больных гипертонией. В этиологии могут участвовать

несколько моделируемых триггеров: избыточная масса тела, неправильный образ жизни, чрезмерное употребление алкоголя и соли. В ряде литературных данных показано, что наличие ожирения (ИМТ >30) коррелирует с более тяжелым течением АГ [48].

Исследование ALLHAT показало, что больные старшего возраста, с ожирением и гипертрофией левого желудочка нуждаются для достижения целевого АД в приеме двух и более антигипертензивных препаратов. Схожие данные были получены в Фрамингемском исследовании, в котором возраст >75 лет чаще сопровождался неконтролируемой АГ, а частота достижения целевого уровня САД значительно меньше, чем у больных моложе 60 лет [56]. Помимо этого, комбинированный прием многих групп лекарственных препаратов может спровоцировать развитие РАГ или ослабить действие антигипертензивных препаратов. К таким лекарствам относятся: глюкокортикоиды, анаболические стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы и т.д. [52].

Под *феномен псевдорезистентности* попадают первые два пункта, ранее описанной классификации Frolich E.D., каждый из которых является результатом сочетания множества факторов, что влечет за собой ложную интерпретацию исследований эффективности терапии АГ [94].

Основной причиной псевдорезистентной АГ является низкая комплаентность самих пациентов. Это было подтверждено в отечественных исследованиях ПРИЗМА и АРГУС-2, в которых от 10% до 37% пациентов не достигали целевого уровня артериального давления из-за самостоятельной отмены или корректировки назначенной медикаментозной терапии [14,17, 21].

Когда существует временная, исключительно психологическая, зависимость АД от конкретного внешнего раздражителя, например на персону в медицинской одежде, то этот случай называют феноменом «белого халата». Международные исследования показывают, что численность таких

пациентов в общей популяции составляет около 20-30%. По данным Brown M.A., et. al., гипертензия «белого халата» и маскированная АГ в четверти случаев выявляются при использовании суточного мониторирования (СМАД) и/или заполнении дневника АД. Риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий у данной категории больных, значительно ниже, чем у пациентов с истинной неконтролируемой артериальной гипертензией, за счет отсутствия длительного поражающего воздействия на органы мишени [50, 101].

Другой причиной возникновения псевдорезистентности является ошибки при измерении АД, например регистрация показателей непосредственно после физической нагрузки или курения. Манжета тонометра неподходящего размера по отношению к плечу пациента, также приводит к погрешностям получаемых данных. Часто при измерении АД по методу Короткова у пожилых пациентов получают завышенные цифры. Это может быть связано с возрастными атеросклеротическими изменениями в сосудистой стенке плечевых и лучевых артерий. Атеросклеротические поражения и отложения кальция приводят к увеличению ригидности стенки артерии, и в свою очередь к погрешностям при измерении АД на плече и запястье [101].

Согласно данным российского многоцентрового исследования РЕГАТА-ПРИМА до 12% пациентов с РАГ имеют вторичную причину заболевания. Провоцирующими заболеваниями считаются: хроническая болезнь почек, стеноз почечных артерий, феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, коарктация аорты, некоторые внутрисерепные опухоли и т. д [37].

Хронические заболевания почек, сопровождающиеся сниженной скоростью клубочковой фильтрации, часто приводят к развитию резистентной АГ.

Так, в работах Saelen M.G. указано, что только у 15% пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации были достигнуты целевые значения АД, несмотря на 3- и более компонентную терапию [106].

Анализ данных NHANES (16589 пациентов) показал, что 75% больных с повышенным сывороточным креатинином принимали многокомпонентную антигипертензивную терапию. Уровня АД меньше 130/80 мм рт. ст. удалось достичь менее чем в 20% случаев. А в исследовании ALLHAT наличие хронической болезни почек являлось важным предиктором безуспешного медикаментозного лечения [56].

В том же исследовании РЕГАТА-ПРИМА, показано, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является частой причиной РАГ. Pimenta E. с соавторами выяснили, что 56-85% пациентов с резистентной гипертонией страдают СОАС. При нарушении дыхания во сне происходит хроническая гипоксия, которая провоцирует активацию симпатической нервной системы, что в свою очередь приводит к стойкому повышению артериального давления. Замечено, что чем выше степень тяжести ночного апноэ, тем сложнее достичь цифр целевого давления. Частые нарушения дыхания во время сна приводят к хронической гипоксии, что в свою очередь активирует симпатическую нервную систему и вызывают повышение артериального давления [20,23,37].

Ранее считалось, что первичный гиперальдостеронизм редко вызывает АГ. Так в работе Fardella С.Е. 2000 года при анализе более 600 пациентов АГ была диагностирована лишь в 6%. Однако сегодня, по различным литературным данным, гиперальдостеронизм является причиной РАГ в 17-23% случаев [60,64].

Таким образом, представленный анализ исследований показал, что сведения о распространенности РАГ весьма противоречивы, в связи с этим, неоднозначными представляются выводы об эффективности применяемых схем лечения таких пациентов. Кроме того, в литературе не обсуждаются

возможные альтернативные варианты лечения РАГ, в том числе комбинации с катетерными методами воздействия на симпатическую нервную систему.

1.4 Основные исторические события

Первые работы, направленные на изучение влияния нервных волокон на функциональную активность почек начали проводиться в середине XIX века. В 1859 году в Париже Клоду Бернарду удалось продемонстрировать на опытной собаке стойкое увеличение мочевыделения на денервированной почке. Далее эксперимент повторялся еще на 16 животных. После пересечения чревного нервного сплетения операция всегда приводила к повышенному диурезу и натрийурезу [42]. В дальнейшем его работа была неоднократно проверена и дополнена другими учеными. Так, при изучении одностороннего иссечения нервных волокон почек у крыс был выявлен эффект увеличения диуреза и натрийуреза без значимого изменения скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока. При повторных экспериментах на собаках и кроликах был получен схожий результат. Ученые Blake W.D. и Bonvalet J.P. пришли к выводу, что этот эффект связан с уменьшением реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах [43,109].

В 1945 году предпринимались первые попытки обратного воздействия на почечные нервные волокна. Так, при длительной электростимуляции почечных артерий у подопытных животных развивалась гипертензия. К сожалению, при последующей аутопсии у животных часто выявлялся окклюзирующий тромбоз почечной артерии, что не позволило подтвердить гипотезу стимуляции, т.к. роль ишемии в развитии гипертензии уже была изучена. Только в 1965 году при стимуляции почек экспериментально был подтвержден механизм развития АГ за счет повышения секреции ренина [38,49].

Электростимуляция была не единственным методом для экспериментального повышения артериального давления. Уровень ренина в плазме крови возрастал у опытных собак при инфраренальном введении норадреналина. В случаях, когда норадреналин вводили непосредственно в полую вену, гипертензия не развивалась. Это наблюдение позволило ученым того времени выдвинуть гипотезу о роли почечных нервов и гиперактивности симпатической нервной системы в целом в развитии повышенного артериального давления [70,105].

Следующим шагом в понимании механизмов развития артериальной гипертензии было изучение гиперактивации афферентных волокон. В ряде экспериментов на крысах, кроликах и собаках выявлено, что при раздражении хемо- и механорецепторов происходит прирост скорости кровотока в почке. Francisco L.L. и соавторы опубликовали данные, в которых указано, что при гиперактивации афферентных волокон одной почки происходит возбуждение эфферентных волокон и сужение сосудов второй почки [102]. При намеренном повреждении спинного мозга животных этот рено-ренальный рефлекс немедленно исчезал. Эти работы натолкнули ученых на мысль о взаимосвязи почечных афферентных волокон с ЦНС. В ряде экспериментов при денервации почечных артерий не удавалось повлиять на уровень артериального давления, однако был замечен эффект повышения уровня норадреналина в гипоталамусе подопытных кошек. Чуть позднее были выполнены эксперименты с одномоментной регистрацией электрической активности гипоталамуса и стимуляцией афферентных нервных сплетений почечных артерий [51].

Эти экспериментальные работы позволили осознать патогенетические механизмы повышения артериального давления, важную роль гиперактивной симпатической нервной системы и, в частности, нервных сплетений почек.

1.5 Влияние афферентных и эфферентных волокон симпатической нервной системы на работу почек

Постоянство внутренней среды организма в различных условиях осуществляется за счет двух противоположных по своему действию отделов нервной системы – симпатического и парасимпатического. Эти отделы работают взаимосвязано: если активность одного возрастает, то другой отдел нервной системы тормозится. В то время как первые используются в реакциях «бой или бегство», последние активизируются после еды, во время отдыха и сна. Нарушение этой взаимосвязанной регуляции приводит к различным патологическим состояниям. Изменения артериального давления тесно связаны с изменениями симпатической нервной системы, что удалось подтвердить при помощи измерения микронейрографии, вариабельности сердечного ритма и уровня катехоламинов [63].

Симпатическая нервная система берет свое начало в сердечно-сосудистых центрах ствола головного мозга и активирует органы тела через холинергические нейроны. Эти нейроны внутри паравертебральных ганглиев синапсируют с эфферентными адренергическими нейронами, которые в итоге достигают кровеносных сосудов, почек и других органов [110]. Симпатические нервные волокна распространены повсеместно в сердце, кровеносных сосудах, почках и основных периферических участках барорецепторов, что оказывает прямое влияние на баланс жидкости, сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление.

Почки играют ключевую роль в долгосрочной регуляции давления. Фактически, степень экскреции воды и соли (диурез под давлением) при любом уровне артериального давления определяет долгосрочный гомеостаз кровообращения. Симпатическая почечная регуляция артериального давления вовлекает эфферентные и афферентные нервы [59].

Афферентные почечные нервные волокна расположены преимущественно в почечной лоханке и в меньшей степени в корковом слое

почки. Аfferентные сигналы передаются через дорсальные ганглии (T6-L4) к нейронам спинного мозга, а также в контралатеральную почку, благодаря чему происходит перекрестная регуляция почечной гемодинамики между почками. Почечная аfferентная нервная активность модулируется двумя типами рецепторов:

- механорецепторами, которые активируются изменениями гидростатического давления и давления в почечной сосудистой сети, и
- хеморецепторами, которые активируются ишемией и изменениями в химической среде почечного интерстиция.

Эfferентная симпатическая иннервация почки образуется из преганглионарных нейронов спинного мозга (T10-L2). Постганглионарные волокна из чревного, брыжеечного, аортального и висцерального ганглиев обеспечивают сеть нервных волокон, проникающих в почку. Регулирование почечной гемодинамики и выделительной функции находится в прямой зависимости от уровня активности симпатической нервной деятельности.

- Низкий уровень активности почечного симпатического нерва увеличивает высвобождение ренина путем стимуляции β_1 -адренорецептора на юстагломерулярных клетках.
- При чуть более высоких уровнях стимуляции увеличение секреции ренина сопровождается усилением реабсорбции натрия в почечных канальцах и снижением экскреции натрия с мочой через α_1 -В-адренорецептор.
- Высокий уровень активности симпатических почечных нервов снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации через стимуляцию α_1 -А-адренорецепторов.

Высвобождение ренина также способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это, в свою очередь, повышает активность симпатической нервной системы за счет высвобождения ангиотензина II, увеличивает резорбцию натрия и воды и вызывает сужение артерий почек, что приводит к повышению АД [55]. При гиперактивации симпатической нервной системы развивается патологическая активность ренин-ангиотензин-

альдостерновой системы (РААС), что в свою очередь вызывает артериальную гипертензию. Сегодня существуют «маркерные» методики (определение регионального спилловера норадреналина и микронейрография), позволяющие измерить активность нервной системы, благодаря которым была доказана основополагающая роль гиперактивации симпатической нервной системы в развитии резистентной артериальной гипертензии. В ряде экспериментов было доказано, что в семьях, где мать и отец страдают гипертонической болезнью, у детей (нормотоников) наблюдается выраженная активность мышечных симпатических нервов во время эпизодов психического стресса [95].

Также показано, что преимущественно у молодых гипертоников почечный норадреналин и индекс активности почечного симпатического нерва заметно превышает нормальные значения. С возрастом этот эффект становится менее выраженным, особенно у престарелых и пожилых (критерии возраста по ВОЗ) групп гипертоников. Этот эффект был доказан рядом экспериментов, в которых производилась оценка уровня спилловера норадреналина в плазме крови, взятой из почек пациентов разного возраста [62].

1.6 История хирургической тораколумбальной симпатэктомия

Понимание механизма развития АГ привело к многократным попыткам применения медикаментозных и хирургических методов лечения. Концепция «разобщения» регулирующих органов (почек), влияющих на АД и симпатической нервной системы была основана на большом количестве экспериментов на животных. Операции нарушения иннервации (симпатическая денервация, десимпатизация) почечных артерий производились в первой половине XX века, задолго до появления лекарственных антигипертензивных препаратов.

Нейрохирург Альфред Адсон в клинике Мейо был первым, кто начал лечить злокачественную артериальную гипертензию путем двусторонней хирургической денервации почек в 1925 году. Активный поиск тактики и

алгоритма оперативного лечения, предположительно, был вызван статистическими данными опубликованными Keith N.M. и Wagener H.P в 1928 году. Согласно публикации, средняя продолжительность жизни пациентов со злокачественной артериальной гипертонией не превышала 8 месяцев. Более того только семеро пациентов из общей группы пациентов (n=81) остались в живых после пятидесяти месяцев наблюдения. Спустя три года, в 1931 году в литературе появляется статья доктора Cannon Bradford с данными экспериментальных исследований на собаках. Был описан механизм достижения стойкого гипотензивного эффекта у животных вследствие пересечения висцеральных нервов и грудопоясничных симпатических узлов. Немного спустя нейрохирург Макс Пит из Мичиганского университета представил процедуру грудопоясничной спланхнэктомии для удаления дорсальных ганглиев от T9 до T12, а в случае приемлемой анатомии ганглии T8 и L1/2 также удалялись [53,77,99].

Необходимо отметить, что симпатэктомия в тридцатые годы двадцатого столетия была достаточно распространенным методом лечения заболеваний:

- периферических сосудов (Жабуле и Лерире во Франции),
- стенокардии (Йоннеско и Даниелополу в Румынии),
- спастического паралича (Ройл и Хантер в Австралии),
- болезни Рейно и склеродермии в Германии (Bruening).

В 1953 году R. Smithwick сообщил о результатах 1266 случаев лечения грудопоясничной симпатэктомии по поводу тяжелой артериальной гипертонии, которая наблюдалась в течение 5-14 лет. В целом летальность за 5 лет составила 19% в группе симпатэктомии и 54% в группе медикаментозного лечения пациентов [113].

К середине прошлого столетия хирургическая симпатэктомия на экспериментальных животных, а также у людей, продемонстрировала существенное снижение вторичного распространения норэпинефрина. Операция предотвращала или устраняла гипертонию и снижала главные сердечно-сосудистые события.

Процедура производилась под общим наркозом. В случайном порядке выполнялись насечки по ходу почечных артерий. Необходимо отметить, что гипотензивный эффект достигался в большинстве случаев, однако методика так и не получила широкого применения на людях из-за большого количества интра- и послеоперационных осложнений. Крупные пучки нервных волокон располагаются в наружном слое артериальной стенки (адвентиции), и следовательно, нередким ятрогенным осложнением в ходе таких операций были перфорации артерий с обильной кровопотерей. Зачастую для остановки кровотечения приходилось выполнять нефрэктомия. К другим осложнениям можно отнести стойкую ортостатическую гипотензию и нарушение функций тазовых органов, что в значительной степени ухудшало качество жизни пациентов.

Операция была первоначально показана для пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, но стремление клиник освоить новую методику привело к повсеместному «завышению» показаний. Объем операции варьировался между различными центрами, из-за неполного понимания анатомии симпатической нервной системы и отсутствия соответствующих исследований, сравнивающих различные хирургические подходы. Общим знаменателем всех операционных методик стала необходимость длительной госпитализации и длительного периода выздоровления. Именно громогласный успех десимпатизации был одним из факторов отказа от методики в будущем. А с изобретением эффективной антигипертензивной медикаментозной терапии интерес к симпатэктомии совсем угас. Груднопочечная симпатэктомия как операция для достижения гипотензивного эффекта просуществовала около пятнадцати лет. Уроки, извлеченные из исторического опыта хирургической симпатэктомии, крайне важны. К сожалению, в 1950-е годы в протокол оценки реакции АД не включали оценку СМАД, а также не проводили сравнения эффекта с группой имитации операции.

1.7 Оценка структурных особенностей распространения симпатических нервных волокон в почечной артерии

С 1935 года, благодаря работе Page I.H. и Heuer G.J., считалось, что симпатические нервы были равномерно распределены по окружности почечной артерии, подобно «сплетению плетеной корзины», с широким неравномерным основанием у аорты и вершиной, сходящейся после бифуркации почечной артерии у ветвей второго и третьего порядка. Спустя 76 лет, в 2011 году патологоанатом Atherton, D.S. с соавторами выполнили количественное исследование почечной анатомии и выявили максимально близкое скопление нервных волокон к интиме артерии, в зоне ветвей второго и третьего порядка. В его работах 49,3% нервных волокон распределены в пределах 1,0 мм и 90,5% в пределах 2,0 мм от просвета артерии [39,98].

Sakakura K. и Tellez A. в секционных исследованиях обнаружили меньшее количество нервов, окружавших почечную артерию в дистальных сегментах по сравнению с проксимальным и средним сегментами (не более 45% на расстоянии 2,0 мм) [107,114]. Несмотря на некоторые расхождения в данных, все три исследования показали, что нервные волокна в дистальных сегментах почечной артерии располагаются ближе к просвету сосуда.

При помощи хирургического микроскопа Монрео В. с соавторами подготовили секционный макропрепарат тела человека с аортопочечными ганглиями и почечными симпатическими сплетениями. Фиброганглионарная масса окружает проксимальную треть ПА. Волокна канала почечного сплетения проходят вдоль верхней и нижней поверхности почечной артерии и соединяются на уровне средне-дистальной трети артерии (Рис. 1) [93].

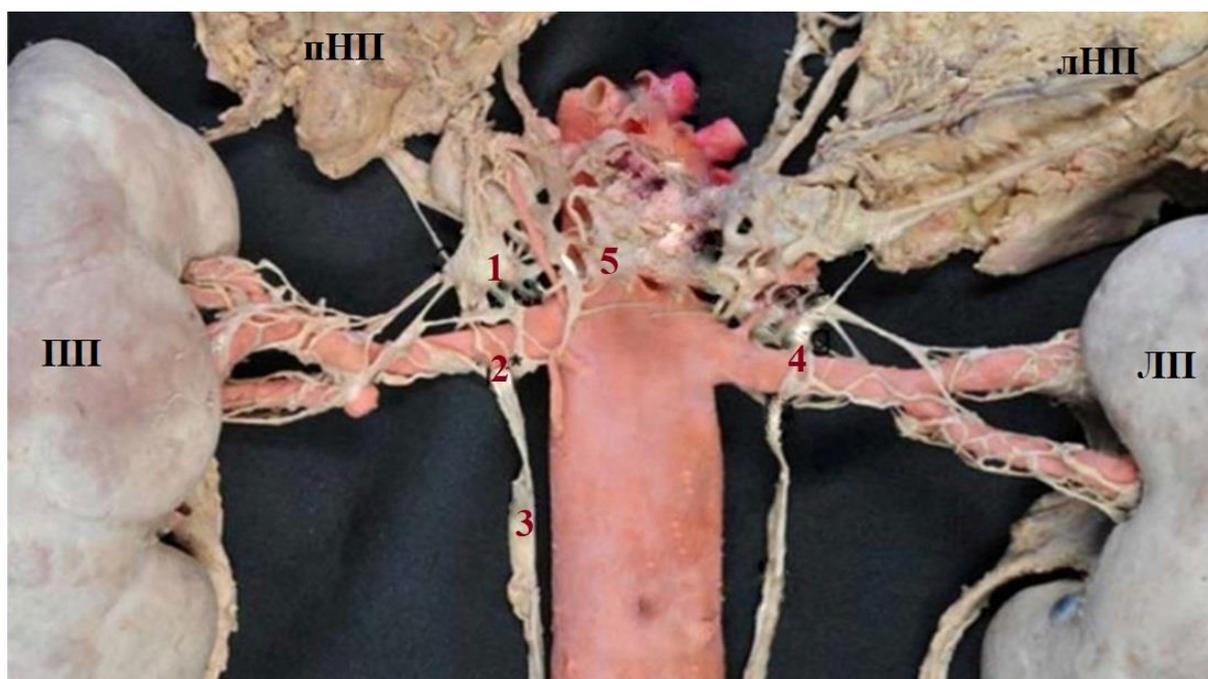


Рисунок №1. Макропрепарат иннервации почек. ПП, ЛП – правая и левая почки, пНП и лНП – правое и левое надпочечниковые сплетения, 1- аортопочечный ганглий, 2 - почечный нижний ганглий, 3 – ветвь поясничной нервной цепи к почечному сплетению, 4 - почечный задний ганглий , 5 - верхний брыжеечный ганглион.

Благодаря иммунофлуорисцентному анализу выяснилось, что концентрация афферентной сети значительно уступает эфферентной на всем протяжении артерии, а применение гистоиммунохимического анализа позволило выявить закономерности пролегания почечных нервов [117].

Ранее считалось, что распределение почечных нервных волокон вдоль проксимальной трети почечной артерии является равномерным. Однако выяснилось, что для устья и проксимальной трети почечной артерии характерна наибольшая плотность нервных волокон, в сочетании с максимальной удаленностью от интимы артерии, причем все нервные окончания пролегают на разной глубине и в хаотичном порядке. Напротив, в дистальном сегменте волокна расположены гораздо ближе к просвету артерии, но с меньшей концентрацией. Более того, определена тенденция

неравномерного циркулярного пролегания нервных волокон. Так в верхнем и нижнем квадрантах сеть иннервация выражена сильнее нежели в боковых.

Дальнейшие исследования выявили у ряда пациентов «ганглионарное кольцо» - замкнутую цепочку нервных волокон, расположенную в нисходящей аорте вокруг устья почечной артерии. А уже от кольца к дистальному сегменту почки веерообразно расходятся магистрали нервных волокон с дополнительными маленькими ганглиями. Более того, Монрео В. и Okada Т. описали диагональные коммуниканты (коллатеральные мостики), соединяющие все нервные волокна в единое целое [93].

Представленные патофизиологические аспекты механического влияния на симпатическую нервную систему легли в основу внедрения современных методов эндоваскулярного лечения больных АГ в клиническую практику. Детальное изучение особенностей анатомо-физиологической структуры симпатических нервных волокон, может лечь в основу повышения эффективности существующих катетерных методик.

В настоящее время, одним из дополнительных методов лечения больных АГ, является денервация почечных артерий (ДПА), направленная на достижение безопасного, эффективного и долгосрочного клинического эффекта снижения АД.

1.8 Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий

Бурное развитие эндоваскулярных технологий предоставило альтернативный путь воздействия на нервные сплетения симпатических волокон - селективное радиочастотное внутриартериальное воздействие.

Впервые концепция была предложена американскими инженерами Mark Gelfand и Howard Levin из австралийской компании Ardian Inc в 2003 году. К тому времени эндокардиальная абляция уже активно применялась на людях для устранения кардиальных аритмогенных очагов, поэтому за основу была взята та же технология. Изменения в абляционном катетере претерпел размер

концевого электрода. Устройство было адаптировано к меньшему диаметру почечной артерии. В 2005 году Ardian Inc при поддержке компании Medtronic запатентовали свое изобретение и начали разработку дизайна первого исследования. После ряда экспериментальных доклинических работ на различных животных (крысах, кроликах и свиньях) была установлена относительная безопасность и эффективность методики.

Общая концепция методики была подтверждена экспериментально посредством абляции почечного нерва и последующим снижением мышечной симпатической активности в малоберцовом нерве. Выработка норадреналина в почках у пациентов с гипертонической болезнью также снижалась с 72 и 79 нг/мин в левой и правой почках до 37 и 20 нг/мин соответственно, а общий норадреналин в ходе эксперимента снизился на 42% [121]. С 2003 по 2007 годы выполнено более трех сотен денерваций, в ходе которых отлаживался алгоритм воздействия на почечные артерии, модифицировался абляционный генератор.

С 2007 года для оценки непосредственных и отдаленных результатов всем подопытным свиньям изначально выполнялась ангиография почечных артерий. Далее выполнялась денервация прототипом абляционного катетера Symplicity Catheter System (катетер диаметром 1,33мм (4F), концевой электрод 1,5 мм и генератор радиочастот в 8 Вт), а спустя 6 месяцев производилась контрольная брюшная аортография с последующей секционной гистологической оценкой многочисленных срезов. Такая работа производилась для корректировки профиля безопасности: неоднократно было доказано отсутствие какого-либо механического повреждения почечных артерий. На гистологических пробах обнаружено, что радиочастотная абляция воздействовала исключительно на адвентициальную оболочку почечных артерий, в которой до четверти случаев наблюдались участки фиброза и гиперплазии эпи- и периневрия. Гиперплазии интимы, диссекций и тромботических окклюзий почечных артерий не выявлено. Несмотря на то, что некоторым животным неоднократно производились повторные воздействия,

новая методика чрескожной радиочастотной абляции почечных артерий продемонстрировала отличные показатели безопасности в ближайшие послеоперационные и отдаленные сроки наблюдения [92].

Закономерным продолжением исследования денервации явилось разрешение проведения процедуры на людях. Первую операцию радиочастотной абляции почечных артерий на человеке выполнил 6 июня 2007 года доктор медицинских наук Rob Whitbourn в Мельбурне. В последующие два года в одноцентровое когортное исследование были включены пятьдесят пациентов с РАГ. Результаты исследования опубликованы в журнале *Lancet* в 2009 году, где была отмечена высокая эффективность и безопасность методики. После года наблюдения было зарегистрировано снижение артериального давления в среднем со 177/101 мм рт. ст. до 150/84 мм рт. ст., а уровень норадреналина упал до 47% [81].

Вскоре были разработаны многочисленные системы других фирм производителей. В большинстве случаев для воздействия на почечные симпатические нервы применяют радиочастотную энергию, однако в последнее время набирает популярность технология с применением ультразвуковых волн. Помимо этого, в литературных источниках описаны денервации почечных артерий, выполненные с использованием микроволнового воздействия, криоабляции, радиационного воздействия β -частиц, медикаментозной или спиртовой микроинъекции и т.д. Однако все эти методы нуждаются в дальнейших исследованиях и наблюдениях для возможности применения в клинической практике.

1.9 Симпатическая денервация почечных артерий: результаты клинических исследований

Все клинические испытания, посвященные радиочастотной денервации почечных артерий можно условно разделить на два поколения.

К *первому поколению* относятся все работы, проведенные до 2014 года, т.е. до публикации результатов противоречивого исследования SYMPLICITY HTN-3. Исследование **SYMPLICITY HTN-1** стало первым не рандомизированным исследованием по изучению радиочастотной денервации почечных артерий. В него было включено 153 пациента с РАГ. В среднем каждый пациент принимал по 4,7 антигипертензивных препарата, включая диуретик.

В сентябре 2013 года в Амстердаме на международной конференции европейского общества кардиологов были доложены трехлетние результаты лечения, в которых был получен достоверный положительный эффект от денервации. Цифры офисного АД у пациентов через 12, 24 и 36 месяцев в среднем снизились на 26/-13, -33/-15, -33/19 мм рт. ст. соответственно. Операция считалась эффективной в случае снижения клинического систолического артериального давления минимум на 10 мм рт. ст. через 6 месяцев. По данным исследования, более чем у 90% пациентов, эффект от процедуры сохранялся спустя 3 года. При этом 77 пациентов достигли целевых значений артериального давления. Также было отмечено последовательное увеличение количества пациентов, достигших целевых цифр АД в каждой контрольной точке исследования. Другими словами, после радиочастотной денервации происходило усиление антигипертензивного эффекта со временем, что может быть связано с изменением активности РААС и/или чувствительности барорефлексогенных зон [82]. Неэффективность операции у некоторых пациентов объяснены недостаточной силой радиочастотного воздействия катетера, из-за глубокого

расположения нервных волокон в адвентиции почечных артерий, либо с погрешностью в выполнении алгоритма процедуры.

Несмотря на многообещающие результаты, исследование получило неоднозначные оценки. В первую очередь за счет малой доказательной силы, так как не производилась рандомизация пациентов. Однако методика получила широкую огласку.

В 2009 году начинается рандомизированное проспективное исследование **SYMPPLICITY HTN-2**, в котором 106 пациентов были набраны из 24 международных центров. Из них 52 пациента были направлены на радиочастотную ДПА, остальные 54 - вошли в контрольную группу с ранее назначенным антигипертензивным лечением.

Офисное артериальное давление в группе денервации почек было снижено на 32/12 мм рт. ст. (у пациентов с сахарным диабетом на 23/11, исходный уровень 178/96 мм рт. ст., $p < 0,0001$). Базовый уровень АД в контрольной группе остался неизменным. Через 6 месяцев у 41 пациента (84%) из группы ДПА наблюдалось снижение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. и более, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), без каких-либо серьезных осложнений, связанных с процедурой или устройством [61].

Более того, у 258 пациентов с РАГ, набранных в SYMPPLICITY HTN-1 и HTN-2, в отдаленном периоде отмечено значительное снижение 24-часового амбулаторного артериального давления. Прогрессирующая эффективность с течением времени наблюдалась через 3, 6 и 12 месяцев после денервации почек (САД -10,1/ -10,2/ -11,7; ДАД -4,8/ -4,9/ -7,4 мм рт. ст.). Изменения фиксировались в дневное и ночное время. Кроме того, значительное снижение артериального давления было обнаружено у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (неэффективность 5 компонентной АГТ). Трехлетние результаты исследования SYMPPLICITY HTN-2 подтвердили устойчивое снижение систолического и диастолического артериального

давления у 40 пациентов с тяжелой и резистентной к лечению гипертензией (-33/-14 мм рт. ст., $p = 0,01$) [86].

Доктор Ott С. и его коллеги, опубликовали анализ данных 23 пациентов с умеренной артериальной гипертензией, у которых также было отмечено снижение офисного и 24-часового амбулаторного АД через 6 месяцев наблюдения. Это была одна из первых публикаций, сообщающих о возможном расширении показаний к данной процедуре [96].

Для долгосрочной оценки эффективности и безопасности почечной денервации, в 2012 году был сформирован крупный межконтинентальный многоцентровой регистр **GLOBAL SYMPPLICITY**.

Сегодня в нем зарегистрировано около 3000 пациентов, из которых более трети страдают тяжелой формой гипертонии. Целью создания данного регистра стала оценка безопасности и эффективности ДПА у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. В него включают пациентов как с РАГ, так и с другими заболеваниями, сопровождающимися гиперактивацией симпатической нервной системы. В регистр заносятся данные более двухсот мировых центров, девять из которых расположены в России. Применяются обе технологии – моноэлектродная Symplicity Flex и четырехэлектродная Symplicity Spiral, что позволило сравнить результаты эффективности разных девайсов.

Анализ данных регистра продемонстрировал статистически достоверное снижение как офисного, так и 24-часового амбулаторного артериального давления для всех пациентов ($p < 0,001$ для обоих), особенно для пациентов с неконтролируемой и рефрактерной артериальной гипертензией. Согласно регистру, в реальной клинической практике ДПА приводит к значительному снижению АД. Среди 1199 пациентов регистра, наблюдавшихся в течение 3 лет, частота сердечно-сосудистой смерти составила 2,0%, и не наблюдалось никаких долгосрочных проблем по профилю безопасности после процедуры ДПА. Не было отмечено отрицательной динамики показателей биомаркеров сердечной недостаточности и возникновения стеноза почечной артерии через

6 месяцев после денервации. Лучший гипотензивный эффект зарегистрирован у пациентов с исходно более высоким базовым давлением [44].

Анализ данных проведенный Linz D. и его коллегами показал, что ДПА приводит к значительному снижению АД через 6 месяцев у пациентов с гипертонической болезнью с синдромом обструктивного апноэ сна. А в работах доктора Ott C. Сообщается о достоверном снижении уровня глюкозы в плазме натощак и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) через 6 месяцев после операции ($p < 0,01$ для обоих показателей) [84,97].

В 2014 году были опубликованы первые результаты **SYMPPLICITY HTN-3**. В это рандомизированное исследование было набрано 535 пациентов из 88 центров США. После первоначального скрининга больные наблюдались в течение 2 недель и, в итоге, были рандомизированы на две группы: денервации почек с использованием катетера Symplicity Flex (Medtronic, Миннесота, США) и группа полной имитации процедуры. Все пациенты в исследовании находились на антигипертензивной медикаментозной терапии. За первичную конечную точку по эффективности взяли определение офисного САД в течение 6 месяцев. По профилю безопасности приняли смерть, терминальную стадию почечной недостаточности, эмболические события (приводящие к поражению органов), реноваскулярные осложнения, развитие гипертонического криза в первый месяц или развитие нового стеноза почечной артерии более 70% за 6 месяцев. Вторичной конечной точкой стало определение среднесуточного амбулаторного АД.

Как и раннее, в исследовании зафиксировано крайне малое количество осложнений: 1,4% в группе лечения и 0,6% в фиктивной группе ($p = 0,67$). Первичная конечная точка эффективности не получила статистически значимой разницы между группами (снижение офисного АД на $14,1 \pm 24$ мм рт. ст. в группе денервации почек и на $11,7 \pm 26$ мм рт. ст. в группе контроля, $p = 0,255$). Аналогичные результаты наблюдались и по вторичной конечной точке. В течение 6 месяцев между двумя группами не зарегистрировано статистически достоверной разницы ($p = 0,979$) [41].

Клиническое исследование **REDUCE-HTN** оценивало способность баллонной системы для радиочастотной почечной денервации Vessix™ V2 (Boston Scientific Corporation) снижать артериальное давление у 146 пациентов с офисным систолическим ДА ≥ 160 мм рт. ст., несмотря на применение ≥ 3 антигипертензивных препаратов в максимально переносимой дозировке. Через 6 месяцев наблюдения было получено значительное снижение офисного АД на $-24,7 \pm 22,1 / -10,3 \pm 12,7$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). По данным СМАД также отмечался гипотензивный эффект на $-8,4 \pm 14,4 / -5,9 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Двадцать шесть пациентов (18%) достигли офисного систолического АД У одного пациента был стеноз почечной артерии, который требовал стентирования [111].

DENER-HTN — это проспективное рандомизированное открытое контролируемое ослепленное исследование, проведенное в 15 французских центрах, специализирующихся на лечении гипертонии. В этом исследовании приняли участие 106 пациентов, которые получали стандартизованную ступенчатую антигипертензивную терапию и ДПА. Все пациенты прошли 4 недели титрования индапамидом 1-5 мг, рамиприлом 10 мг / ирбесартаном 300 мг и амлодипином 10 мг для подтверждения устойчивости лечения. Контрольная группа находилась исключительно на медикаментозной стандартной терапии с постепенным добавлением спиронолактона 25 мг, бисопролола 10 мг, празозина 5 мг и римелнидина 1 мг в день в течение периода наблюдения (в случае повышения цифр АД). Через полгода наблюдения группа пациентов с почечной денервацией продемонстрировала преимущество в снижении базового амбулаторного артериального давления, по сравнению с контрольной группой ($-15,8$ мм рт. ст. против $-9,9$ мм рт. ст., $p = 0,033$). Это первое в своем роде исследование с подобным дизайном, где была выбрана тактика четкой стандартизации медикаментозной антигипертензивной терапии [40].

Ко *второму поколению* исследований радиочастотной ДПА можно отнести многоцентровой проект **SPYRAL – HTN**, запущенный компанией

«Medtronic» с использованием четырехэлектродного катетера нового поколения. Были разработаны два похожих дизайна рандомизированных исследований (SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED) с различными критериями включения и исключения. В исследования набирались пациенты с офисным систолическим АД в диапазоне 150–180 мм рт. ст., и диастолическим АД выше 90 мм рт. ст., и 24-часовым САД в диапазоне 140–170 мм рт.

В SPYRAL HTN-ON MED назначали 1-3 антигипертензивных препарата на срок не менее 6 недель, а для SPYRAL HTN- OFF-MED набор пациентов для наблюдения производился после постепенного и полного прекращения приема гипотензивных препаратов. В обоих исследованиях определялась концентрация метаболитов антигипертензивных препаратов в моче, чтобы подтвердить приверженность пациентов к терапии или для подтверждения отказа от приема лекарств. В этих исследованиях производилось максимально возможное количество абляций в стволе ПА и ветвях второго и третьего, а также в дополнительных почечных артериях диаметром не менее 3 мм. В контрольной группе происходила имитация лечения.

В исследовании **SPYRAL HTN-OFF MED** 80 пациентов были рандомизированы на две группы. В первой группе выполнялась операция ДПА, а во второй производилась полная имитация операции денервации. Всем пациентам за 3–4 недели до процедуры отменили всю гипотензивную медикаментозную терапию. Через 3 месяца наблюдения в группе с ДПА наблюдалось статистически достоверное снижение офисного АД на -10/-5,3 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Схожие данные были получены при анализе СМАД. Зарегистрировано снижение АД на -5,5/-4,8 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). В группе контроля достоверных изменений АД не выявлено (по данным СМАД: -0,5/-0,4 мм рт. ст., $p = 0,6448$) [115].

В РКИ **SPYRAL HTN-ON MED** исходные клинические характеристики и измерения АД существенно не различались между группами ДПА и фиктивной контрольной группой, однако через 6 месяцев наблюдения ночное САД было

значительно снижено в группе с денервацией по сравнению с имитационной группой ($-8,7 \pm 13,9$ против $-0,1 \pm 15,0$ мм рт. ст., $p = 0,03$). Утреннее САД также было достоверно ниже в группе с ДПА ($-10,1 \pm 14,7$ против $-2,3 \pm 14,9$ мм рт. ст., $p = 0,02$).

За полгода наблюдений исследователи также обратили внимание на изменение (от исходного уровня) средней крутизны утреннего всплеска ДАД в группе с денервацией. Крутизна утреннего скачка ДАД была значительно ниже у пациентов, перенесших ДПА по сравнению с контрольной группой ($1,1 \pm 0,8$ против $3,6 \pm 0,8$ мм рт.ст./ч; $p = 0,03$). Схожая тенденция наблюдалась и для кривизны всплеска САД, но статистической достоверности получено не было. Таким образом, возможно, ДПА эффективна в ослаблении наклона утреннего всплеска ДАД, что может указывать на возможные преимущества применения данной методики у пациентов высокого и крайне высокого риска АГ [76].

Несмотря на то, что пациенты были проинформированы о регулярной необходимости измерения концентрации лекарственных препаратов в моче, около половины все равно не выполняли медицинские рекомендации относительно применения АГТ.

В обоих исследованиях не было значимых побочных эффектов, связанных с процедурой, что подтверждает безопасность ДПА при использовании многоэлектродного катетера нового поколения. Таким образом, исследования SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, подтвердили клиническую эффективность и безопасность радиочастотной ДПА в сравнении с контрольной имитационной группой, для лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией при отсутствии или наличии антигипертензивных препаратов [1].

OFF MED Pivotal Trial и ON MED Trial – это непосредственное продолжение исследований линейки SPYRAL, но с большим числом исследовательских центров и набранных пациентов. В марте 2020 года были опубликованы первые результаты OFF MED Pivotal Trial, которые

свидетельствуют об эффективности и безопасности радиочастотной денервации почечных артерий. В период с 2015 по 2019 годы 331 пациент был распределен в соотношении ~ 1:1 в две группы с реально проведенной ДПА и имитационной процедурой. Разница по данным СМАД между двумя группами составила -3,9 мм рт. ст. (Байесовский 95% ДИ от -6,2 до -1,6), а для офисного САД разница составила -6,5 мм рт. ст. (от -9,6 до -3,5). За первые три месяца наблюдений не зафиксировано никаких серьезных событий, связанных с устройством или процедурными вопросами безопасности. Следует отметить, что малая разница между группами может быть обусловлена тем, что пациенты с исходным систолическим АД > 180 мм рт. ст. не были включены в исследование. В то время как исходно высокое систолическое АД, предположительно, является одним из самых сильных предикторов хорошего ответа на ДПА [45]. Данные исследования **ON MED Trial** еще не опубликованы, т.к. набор пациентов не завершен.

Анализ представленных исследований демонстрирует неоднозначную точку зрения по эффективности метода ДПА, что требует дальнейшего детального изучения возможных ошибок и недостатков применяемых методик. Так, например, детальный разбор исследования SYMPPLICITY HTN-3, в том числе, отдельных подгрупп, позволил выявить множество тактических ошибок, что побудило исследователей инициировать новую серию клинических исследований, направленных на совершенствование хирургической тактики лечения.

После длительного перерыва вернулся интерес к применению биполярного радиочастотного катетера Vessix. В исследовании **REDUCE HTN: REINFORCEMENT** включали пациентов с показателями суточного амбулаторного АД 135-169/85-104 мм рт. ст. без медикаментозной поддержки. Показатели СМАД через восемь недель после операции не продемонстрировали статистической разницы с группой контроля (-5,3 мм рт. ст. и -8,5 мм рт. ст. соответственно, $p = ns$). Регистрация новых пациентов была

прекращена, но наблюдение продолжалось уже на фоне антигипертензивной медикаментозной поддержки.

Интересно, что через 6 месяцев снижение САД было больше в группе с ДПА (-7,2 мм рт. ст. по СМАД и -11,4 мм рт. ст. при офисном измерении). Большая часть пациентов в группе с денервацией достигла целевого уровня АД в сравнении с группой контроля (52% против 12%; $p = 0,0061$). Важно, что наблюдалось последовательное снижение АД в период между 6 и 12 месяцами наблюдения, что говорит о длительном эффекте процедуры.

Авторы исследования предложили две потенциальные причины замедленного ответа на ДПА. Во-первых, денервация не сразу прерывает системную симпатическую эфферентную активность, а избирательно отключает симпатические эфферентные сигналы в почки. Следовательно воздействие почек на почечные афферентные волокна, влияющие на центральную регуляцию, замедляется. Второе предположение заключается в том, что денервация, снижая симпатическую активность, способна улучшить эффективность влияния некоторых гипотензивных препаратов, которые действуют через вазодилатацию или диурез [120].

1.10 Заключение

Проблема лечения пациентов с резистентной формой АГ в современной кардиологии является крайне актуальной. В ближайшее время не ожидается появления новых групп фармакотерапевтических препаратов, способных кардинальным образом изменить тактику ведения этих пациентов. В связи с этим, совершенствование немедикаментозных технологий представляет особый интерес.

Принимая во внимание факт, что открытая хирургическая симпатэктомия или удаление всей почки, все же приводит к стойкому снижению АД, то можно предположить, что недостаточная эффективность

эндоваскулярной процедуры связана с неполной денервацией нервных волокон. Таким образом, основным вектором дальнейших исследований должна быть разработка эффективных инструментов для денервации, а также методологии выполнения процедуры.

К настоящему времени известно более чем о 7000 пациентов, включенных в РКИ и регистры, посвященных изучению результатов ДПА. В целом, отмечается достаточно высокий уровень безопасности процедуры ДПА (вне зависимости от метода воздействия: радиочастотная или ультразвуковая абляция, микроинъекции и т.д.). Пока что, в самом крупном рандомизированном исследовании SYMPLICITY HTN-3, количество всех осложнений составило лишь 1,4%. Если сравнить этот показатель с тораколумбальной симпатэктомией, в которой лишь интраоперационная хирургическая летальность составляла более 4%, не говоря о совокупности всех осложнений, то, безусловно, эндоваскулярная операция обладает несомненным преимуществом.

Принимая во внимание последствия исследования SYMPLICITY HTN-3, возникла необходимость значительного изменения дизайна и протоколов рандомизированных контролируемых испытаний. Основными принципами стали обязательное использование новых устройств, а также выполнение процедуры ДПА опытными специалистами, с выполнением многократной четырехквadrантной абляции в каждой почечной артерии. Кроме того, в идеале, предпочтительно оценивать эффект ДПА в отсутствие каких-либо лекарств, чтобы оценить «истинное» снижение АД, однако в клинической практике это не представляется возможным. Целесообразно лабораторное определение концентрации лекарств в крови и моче, а также соблюдение режима приема препаратов, с целью более точной оценки приверженности к лечению. Важным также является оценка результатов ДПА с помощью 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления.

Несмотря на отсутствие достоверной разницы между исследуемыми группами пациентов исследование SYMPLICITY HTN-3 привнесло

неоспоримый вклад в развитие методики почечной денервации. При этом стоит отметить, что основная проблема негативного отношения кардиологического сообщества к данному исследованию, вероятнее всего, кроется в чрезмерном снижении показателя суточного амбулаторного САД у пациентов имитационной группы, в отличие от других существующих контролируемых исследований.

Относительно недавно были опубликованы результаты важных РКИ с использованием групп, имитирующих процедуру, подтверждающие эффективность и безопасность ДПА у ранее неисследованных когорт пациентов с РАГ без медикаментозной антигипертензивной поддержки.

Несмотря на многообещающие результаты применения радиочастотной и ультразвуковой технологий для ДПА, ведущие специалисты, занимающиеся проблемой артериальной гипертензии, подчеркивают, что в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2018 года "аппаратные методы терапии не рекомендуются для лечения гипертензии". Оперативное лечение возможно только в рамках клинических исследований, которые в дальнейшем установят истинную безопасность и эффективность в долгосрочной перспективе. До сих пор число пациентов, включенных в исследования, невелико, а длительность наблюдения не продолжительна. Требуются дальнейшие РКИ в этой области, для изменения статуса ДПА в рекомендациях и массового внедрения оперативных техник лечения РАГ в клиническую практику. Следует также отметить, что ДПА может предложить новый вариант интервенционного лечения для различных состояний, отличных от гипертензии, в частности обструктивного апноэ сна, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности и т.д.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре сердечно – сосудистой хирургии ФНМО МИ РУДН, на базе Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина», в виде проспективного клинического исследования с 2014 по 2019 г.

Изучались три группы пациентов. В группах I и II – пациентам выполнялась денервация почечных артерий с помощью различных инструментов и технологий на фоне стандартизированной медикаментозной терапии, а в группе III – проводилась только стандартизированная медикаментозная терапия АГ (рисунок №2).

Распределение пациентов в I и II группы осуществлялось в разные временные промежутки, в зависимости от появления в клинической практике зарегистрированного и сертифицированного в РФ радиочастотного инструментария, а также согласно общепринятым международным методологическим тенденциям эндоваскулярного лечения.

Учитывая сложность подбора кандидатур для ДПА, связанную с относительно низкой встречаемостью истинной резистентной АГ и высокой стоимостью процедуры, нами было принято решение отказаться от дизайна с рандомизацией пациентов.

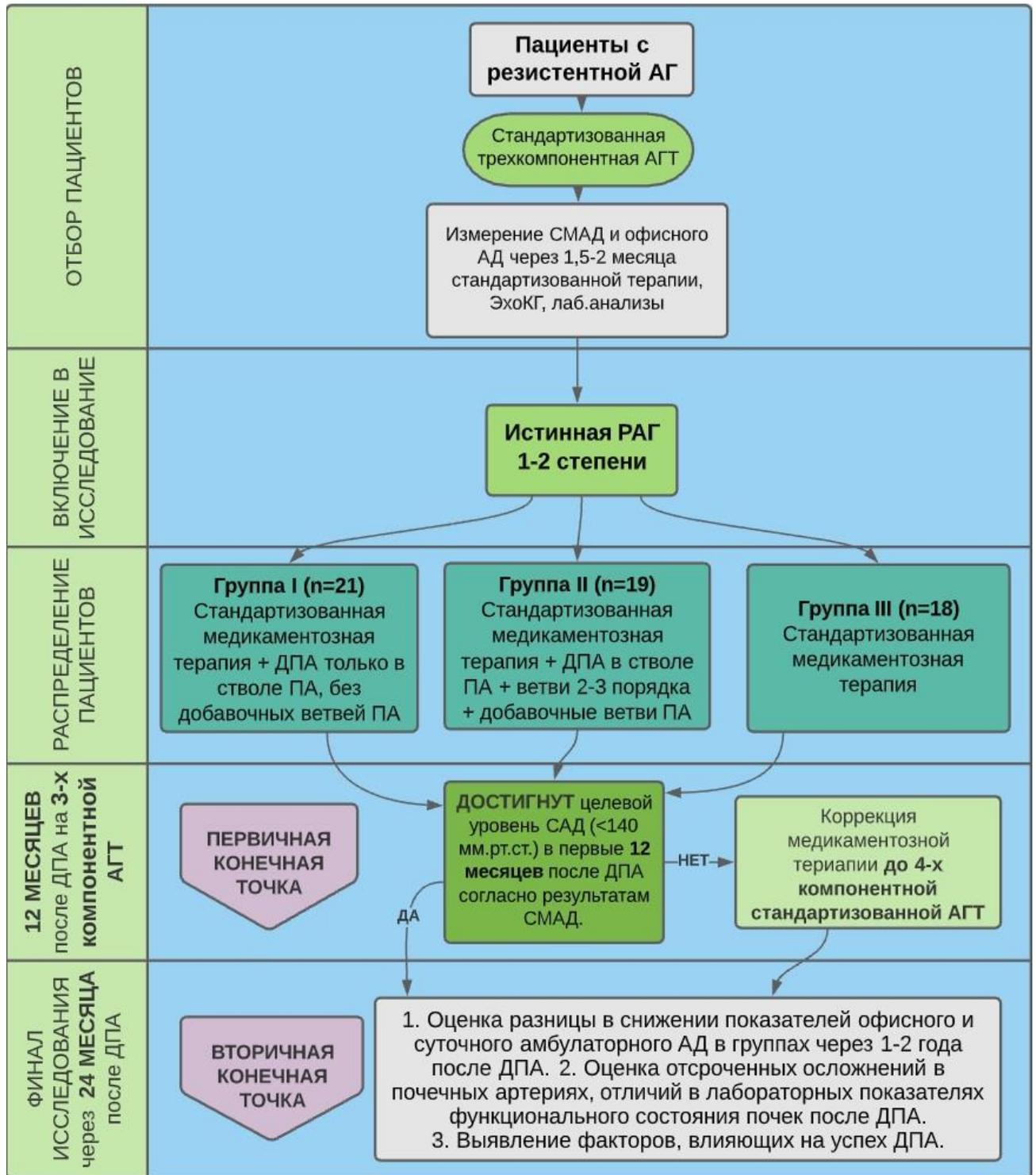


Рисунок №2: Дизайн исследования.

Критерии включения

1. пациенты от 18 до 85 лет с истинной резистентной систолодиастолической АГ 1-2 степени;
2. стандартизованная трехкомпонентная антигипертензивная терапия, в расчете не менее 50% от максимально переносимой дозы, минимум в течение 6 недель на фоне изменения образа жизни, при которой показатели офисного АД $\geq 145/90$ мм рт. ст. и/или среднесуточного АД по данным СМАД $\geq 145/80$ мм рт. ст.
3. подходящая для проведения эндоваскулярной процедуры анатомия почечных артерий:
 - проксимальный сегмент почечной артерии до 8 мм в диаметре;
 - отсутствие врожденных аномалий строения почечной артерии в предполагаемой зоне воздействия;

Включение в исследование проводилось только после подписания добровольного информированного согласия.

Критерии исключения

- пациенты с истинной АГ 3 степени;
- вторичные причины артериальной гипертензии;
- доброкачественные и злокачественные новообразования почек или иного функционального повреждения почек;
- скорость клубочковой фильтрации (MDRD) < 45 мл/мин/1.73м²
- беременность и лактация;
- подтвержденная аллергическая реакция на контрастное вещество;
- перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или ТИА не менее 6 месяцев до включения в исследование.

Конечные точки исследования

- Первичной конечной точкой исследования считали достижение целевого уровня САД (<140 мм рт. ст.) в первые 12 месяцев после ДПА согласно результатам среднесуточного СМАД.
- Вторичные конечные точки: оценка разницы в снижении показателей офисного и суточного амбулаторного АД через 12 и 24 месяцев после эндоваскулярной ДПА, отсроченные осложнения в почечных артериях, отличия в лабораторных показателях функционального состояния почек после ДПА.

Алгоритм отбора пациентов и ход нашего исследования представлен на рисунке № 3.



Рисунок №3: Алгоритм отбора пациентов и ход исследования.

Принципиальные отличия в методике выполнения ДПА заключались в следующем:

1. В первой группе (n=21) ДПА производилась только в проксимальном сегменте почечной артерии (до первой бифуркации), а верхне- и нижнеполюсные почечные артерии воздействию не подвергались.
2. В группе II (n=19) абляции выполнялись как проксимальном сегменте, так и ветвях второго и третьего порядка диаметром более 3 мм, а также в добавочных почечных артериях. В связи с этим во второй группе производилось большее количество точек абляции, и чаще соблюдалась тактика полной циркулярной денервации по четырем квадрантам почечной артерии.

Для исключения заболеваний паренхимы почек проводилась оценка следующих показателей: общий анализ мочи (определения мочевого осадка, случайной протеинурии, физических свойств мочи); суточный анализ мочи (определение суточной экскреции белка, суточного диуреза, концентрационной функции); определение содержания калия, креатинина сыворотки; скорость клубочковой фильтрации; УЗИ коркового и мозгового слоя почек, ЧЛС.

Реноваскулярная артериальная гипертензия исключалась с помощью ультразвукового дуплексного сканирования почечных артерий с оценкой пиковых значений линейной скорости кровотока и резистивного индекса на уровне ствола и сегментарных ветвей почечной артерии, либо на основании данных ангиографии, КТ.

Для исключения структурного поражения сердца, вызывающего «гемодинамическую» артериальную гипертензию, всем пациентам выполнялись эхокардиография (измерение полостей сердца, толщины стенок, площади клапанных отверстий, оценка работы створок и клапанов). При подозрении на наличие коарктации аорты выполнялась ангиография грудной и брюшной аорты.

Для исключения вторичной природы АГ, а именно эндокринной патологии, были взяты анализы гормонов:

1. феохромоцитома определялась по содержанию меткатехоламинов в суточной моче.
2. гипер- или гипofункция щитовидной железы по анализам ТТГ, Т3, Т4, УЗИ, гаммасцинтиграфия.
3. при подозрении на гиперальдостеронизм проверялись содержание альдостерона в сыворотке крови; активность ренина плазмы; ренин-альдостероновое соотношение на фоне двухнедельного «отмывочного» периода.
4. для выявления гирсутизма и гиперкортицизма производилась динамическая клиническая оценка следующих признаков: увеличенной массы тела; лунообразное лицо; низкая устойчивость кожи к повреждениям и медленная регенерация; горб буйвола (жировое отложение); отечность нижних конечностей; багровые стрии; мышечная атрофия. Выполнялся анализ содержания кортизола в сыворотке крови.

2.2 Ступенчатое стандартизованное медикаментозное лечение пациентов

Согласно дизайну исследования соблюдался строгий стандартизованный протокол ступенчатого медикаментозного ведения пациентов. Пациентам назначалась стандартизованная трехкомпонентная антигипертензивная терапия в расчете не менее 50% от максимально переносимой дозировки:

- блокатор РААС (ингибитор ангиотензин превращающего фермента - периндоприл или антагонист рецепторов АП II - валсартан),
- блокатор кальциевых каналов (амлодипин) и
- петлевой диуретик (индапамид).

Из соображения безопасности и соблюдения этических норм, в наблюдение изначально не включались пациенты с третьей степенью АГ, из-

за частой недостаточной эффективностью трехкомпонентной гипотензивной терапии.

Согласно литературным данным, пациенты с более тяжелой формой артериальной гипертензии получают больший гипотензивный эффект от операции ДПА, чем пациенты с умеренной гипертонией. Однако тактика отбора пациентов с 1 и 2 степенью АГ частично нивелирует самые непредсказуемые факторы лечения АГ, а именно: частую смену гипотензивных препаратов и их взаимное влияние, и низкую комплаентность пациентов [54]. Таким образом, дизайн исследования позволяет определить эффективность оперативного лечения АГ в долгосрочном периоде на фоне стандартизированной медикаментозной терапии.

В течение полутора-двух месяцев измерялось и фиксировалось офисное, суточное и домашнее АД. В случае кризового течения заболевания и достижения цифр САД больше 180 мм рт. ст., ДАД больше 110 мм рт. ст. (офисное или домашнее измерение АД), производилась дополнительная коррекция медикаментозного лечения, однако в дальнейшем наблюдении пациент не участвовал. По этой причине восемь пациентов были исключены из исследования.

Далее всем пациентам трехкомпонентная стандартизированная антигипертензивная терапия продлевалась еще на 12 месяцев и была дана рекомендация вести дневник домашнего измерения давления АД. По окончании срока у всех пациентов производилась оценка офисного и суточного амбулаторного АД.

Через год всем пациентам, не достигшим целевых цифр АД, была выполнена коррекция до четырехкомпонентной стандартизированной гипотензивной терапии путем назначения калийсберегающего диуретика (спиронолактон). Повторная оценка офисного и суточного амбулаторного АД была выполнена еще через двенадцать месяцев. Таким образом, суммарный срок наблюдения за пациентами составил около 26 месяцев.

2.3 Измерение офисного артериального давления

Измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова признано официальным эталоном неинвазивного измерения артериального давления для диагностических целей. Процедура выполнялась лечащим врачом (кардиологом) с помощью механического тонометра Microlife BP AG1-30 со встроенным в манжету стетоскопом, либо тонометра Microlife AG1 20 (Китай) с многофункциональным стетоскопом Раппопорт В. Well WS3 (Великобритания).

Для получения наиболее корректных данных измерение артериального давления производилось с соблюдением комплекса условий. Пациентов сажали за стол в спокойной обстановке при комфортной температуре в удобной позе (опираясь на спинку стула, не скрещивая ноги) после 10 мин отдыха.

Накануне пациентам было рекомендовано:

- исключить употребление тонизирующих напитков (чай, кофе, энергетические напитки с содержанием кофеина, гуараны и таурина) в течение 1 часа перед исследованием;
- верхняя одежда не должны быть узкой, тесной;
- не курить в течение 1 часа до измерения АД;
- во время измерения АД не разговаривать;
- исключить использование назальных и глазных капель (симпатомиметиков).

Манжету тонометра располагали на 2-3 сантиметра выше локтевого сгиба на уровне середины грудной клетки, в случае необходимости под локоть подкладывался валик. Руки должны быть обнажены. Манжета должна охватывать не менее 80% окружности и не менее 40% длины плеча. В подавляющем большинстве случаев использовалась манжета среднего размера длиной 30–35 см. Каждому пациенту выполнялось по три измерения уровня АД с интервалом 2 мин, учитывалось среднее значение из двух

последних замеров. При первичном измерении АД измерялось на обеих руках, а далее на той руке, где показатель давления был выше.

Верификация степени АГ производилась согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» [16].

Таблица №2

Классификация АГ, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии

	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	>180	и/или	>110

2.4 Измерение суточного амбулаторного АД (СМАД)

Суточное мониторирование артериального давления производилось с помощью прибора АВРМ-50 производства компании Medtech, Венгрия. Внутренняя прорезиненная часть манжеты подбиралась таким образом, чтобы она охватывала как минимум 80% окружности плеча пациента. После закрепления аппарата на пациенте выполняли несколько контрольных ручных запусков измерения для сравнения цифр давления с ранее зарегистрированным АД на этой же руке при помощи тонометра. Это необходимо для исключения погрешности измерений при неправильной фиксации аппарата. В случае корректной работы устанавливался определенный временной интервал для автоматической работы.

Первоначально оценивалось количество успешных измерений в процентном отношении. Если половина от общего числа измерений не корректна (например, из-за чрезмерного движения или слабого пульса), то исследование повторялось. Если же процент успешных измерений составлял более 70%, то данные считались верными и далее производился подсчет количества артефактов. Помимо среднесуточных значений СМАД производилась оценка, средних дневного и ночного АД, типа суточного профиля АД, суточного индекса, пульсового АД и средней ЧСС (таблица №3).

Таблица №3

Типы суточных кривых артериального давления

Характер ночного снижения АД	Тип кривой АД	СИ, %
Нормальная степень	dipper	10-20
Недостаточная степень	non-dipper	0-10
Стойкое повышение (ночная гипертония)	night-peaker	менее 0
Повышенная степень	over-dipper	более 20
СИ - суточный индекс, рассчитывается по формуле: $СИ = 100\% \times (АДд - АДн) / АДд$, где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна.		

Оценка показателей амбулаторного мониторинга артериального давления производилась при помощи специализированного программного обеспечения на компьютере в кабинете функциональной диагностики. Для долгосрочного контроля гипотензивного эффекта помимо среднесуточных САД и ДАД использовались следующие показатели:

- средние САД и ДАД в периоды бодрствования и сна,
- суточный индекс (СИ) – степень снижения САД и ДАД в ночные часы.
- временной индекс (ВИ) – процентное отношение времени гипертонии, когда показатели АД превышали пороговые значения безопасного

уровня (в период бодрствования - >135/85 мм рт. ст., в период сна — >120/70 мм рт. ст.).

- а также вариабельность средних пульсового АД и ЧСС.

2.5 Предоперационная оценка анатомического и функционального кровоснабжения почек

На этапе отбора пациентов нами применялись следующие технологии инструментальной оценки почечных артерий:

- всем пациентам было выполнено *ультразвуковое исследование почек с дуплексным сканированием (доплерометрией)*. Эта неинвазивная технология позволяет исключить атеросклеротическое или фибромускулярное сужения почечной артерии, наличие кальциевых отложений в стенке артерии, а также аномалий в кровоснабжении почек, непригодных для нашего исследования.
- *магнитно-резонансная ангиография (МРА)* также позволяет провести оценку анатомии почечных артерий, с преимущественной визуализирующей точностью, по сравнению с УЗИ. Следует отметить, что при дуплексном сканировании почечных артерий, у 3 пациентов стенозы не были диагностированы, при этом у двух пациентов, с повышенным индексом массы тела, качество предоставленной МР ангиографии не позволило произвести необходимые предоперационные расчеты. В остальных 14 наблюдениях, результаты МР ангиографии были достаточными для подбора инструмента для денервации. Еще у одного пациента был определен стеноз почечной артерии 55%. Несмотря на то, что по лабораторным анализам не было диагностировано поражения паренхимы почки (клиренс креатинина – 64 мкмоль/л и рСКФ - 98 мл/мин.) пациент был переведен из группы денервации в группу контроля.

- *мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)* – позволила производить наиболее точные предоперационные расчеты, т.к. в максимальной степени соответствовала данным, полученным при обзорной брюшной и селективной почечной ангиографии. 16 пациентам была выполнена МСКТ в качестве скринингового этапа перед денервацией.

В группе I, согласно дизайну исследования, денервация в сегментарных и добавочных почечных артериях не выполнялась. Поэтому КТ или МРТ в качестве скринингового метода, производились у всех пациентов группы (n=21). Во II группе (n=19) – визуализирующие исследования выполнялись у 11 (58%) пациентов, а остальным 8 пациентам - выполнялась брюшная аортография для оценки анатомической архитектоники почечного кровоснабжения. Таким образом, от общего числа кандидатов для оперативного вмешательства (n=58), визуализирующие исследования (КТ или МРТ), выполнялись у 32 пациентов.

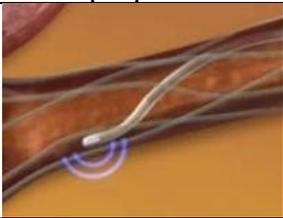
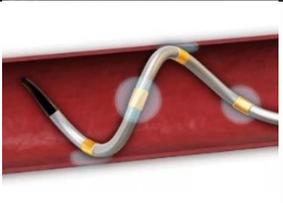
4 пациента с крупными добавочными ветвями (>3мм), обнаруженные в начале исследования (неподходящие для первой группы) были позже включены в группу II. Всего во второй группе было 8 пациентов, которым была произведена денервация в добавочных артериях.

2.6 Процедура радиочастотной денервации почечных артерий

На протяжении всего времени исследования нами применялись три радиочастотные системы для денервации почечных артерий, прошедших сертификацию и регистрацию в Российской Федерации (таблица №4).

Таблица №4:

Системы для радиочастотной денервации зарегистрированные в России на момент проведения исследования

Система	Компания	Описание	Применим для референсного диаметра ПА	Применяли для ДПА	Схематическое изображение контакта с артерией
Symplicity Flex	Medtronic, США	Униполярная радиочастотная абляция	4-8 мм	Только в группе I (n=15)	
Vessix Vascular	Boston Scientific, США	4-6 электродная радиочастотная абляция, на баллонном катетере	4-7 мм	В группах I (n=6) и II (n=8)	
Symplicity Spiral	Medtronic, США	4 электродная радиочастотная абляция	3-8 мм	Только в группе II (n=11)	

Система «Symplicity Flex» позволяет выполнить прямое продвижение абляционного катетера через направляющий катетер 6F без использования проводника. Управляемый катетер способен изгибаться под нужным углом, при изменении положения рычага и вращателя на корпусе вала катетера. Важно повернуть катетер таким образом, чтобы обеспечить оптимальный контакт со стенкой, избегая чрезмерных усилий. Непрерывный контроль температуры позволяет диагностировать перегрев артериальной стенки, после чего подача энергии немедленно прекращается. Мощность в 5-8 ватт применяют в течение 2 минут на каждую точку абляции. Значения импеданса

контролируются для косвенной оценки оптимального контакта со стенкой артерии, необходимый диапазон составляет: 300 - 350 Ом.

Система «Vessix Vascular» представляет собой биполярный радиочастотный баллонный катетер низкого давления с 2-3 парами смещенных электродов, размещенных по спиральной схеме. Доставляется в почечную артерию по коронарному проводнику. Инфляция давления в 3-4 атмосферы достаточна для обеспечения оптимального расположения баллона в просвете почечной артерии, чтобы электроды плотно контактировали с интимой и не вызвали баротравмы из-за избыточного воздействия. При достижении порогового значения повышения температуры в 68°C подача энергии автоматически отключается. Необходимо отметить, что система в условиях извитых артерий и крутого угла отхождения артерии может вызвать повреждение артерии из-за жесткого баллона с электродами. Поэтому в нашем исследовании Vessix использовался только в прямых участках почечной артерии.

В модифицированной системе «Simplicity Spyrax» четырех электродный катетер заводится в почечные артерии по направляющему проводнику, при удалении которого, катетер автоматически формирует гибкую спиральную структуру. Дизайн устройства обеспечивает циркулярную абляцию одновременно в четырех квадрантах. Время абляции составляет 60 секунд.

В группу I (стволовой эндоваскулярной ДПА) был включен 21 пациент. Из них 15 пациентам денервация производилась при помощи моноэлектродного устройства «Simplicity Flex» (Medtronic), остальным 6 пациентам в зависимости от диаметра почечной артерии для операции применялся 4 или 6 электродный баллонный катетер Vessix V2 (Boston Scientific).

Выбор инструмента в большинстве случаев основывался на анатомическом варианте кровоснабжения почек. В случае ровного и протяженного (>20мм) проксимального сегмента почечной артерии (до первой бифуркации) применялся баллонный катетер Vessix. Инфляция баллона с

большим числом электродов значительно уменьшала время операции, только при условии оптимального расположения катетера в прямом участке артерии. В случае анатомически извитого проксимального сегмента почечной артерии предпочтение отдавалось одноэлектродному катетеру «Simplicity Flex».

В группу II вошло 19 пациентов. Восемь операций выполнено при помощи баллонного катетера Vessix V2 (Boston Scientific), еще в одиннадцати случаях применялся модернизированный четырехэлектродный спиральный катетер «Simplicity Spyrul» компании Medtronic. У одного пациента была использована комбинация инструментов. Баллонный катетер «Vessix» в сегментарных ветвях, а «Simplicity Spyrul» в стволе почечной артерии.

В контрольной III группе (n=18) процедура ДПА не производилась.

2.7 Предоперационный этап

Все этапы операции выполнялись в рентгеноперационных, оснащённых ангиографическими аппаратами General Electric «Innova 3100» или «Innova 530». В качестве премедикации, всем пациентам за 10 мин до операции выполнялась внутривенная инфузия Реланиума (Диазепам) 5-10мг (1-2мл). Все процедуры проводились под местной анестезией под контролем врача анестезиолога и медицинской сестры-анестезиста. Осуществлялся непрерывный мониторинг витальных функций с помощью кардиомонитора (ЭКГ, измерение АД, ЧСС, сатурация кислорода).

Несмотря на возможные преимущества лучевого или локтевого артериального доступа, в нашем исследовании у всех пациентов ДПА была выполнена через правую или левую общие бедренные артерии. Под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% или лидокаина 2% на уровне середины головки бедренной кости выполнялась пункция общей бедренной артерии по методу Сельдингера. Всем пациентам выполнялась внутривенная инфузия гепарина дозировкой 75-100 ед/кг под контролем АЧТВ. Далее по установленному проводнику устанавливался интродюсер 6F. В случае, если ранее не была проведена неинвазивная визуализация

почечных артерий на МСКТ или МРТ, пациентам выполнялась брюшная аортография. По диагностическому проводнику 0.035” в нисходящий отдел аорты чуть ниже уровня 12 ребра заводился катетер Pigtail 110 см, далее, с помощью шприца инжектора выполнялась визуализация брюшной аорты и ее ветвей (контрастное вещество Визипак 320, параметры шприца 15мл\с, объем 35мл). Далее интродюссер и диагностический катетер заменяли на направляющий катетер или интродюссер-гид. В зависимости от анатомии почечных артерий, использовали либо стандартный направляющий катетер для правой коронарной артерии – JR (4-5) (при отклонении ПА под углом 90° от аорты), либо катетер для внутренней грудной артерии IMA (с направленным вниз углом основной почечной артерии). При необходимости, например, при недостаточной поддержке направляющего катетера, были доступны специализированные катетеры для сложной анатомии.

2.8 Операционный этап

Направляющим инструментарием выполнялась коаксиальная катетеризация устья основных и добавочных почечных артерий, с последующей доставкой радиочастотных систем. С помощью педали включалась подача переменного напряжения от генератора на концевой электрод, при этом между ним и индифферентным электродом под спиной пациента возникает ток соответствующей частоты с максимальной плотностью в пределах 1–2 мм от поверхности активного электрода. Воздействие осуществлялось в течение двух мин (для «Simplicity Flex») и минуты (для «Simplicity Spyral») в режиме контроля температуры с предельным значением 70°C и максимальной мощностью 8 Ватт. В случае применения баллонного катетера Vessix V2, позиционирование осуществлялось таким образом, чтобы все электроды соприкасались с внутренней стенкой артерии. Для визуального контроля оптимального расположения катетера, на мониторе внешнего аппарата, оценивалась цветовая индикация позиции каждого электрода. Когда баллонный катетер

принимал оптимальное положение и все электроды помечались зеленым цветом, в течение 30 секунд производились радиочастотные абляции.

При необходимости пациентам выполнялась инфузионная терапия, медикаментозная седация и дополнительное введение обезболивающих препаратов непосредственно во время абляционного воздействия. После денервации производилась селективная ангиография почечных артерий (справа и слева) для исключения механических повреждений артерий (диссекций, перфораций, тромботических окклюзий). С этой же целью в обеих группах некоторым пациентам выполнялась оптическая когерентная томография (ОКТ) почечных артерий. В большинстве случаев ОКТ применялось в группе II при повышенном количестве точек абляций (более 20 для одной почки) и их близком взаимном расположении.

Тактика селективной интубации направляющего катетера при сложной анатомии ПА

Анатомическое расположение брюшного отдела нисходящей аорты у пациентов может быть разнообразным. Так, например удлинение или изгиб аорты часто приводят к изменению угла отхождения висцеральных ветвей, тем самым затрудняя катетеризацию устьев почечных артерий. В таком случае неселективная интубация стандартным направляющим катетером осложняет заведение девайса для денервации из-за плохой поддержки инструментария. Для решения задачи применялись удлиненные интродюсеры или специализированные направляющие катетеры (с большей кривизной атравматичного кончика). Контралатеральная пункция общей бедренной артерии в некоторых случаях также может помочь за счет изменения угла доступа.

Задержка дыхания на высоте выдоха помогала увеличить угол между аортой и устьем ПА. Также иногда для облегчения катетеризации, выполнялась попытка введения стандартного диагностического или гидрофильного проводника в почечную артерию, и уже по нему заводили

направляющий катетер селективно. В более сложных случаях используют 1-2 дополнительных проводника для стабилизации в почечной артерии. Использование якорного баллона должно быть ограничено случаями, когда все другие попытки не удаются. Коронарный проводник располагают в дистальном сегменте почечной артерии, далее по нему заводится баллонный катетер. После нагнетания небольшого давления (2-3 атм), направляющий катетер вводят в ПА, используя баллон в качестве якоря. С помощью этих методов операцию ДПА можно выполнять безопасно практически при любых анатомических девиациях нисходящего отдела аорты.

2.9 Послеоперационная оценка эффективности и безопасности ДПА

После ДПА все пациенты находились под динамическим наблюдением (сроком до двух лет) для оценки снижения уровня АД, сердечно-сосудистого риска, а также изменения функциональной работы почек. Достижение целевого уровня и контроль изменения уровня АД после процедуры ДПА осуществлялось посредством измерения офисного и суточного амбулаторного измерения АД.

Значительные изменения СКФ и уровня креатинина после ДПА встречаются крайне редко. Тем не менее, долгосрочный мониторинг почечной функции был осуществлен во всех группах через 1, 6 и 12 месяцев после вмешательства. Отсутствие возможности проведения рутинной компьютерной томографии с контрастированием почечной артерии в стационаре, может привести к занижению верифицируемых бессимптомных стенозов почечной артерии, поэтому неинвазивная ультразвуковая визуализация почек проводилась через 6 и 12 месяцев всем пациентам после процедуры.

Оценка раннего повреждения органов-мишеней является важным шагом в стратегии стратификации риска для снижения сердечно-сосудистых и почечных повреждений, поэтому нами осуществлялся контроль за результатами исследований массы левого желудочка, экскреции альбумина с

мочой и т.д. Повышенная центральная симпатическая активность является основным предиктором патофизиологических процессов, вызывающих некоторые хронические заболевания, например диабет и метаболический синдром. Несколько опубликованных экспериментальных исследований и клинических случаев предполагают положительное влияние денервации почечных артерий на метаболизм глюкозы у пациентов с резистентной гипертонией. Поэтому оценка результатов таких анализов как уровень глюкозы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина и С-пептида позволяет сделать вывод об улучшении метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину.

Клинический мониторинг приверженности к лечению в идеале включает в себя многократную оценку наличия метаболитов антигипертензивной терапии в анализах мочи пациентов. Такой контроль приверженности является достаточно трудоемкой и дорогостоящей процедурой. В нашем исследовании применялись тематические анкеты. К сожалению, подобные опросники легко подделываются пациентами и не обладают доказательной силой, поэтому для дизайна исследования была избрана стратегия минимально возможного для долгосрочного наблюдения стандартизованная медикаментозная терапия.

2.10 Обработка и статистический анализ данных.

Статистический анализ данных исследования проводился с использованием пакета программ Microsoft Excel (США) и программы «Statistica» (версия 21.0). Данные были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm среднее квадратичное отклонение). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Внутригрупповой анализ проводился с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, минимальная достоверность различий составила 95%.

ГЛАВА III - Результаты исследования.

3.1 Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

В период с 2014-2019 годы в сердечно-сосудистом центре ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (руководитель д.м.н. Шугушев З.Х.) было обследовано и пролечено 746 больных с гипертонией. Почти у 40% пациентов при поступлении в эпикризе была отмечена резистентность к ранее назначенной антигипертензивной терапии.

Всем пациентам с предположительно РАГ, до момента включения в исследование, была выполнена смена ранее назначенной терапии на стандартизованную, трехкомпонентную АГТ, которая проводилась в течение 1,5-2 месяцев. Отбор кандидатов для исследования производился согласно определению резистентной АГ российского кардиологического общества из рекомендаций по лечению пациентов с артериальной гипертензией у взрослых. Далее, после оценки результатов лечения, была отобрана когорта пациентов, в количестве 66 человек, с истинной РАГ, которые являлись потенциальными кандидатами для процедуры ДПА.

В ходе данного этапа исследования, у 8 пациентов, на трехкомпонентной АГТ, в течение первых двух месяцев, было зафиксировано повышение уровня офисного САД >180 мм рт. ст., поэтому они были исключены из исследования. Таким образом, в дальнейших этапах исследования могли принимать участие 58 пациентов, которым планировалось выполнение процедуры денервации почечных артерий. Однако, 5 пациентов (8,6%) из этой когорты - оформили письменный отказ от оперативного вмешательства, а 13 пациентам (22,4%) не было возможности выполнить операцию по иным (немедицинским) причинам. Указанные пациенты, в количестве 18 человек (31%) составили контрольную группу только медикаментозного лечения.

Динамическое измерение офисного АД является важным методом для определения эффекта лечения артериальной гипертонии. Однако важнейшая

роль в верификации резистентной АГ принадлежала суточному мониторингованию артериального давления. Всем пациентам производились оба измерения в различные временные интервалы, до и после эндоваскулярной денервации почечных артерий. В таблице №5 представлены основные предоперационные показатели офисного и суточного амбулаторного АД на фоне стандартизированной терапии.

Таблица №5:

Инструментальная оценка динамики АД на фоне стандартизованного медикаментозного лечения в когорте исследуемых пациентов с РАГ

<i>Параметры</i>	<i>На этапе отбора</i>	<i>Стандартизованная трехкомпонентная АГТ (через 2 мес.)</i>
<i>Офисное измерение АД</i>		
САД мм рт. ст.	172,4±21,2	167,0±11,6
ДАД мм рт. ст.	97,9±9,7	92,5±7,4
<i>Суточный мониторинг артериального давления (СМАД)</i>		
САД мм рт. ст.	165,0±16,6	161,4±12,2
ДАД мм рт. ст.	90,5±8,8	88,4±7,4
ПАД мм рт. ст.	74,5±13,8	72,0±14,8
Ср. день САД мм рт. ст.	168,4±17,4	163,2±15,1
Ср. день ДАД мм рт. ст.	91,3±11,7	90,3±14,0
Ср. ночь САД мм рт. ст.	146,1±18,2	144,3±20,9
Ср. ночь ДАД мм рт. ст.	83,6±12,1	82,1±10,9
Ср. ЧСС уд/мин.	89±11	84±12
Сокращения: САД/ДАД – систолическое / диастолическое АД, ПАД -пульсовое АД, Ср – среднее значение, ЧСС – частота сердечных сокращений.		

Согласно данным, приведенным в таблице, уровень средних показателей САД и ДАД за сутки, в период сна и бодрствования, на трехкомпонентной АГТ превышал пороговое значение целевых цифр АД, что говорит о наличии резистентности к медикаментозной терапии. Более того, средние значения ЧСС превышают нормальную границу в 85 ударов в минуту. В ряде крупных международных исследований (Фрамингемское, NHANES) для пациентов с АГ, была доказана зависимость между повышенной ЧСС и высоким риском сердечно-сосудистой смертности (в том числе, риском внезапной смерти) во всех возрастных группах [6].

В таблице № 6 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица № 6

Клинико-anamнестические данные пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Группа I</i>	<i>Группа II</i>	<i>Группа III</i>	<i>p</i>
Количество пациентов	21	19	18	>0,05
Возраст, ср. лет	57,6	58,7	54,9	>0,05
Пол, мужской, (%)	12 (57,1%)	12 (63,1%)	11 (61,1%)	>0,05
Давность АГ, (лет)	12,6	10,5	8,8	>0,05
АГ I степень, (%)	5 (23,8%)	4 (21%)	6 (33,3%)	>0,05
АГ II степень, (%)	16 (76,1%)	15 (78,9%)	12(66,6%)	>0,05
АГ III степень, (%)	-	-	-	-
Стенокардия I-II ФК, (%)	4 (19%)	5 (26,3%)	5 (27,7%)	>0,05
Курение, (%)	6 (28,6%)	5 (26,3%)	5 (27,7%)	>0,05
Мерцательная аритмия, (%)	1 (4,7%)	3 (15,8%)	0	>0,05
Дислипидемия, (%)	3 (14,3%)	6 (31,6%)	5 (27,7%)	>0,05

Сахарный диабет II типа, (%)	8 (38%)	4 (21%)	2 (11,1%)	*>0,05 **<0,05 ***>0,05
Ожирение, (%)	12 (57,1%)	8 (42,1%)	9 (50%)	>0,05
ТИА из анамнеза, (%)	0	1 (5,3%)	1 (5,6%)	>0,05
ИМ из анамнеза, (%)	1 (4,7%)	3 (15,8%)	2 (11,1%)	>0,05
ИМТ	31,4	30,4	29,7	>0,05
Отягощенная наследственность, (%)	4 (19%)	5 (26,3%)	4 (22,2%)	>0,05
<p>Данные представлены в виде значения n и процентного отношения.</p> <p>* - p по группам I и II, ** - p по группам I и III, *** - p по группам II и III. Если указано >0,05, то значение p не достоверно для всех групп.</p>				

Согласно полученным данным, у пациентов, отобранных для исследования, в равной степени присутствовали основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке не модифицируемых факторов выяснилось, что в большинстве случаев в группы включались мужчины старше 55 лет. Отягощенная наследственность была отмечена у четверти пациентов. Статистически достоверной разницы по показателям модифицируемых факторов риска среди групп, подвергнутых оперативному вмешательству и контрольной группой не обнаружено. Исключение составило несколько большее количество пациентов с сахарным диабетом II типа в группе I. Давность артериальной гипертонии во всех группах в среднем составила около 10 лет. При включении в исследование у 11 пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца, ИМ перенесли шестеро, еще у 2, согласно анамнестическим данным, было ТИА давностью более года.

Лабораторные и эхокардиографические показатели представлены в таблицах № 7 и 8 соответственно.

Лабораторные показатели

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	p
Глюкоза, ммоль/л	6.7±1.9	5.6±2.2	6.1±1.8	*>0,05 **<0,05 ***>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5.43±1.11	6.02±1.83	5.81±1.37	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1.1±0.4	1.3±0.6	1.1±0.3	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3.8±1.6	3.4±1.3	3.9±1.5	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1.52±0.41	1.17±0.87	1.05±0.65	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	81.2±19,2	83.0±20.9	78.4±25.1	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	90.2±22.6	87.7±18.3	94.7±23.2	>0,05
Мочевина, мкмоль/л	5.9±1.5	4.8±1.9	4.3±2.0	>0,05
Белок мочи, г/л	0.06±0.04	0.05±0.05	0.06±0.07	>0,05
Уд. плотность мочи, г/л	1019.9±11.1	1020.1±9.8	1019.4±12.3	>0,05
Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение. * - p по группам I и II, ** - p по группам I и III, *** - p по группам II и III. Если указано >0,05, то значение p не достоверно для всех групп.				

Согласно лабораторному обследованию, у большинства пациентов отмечается повышенный уровень глюкозы в крови (более 5,5 ммоль/л). Показатели липидного профиля превышали рекомендуемые целевые уровни для данных групп пациентов. Средние значения креатинина по группам - 78.4 - 81.2 мкмоль/л. При расчете СКФ по MDRD средний показатель соответствовал нормальным или незначительно сниженным значениям во всех исследуемых группах (согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ и ХБП).

Эхокардиографические показатели

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	P
ГЛЖ по ЭхоКГ, (%)	3 (14,3%)	3 (15,8%)	2 (11,1%)	>0,05
ФВ, %	62.1±5.8	61.8±7.2	59.8±6.4	>0,05
ТМЖП, см	1.17±0.03	1.2±0.02	1.19±0.02	>0,05
ТЗСЛЖ, см	1.08±0.019	1.05±0.018	1.07±0.02	>0,05
ММЛЖ, г	222.5±34.3	231.3±34.5	208.4±45.6	*>0,05 **<0,05 ***<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	115.0±25.1	118.0±23.7	109.8±31.2	>0,05
КДР, см	5.0±0.4	4.8±0.6	5.1±0.5	>0,05
КСР, см	2.6±0.5	2.8±0.3	3.0±0.4	>0,05
КДО, мл	95.5±22.3	91.1±35.4	109.8±27.6	>0,05
КСО, мл	42.8±15.6	32.5±13.7	37.0±19.2	>0,05
Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение. * - p по группам I и II, ** - p по группам I и III, *** - p по группам II и III. Если указано >0,05, то значение p не достоверно для всех групп.				

Для долгосрочной оценки возможных структурных изменений левого желудочка, а именно органопротективного эффекта ДПА, всем пациентам, вошедшим в исследование, выполнялась эхокардиография. Согласно полученным данным, гипертрофия левого желудочка была диагностирована у трех пациентов в группах I и II (14,3% и 15,8% соответственно) и у двух в группе III. Статистически достоверная разница по параметру массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) была получена при сравнении групп II и III. По остальным параметрам группы различались незначительно.

3.2 Непосредственные результаты ДПА

После оценки соответствия критериям включения в исследование, 40 пациентам с истинной РАГ была выполнена денервация почечных артерий по двум различным методикам. Средний диаметр проксимальных сегментов правой и левой почечных артерий составил $5,4 \pm 2,3$ мм и $5,1 \pm 2,7$ мм, а средняя длина $43,9 \pm 4,1$ мм и $47,5 \pm 7$ мм соответственно. Расчет производился по данным МРА, МСКТ и/или интраоперационно по ангиографическим снимкам при помощи встроенного программного обеспечения аппарата Innova GE.

Технический успех операции (выполнение всех запланированных этапов процедуры) был достигнут у всех 40 пациентов. В обеих группах с ДПА был осуществлен, рекомендуемый производителем устройства, минимум необходимых успешных радиочастотных аппликаций в обеих почечных артериях. Так в группе I, где радиочастотному воздействию подвергался только проксимальный сегмент почечной артерии (до первой бифуркации) у 21 пациента в среднем было выполнено 4 ± 3 точек аблаций справа, 5 ± 2 слева (рисунок №4). Средняя продолжительность операции от анестезии до наложения давящей повязки на бедренную артерию составила 62 ± 12 минут. Средний объем контрастного вещества, использованного во время процедуры, составил 200 ± 50 мл. В группе II радиочастотному воздействию подвергались проксимальный сегмент почечной артерии, ветви второго и третьего порядка, а также и в верхне- и нижнеполюсные артерии диаметром более 3 мм. Всем 19 пациентам в среднем было выполнено 19 ± 7 точек аблаций справа, 18 ± 5 слева (рисунок №5). Средняя продолжительность операции от анестезии до наложения давящей повязки на бедренную артерию составила 69 ± 19 минут. Несмотря на значительное увеличение количества точек абляции, среднее время, затраченное на процедуру, сопоставимо с группой I в связи с применением многоэлектродных абляционных катетеров, позволяющих одномоментно выполнять до шести аблаций. Средний объем контрастного вещества, использованного во время процедуры, составил 150 ± 50 мл.

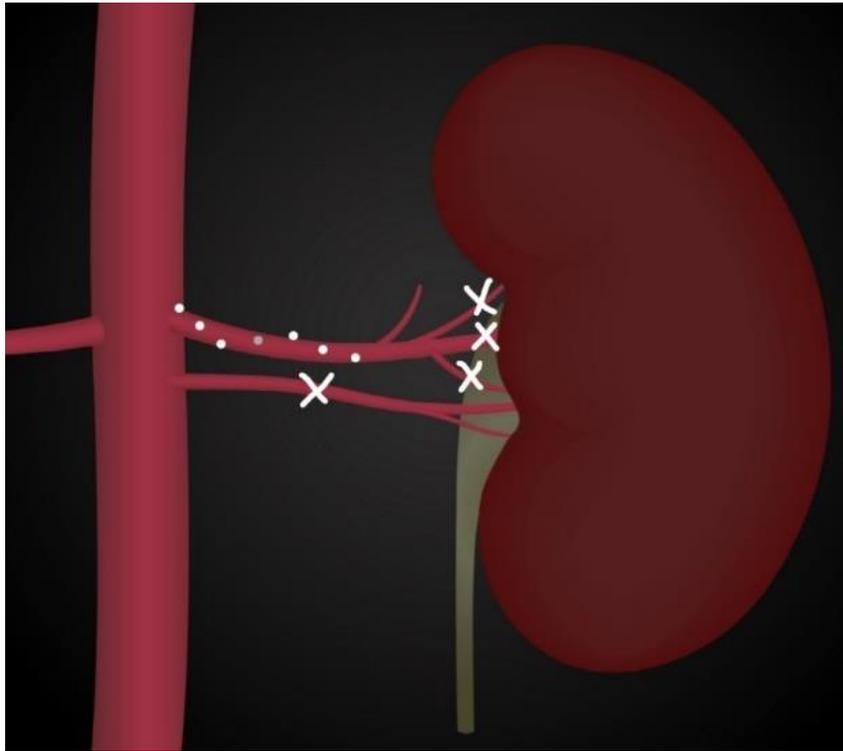


Рисунок №4. Ориентировочная схема расположения абляционных точек в проксимальном сегменте почечной артерии для пациентов первой группы.

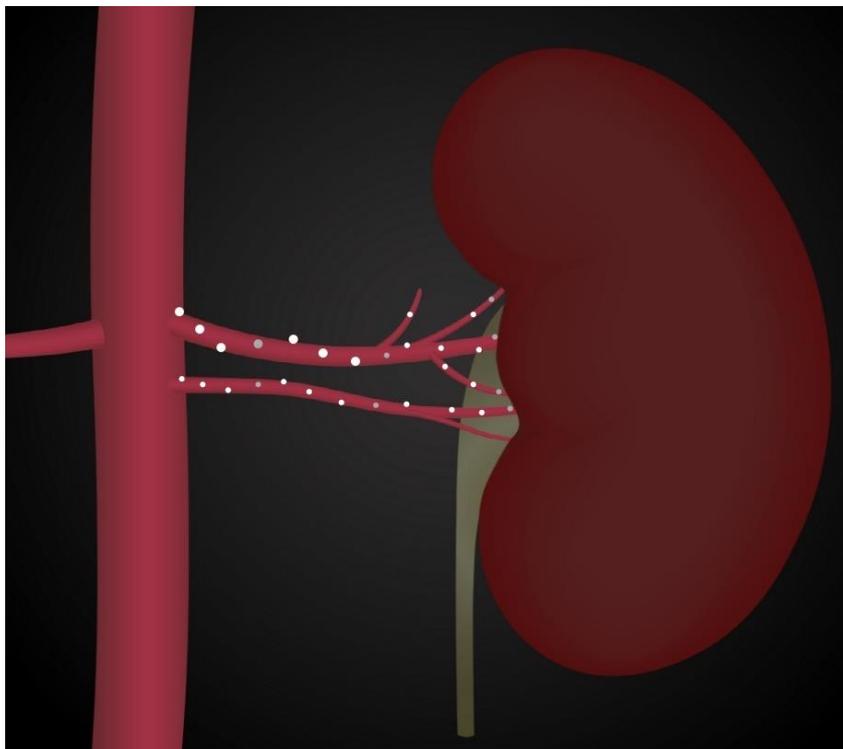


Рисунок №5. Ориентировочная схема нанесения абляционных точек в стволе, ветвях второго и третьего порядка почечной артерии и добавочных ветвях диаметром >3 мм для пациентов группы II.

Основные возможные осложнения от вмешательства можно разделить на две группы: связанные с точкой воздействия (в почечных артериях) и с точкой доступа. Всем 40 пациентам вмешательство выполнялось трансфеморальным доступом, через общую бедренную артерию. При этом только у двух пациентов, с ожирением, через 12 часов после операции была обнаружена гематома в области пункции размером не более 10 см, не потребовавшая переливания крови. При контрольном УЗИ брюшной полости гематомы располагались подкожно, забрюшинное пространство без признаков наличия жидкости, данных за ложную аневризму не получено.

У двух пациентов (3.8%) во время аппликации и у еще одного (1.9%) во время заведения интродюссер-шаттла развилась вагусная реакция по типу брадикардии и гипотонии, купированная в ходе операции внутривенным введением дексаметазона, атропина и физиологического раствора в объеме 400мл. Иных осложнений в почечных артериях и в зоне доступа зафиксировано не было.

В исследовании не было ни одного значимого интраоперационного осложнения в зоне денервации (эмболия, тромбоз, диссекция или перфорация). Для предотвращения тромбообразования пациентам внутривенно или внутриартериально вводился раствор гепарина из расчета 75 МЕ/кг под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или времени свертывания крови (ВСК). Если АЧТВ в 1.5-2.0 раза превышает нормальные значения или если ВСК пациента в 2.5-3.0 раза выше контрольных значений, то дозировка гепарина считалась оптимальной.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет создавать изображения высокого разрешения, поэтому в нашем исследовании для визуализации комплекса интима-медия была выбрана именно эта технология. Качество изображения, получаемое при ОКТ примерно в 10 раз выше, чем у внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).

ОКТ была проведена 16 пациентам из двух групп (в 40% случаев) для дополнительной оценки профиля безопасности до и сразу после операции. В 2

случаях после денервации были определены пристеночные тромбообразования размером до 200нм в точках непосредственной абляции. На рисунке №6 на «11 часах» изображен пристеночный тромбоз (отмечено стрелкой) у пациента из первой группы размером 157 нм. На «6 и 9 часов» визуализируются тени от двух коронарных проводников.

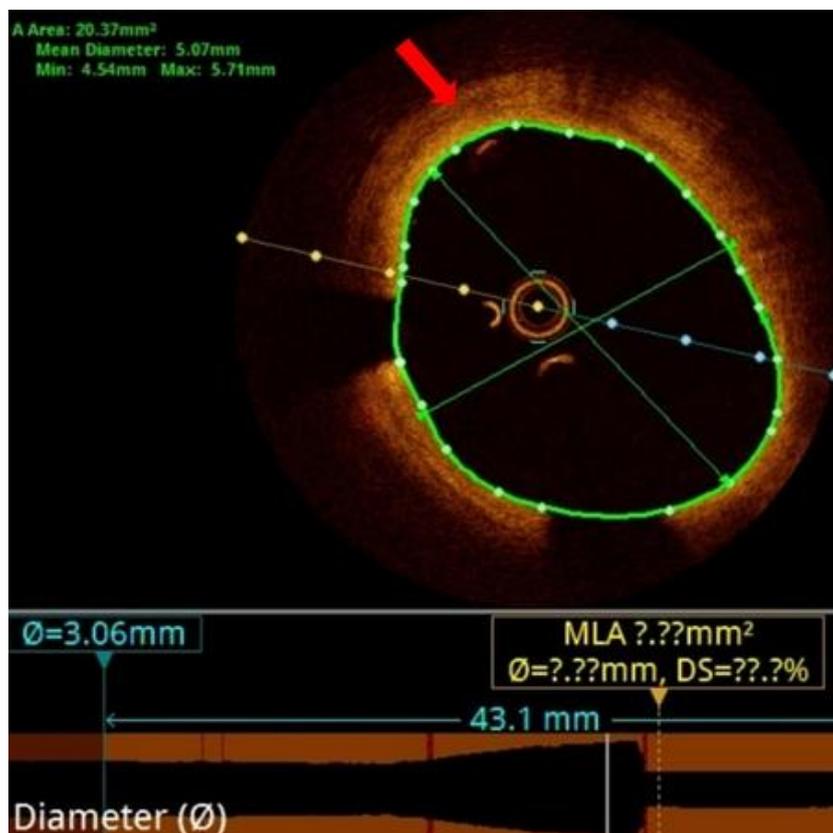


Рисунок № 6: Оптическая когерентная томография почечной артерии, выполненная сразу после ДПА. Стрелкой указан пристеночный тромбоз в предполагаемой точке абляции, размером 157нм.

Дополнительный проводник в конкретном случае потребовался для увеличения поддержки направляющего катетера, чтобы поток контрастного вещества, подаваемого от шприца-инжектора, не выбивал инструмент из устья почечной артерии.

Оба случая пристеночного тромбообразования были зафиксированы только в стволе почечной артерии у пациентов первой из группы. Учитывая, крайне малый объём и локализацию тромботических масс никакой дополнительной антикоагулянтной или антитромботической

медикаментозной терапии этим пациентам не назначалось. В плановом порядке было выполнено УЗИ брюшной полости на 1 и 3 дни после операции, без какой-либо отрицательной динамики.

3.3 Отдаленные результаты ДПА

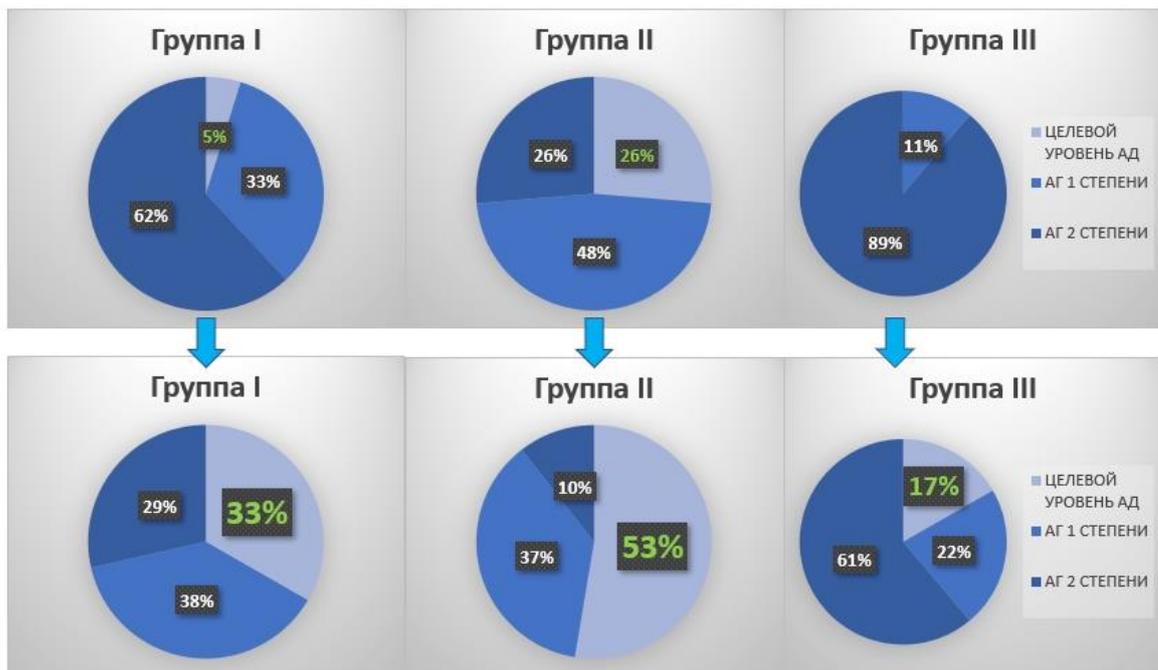
К сожалению, в мировой литературе не описан ни один достоверный, высокочувствительный, быстрый и применимый в общей практике метод контроля непосредственного послеоперационного успеха процедуры. Поэтому в нашем исследовании, мы оценивали схожие отсроченные результаты вмешательства, что и в современных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных ДПА, а именно, показатели офисного и амбулаторного измерения АД. Помимо этого, использован критерий достижения целевого уровня АД по данным среднесуточного СМАД.

Через 12 месяцев после ДПА на трехкомпонентной стандартизованной антигипертензивной терапии у всех пациентов (n=40) производилась оценка офисного и суточного амбулаторного АД, а также была дана рекомендация вести дневник домашнего измерения давления. Согласно полученным данным, в группе I у 13 пациентов (62%) диагностировалась 2 степень АГ, у 7 (33,3%) – 1 степень. В группе II отмечена лучшая тенденция к гипотензивному эффекту: у 5 (26,3%) – 2 степень и у 9 пациентов (47,4%) диагностирована 1 степень АГ. Несмотря на прием стандартизованной трехкомпонентной антигипертензивной терапии, через год исследования только одному пациенту (4,7%) из группы I и пяти пациентам (26,3%) из группы II удалось достичь целевых цифр АД. Как и ожидалось, в контрольной группе медикаментозного лечения, изменения значений офисного и СМАД ни один пациент не достиг уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст.

Далее всем пациентам, не достигшим целевых цифр АД, была выполнена коррекция до четырехкомпонентной стандартизованной гипотензивной терапии. При контрольной оценке офисного и суточного амбулаторного АД, в группе I у 6 пациентов (28,6%) диагностировалась 2 степень АГ, у 8 (38,1%) – 1 степень. В группе II, так же, как и за первый год наблюдения, отмечена лучшая тенденция к гипотензивному эффекту: у 2 пациентов (10,6%) – 2 степень АГ и у 7 пациентов (36,8%) диагностирована 1 степень АГ. Целевого уровня артериального давления достигли 7 пациентов (33,3%) из группы I, 10 пациентов (52,6%) из группы II и трое (16,7%) из третьей контрольной группы (рисунок №7).

Рисунок № 7:

Сравнительный анализ достижения целевого уровня артериального давления за 12 (верхние диаграммы) и 24 месяца (нижние диаграммы) наблюдения



Таким образом, можно отметить различную динамику по достижению гипотензивного эффекта, в зависимости от применяемых методик ДПА. Данные контрольной группы демонстрируют меньшую эффективность в достижении целевого уровня артериального давления по сравнению с группами I и II за оба года наблюдения. Комбинация медикаментозного и

оперативного лечения представляется наиболее эффективным вариантом для пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

3.4 Динамика изменения средних показателей офисного артериального давления

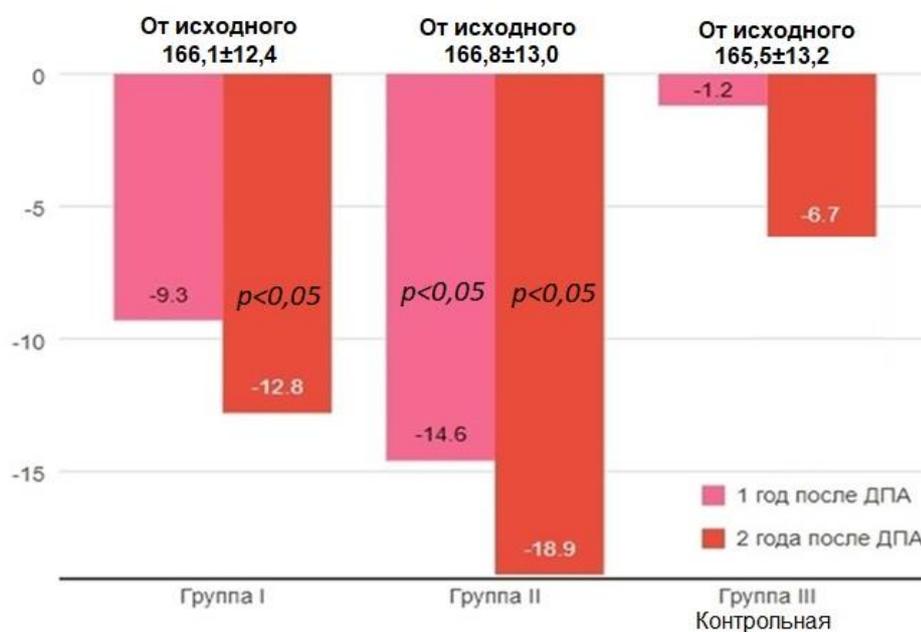
Анализ офисных измерений АД в группе I показал, что спустя год после выполнения денервации почечных артерий в среднем снижение САД составило -9,3 мм рт. ст., а ДАД снизилось на -6,1 мм рт. ст., однако показатель $p > 0.05$ для обоих значений. При повторном измерении АД через 2 года исследования было зарегистрировано достоверно значимое снижение САД на -12,8 мм рт. ст., $p < 0.05$, а вот колебания ДАД были недостоверны и в среднем снизились на -8,9 мм рт. ст. (рисунок №8).

В группе II был зафиксирован статистически достоверный уровень снижения офисного САД относительно исходных цифр АД за оба года наблюдения. В первые 12 месяцев в среднем АД «опустилось» на -14,6 мм рт. ст. для САД, $p < 0.05$, и на -6,3 мм рт. ст. для ДАД, $p > 0.05$. Еще через год выявлено снижение офисного САД до -18,9 мм рт. ст., и ДАД до -11,4 мм рт. ст., $p < 0.05$ для обоих значений.

За два года наблюдения в контрольной группе медикаментозного лечения изменения не достигли статистически достоверного уровня (в первый год -1,2/-0,7 мм рт. ст., во второй год -6,7/-5,1 мм рт. ст., $p > 0.05$ для всех значений).

Рисунок № 8а:

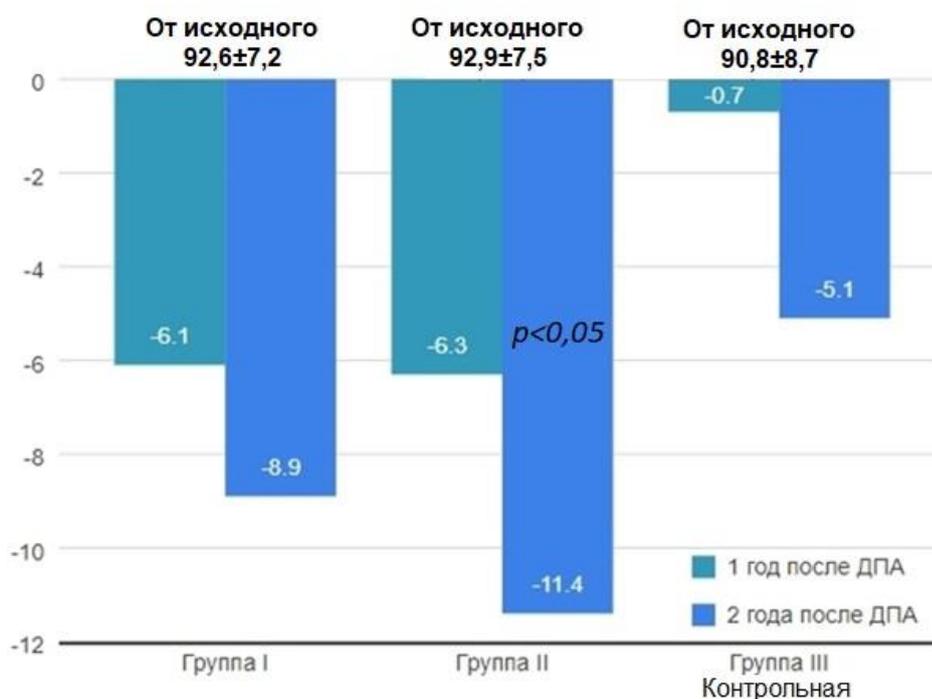
Динамика изменения показателей среднего офисного систолического артериального давления в отдаленном периоде



(для рисунков 8а и 8б столбцы без обозначений - $p > 0,05$ – нет достоверных различий; $p < 0,05$ – есть достоверные различия)

Рисунок № 8б:

Динамика изменения показателей среднего офисного диастолического артериального давления в отдаленном периоде



3.5 Динамика изменения средних показателей артериального давления при СМАД.

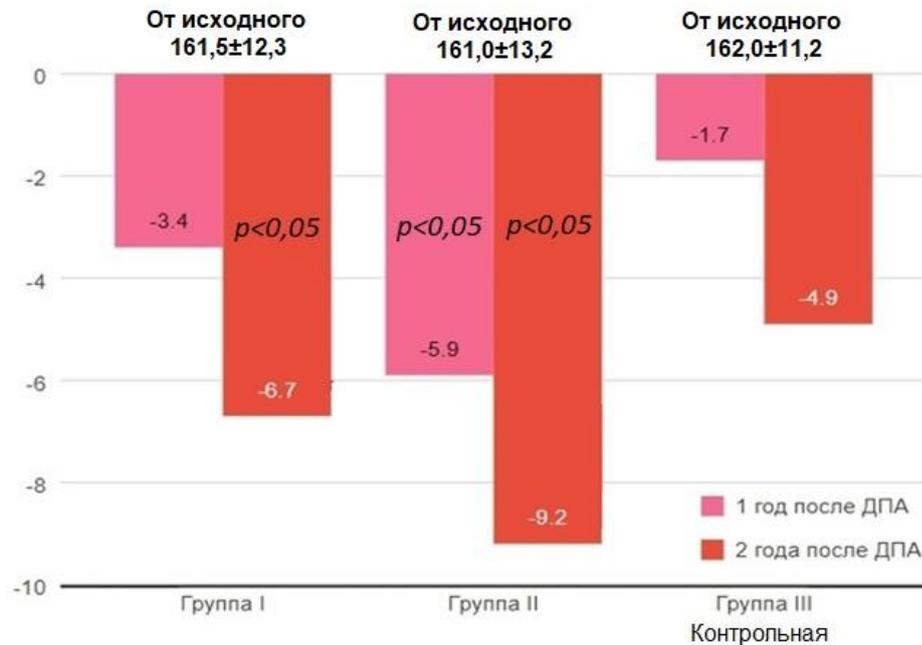
За 12 месяцев после ДПА в первой группе зафиксированы недостоверные изменения средних показателей амбулаторного АД: -3,4 мм рт. ст. и -2,1 мм рт. ст., для САД и ДАД соответственно, $p > 0,05$ для обоих значений. Ко второму году сочетание выполненной проксимальной денервации и четырехкомпонентной терапии снизили САД на -6,7 мм рт. ст., $p < 0,05$, а ДАД на -2,7 мм рт. ст., $p > 0,05$ (рисунок №9).

По результатам СМАД в группе II после ДПА отмечалось достоверное снижение среднесуточных показателей САД в течение всего времени наблюдения. По сравнению с исходным уровнем АД, через 12 месяцев после процедуры среднее САД изменилось на -5,9 мм рт. ст., $p < 0,05$, а ДАД на -3,8 мм рт. ст., $p > 0,05$. А максимальное снижение АД отмечено через 2 года наблюдения – САД на -9,2 мм рт. ст. и ДАД -4,3 мм рт. ст., $p < 0,05$ для обоих значений. Также во второй группе отмечалось достоверное снижение среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД за все время наблюдения.

В группе III за первый год наблюдения изменения были незначительными: -1,2/0,5 мм рт. ст., $p > 0,05$. После добавления четвертого компонента АГТ через 24 месяца средние показатели САД и ДАД снизились на -4,9/1,9 мм рт. ст., однако значение p не достигло отметки менее 0,05.

Рисунок №9а:

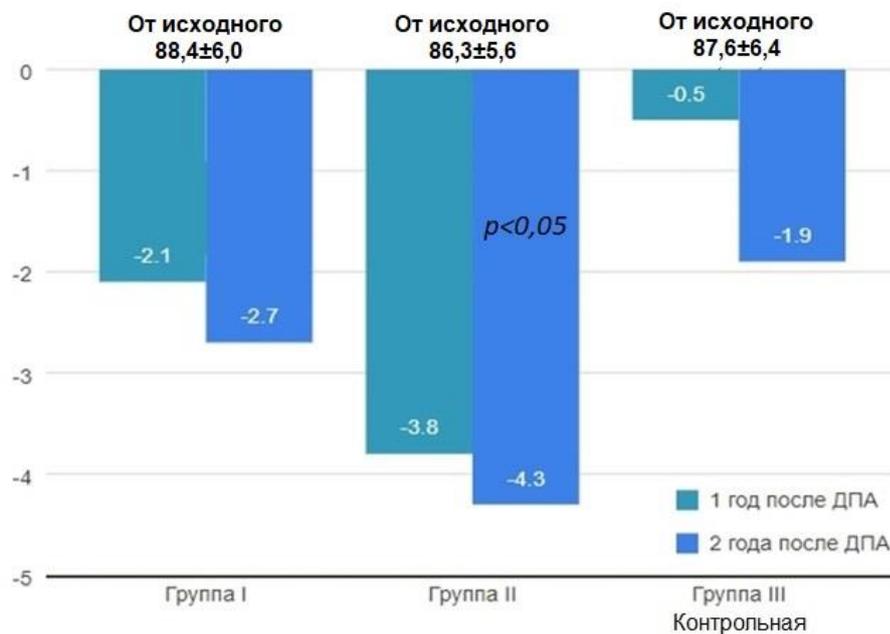
Динамика снижения средних показателей систолического давления по данным среднесуточного СМАД в отдаленном периоде.



(для рисунков 9а и 9б столбцы без обозначений - $p > 0,05$ – нет достоверных различия; $p < 0,05$ – есть достоверные различия)

Рисунок №9б:

Динамика снижения средних показателей диастолического давления по данным среднесуточного СМАД в отдаленном периоде.



Таким образом, при суточном измерении АД, во второй группе отмечено статистически достоверное снижение средних показателей систолического и диастолического давления. Максимальное число пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) через два года наблюдения, также было зафиксировано в группе II. Накопительный гипотензивный эффект от денервации почечных артерий последовательно проявлялся в обеих группах, подвергшихся эндоваскулярному лечению, в то время как в контрольной группе снижение артериального давления определялось только при добавлении четвертого компонента АГТ.

В следующих таблицах (отдельно для каждой группы) представлены основные показатели офисного и суточного амбулаторного измерения АД, которые оценивались в ходе нашего исследования в кабинете функциональной диагностики.

В группе I статистически достоверного гипотензивного эффекта у пациентов удалось добиться только ко второму году наблюдения, причем значимое снижение САД определялось как при измерении офисного, так и суточного амбулаторного мониторингования. Изменения ДАД за весь период наблюдения были незначительными. Также ко второму году достоверно снизились показатели пульсового АД и временного индекса (ВИ) времени гипертензии ($p < 0,05$ для обоих) (таблица № 9а).

Таблица № 9а:

Оценка влияния ДПА на основные показатели офисного и суточного амбулаторного мониторинга в группе I

Показатели	Исходно на 3х комп. стандарт. АГТ до ДПА	Первый год на 3х комп. стандарт. АГТ	р	Второй год при 4х комп. стандарт. АГТ	р
Офисное САД, мм рт. ст.	166,1±12,4	157,8±14,6	p>0,05	154,3±16,3	p<0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,6±7,2	86,5±9,3	p>0,05	83,7±8,4	p>0,05
СМАД САД, мм рт. ст.	161,5±12,3	158,1±10,6	p>0,05	154,7±15,7	p<0,05
СМАД ДАД, мм рт. ст.	88,4±6,09	86,3±8,1	p>0,05	85,7±7,8	p>0,05
САД день, мм рт. ст.	165,9±13,2	160,2±12,4	p>0,05	158,3±13,2	p>0,05
ДАД день, мм рт. ст.	89,3±7,2	88,4±9,2	p>0,05	86,9±6,8	p>0,05
САД ночь, мм рт. ст.	142,5±18,7	140,6±17,5	p>0,05	137,9±14,3	p<0,05
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,1±7,6	81,5±11,2	p>0,05	79,8±13,5	p>0,05
СИ, %	5	6	p>0,05	7	p>0,05
ПАД, мм рт. ст.	73,1	71,8	p>0,05	69	p<0,05
ЧСС	68±12	65±13	p>0,05	69±9	p>0,05
ВИ, %	90,4	78,7	p>0,05	71,1	p<0,05
Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение.					

В отличие от группы I у пациентов группы II достоверный эффект снижения САД зафиксирован уже в течение первых 12 месяцев наблюдения. Более того ко второму году исследования определялось снижение как САД, так и ДАД, $p < 0,05$. Систолический индекс в среднем поднялся до 10% ($p < 0,05$), а также обращает на себя внимание статистически достоверное снижение ПАД и

ВИ на протяжении всего периода наблюдения. Частота сердечных сокращений изменялась незначительно (таблица № 96).

Таблица № 96:

Оценка влияния ДПА на основные показатели офисного и суточного амбулаторного мониторинга в группе II

Показатели	Исходно на 3х комп. стандарт. АГТ до ДПА	Первый год на 3х комп. стандарт. АГТ	р	Второй год при 4х комп. стандарт. АГТ	р
Офисное САД, мм рт. ст.	166,8±13,0	152,2±15,4	p<0,05	147,9±15,7	p<0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,9±7,5	86,5±8,5	p>0,05	81,5±7,4	p<0,05
СМАД САД, мм рт. ст.	161,0±13,2	155,1±11,4	p<0,05	151,8±16,4	p<0,05
СМАД ДАД, мм рт. ст.	86,3±5,6	82,5±9,2	p>0,05	82,0±6,9	p<0,05
САД день, мм рт. ст.	167,2±14,2	159,7±13,1	p<0,05	154,3±12,6	p<0,05
ДАД день, мм рт. ст.	90,3±4,2	84,3±7,2	p>0,05	83,2±7,1	p<0,05
САД ночь, мм рт. ст.	143,1±8,7	136,3±14,3	p>0,05	130,8±12,9	p<0,05
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,9±7,3	80,9±8,5	p>0,05	77,8±10,2	p>0,05
СИ, %	5	9	p<0,05	10	p<0,05
ПАД, мм рт. ст.	74,7	72,6	p>0,05	69,8	p<0,05
ЧСС	65±10	64±12	p>0,05	64±7	p>0,05
ВИ, %	89,5	68,3	p<0,05	65,2	p<0,05
Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение.					

Таблица № 9в:

Оценка влияния ДПА на основные показатели офисного и суточного амбулаторного мониторинга в группе III

Показатели	Исходно на 3х комп. стандарт. АГТ до ДПА	Первый год на 3х комп. стандарт. АГТ	p	Второй год при 4х комп. стандарт. АГТ	p
Офисное САД, мм рт. ст.	165,5±13,2	166,3±12,2	p>0,05	156,3±14,6	p>0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90,8±8,7	90,14±9,1	p>0,05	85,7±7,4	p>0,05
СМАД САД, мм рт. ст.	162,0±11,2	160,8±11,8	p>0,05	157,1±12,0	p>0,05
СМАД ДАД, мм рт. ст.	87,6±6,4	87,1±7,0	p>0,05	85,7±6,5	p>0,05
САД день, мм рт. ст.	166,3±13,2	167,1±10,8	p>0,05	161,3±11,6	p>0,05
ДАД день, мм рт. ст.	88,6±8,4	87,7±8,9	p>0,05	87,1±6,9	p>0,05
САД ночь, мм рт. ст.	144,5±17,7	142,6±8,9	p>0,05	140,6±6,8	p>0,05
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,1±7,6	81,5±11,2	p>0,05	79,8±13,5	p>0,05
СИ, %	5	6	p>0,05	6	p>0,05
ПАД, мм рт. ст.	74,4	73,7	p>0,05	71,4	p>0,05
ЧСС	72±14	73±9	p>0,05	72±12	p>0,05
ВИ, %	89,5	85,9	p>0,05	84,7	p>0,05
Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение.					

Статистически значимого изменения АД в группе III не обнаружено даже после добавления четвертого гипотензивного препарата. Основные, оцениваемые параметры за первый год наблюдения изменились незначительно (таблица № 9в). Таким образом, группа сравнения наглядно

показывает разницу между стандартизированной терапией в сочетании с ДПА и только стандартизированной терапией. Методики радиочастотной денервации, выбранные в исследовании, продемонстрировали различный по силе гипотензивный эффект, при этом достоверно больший чем в группе контроля.

3.6 Отдаленная оценка состояния стенки почечной артерии

Десяти пациентам из 16 была проведена ОКТ почечных артерий как до операции, так и через два года наблюдения. В таблице №10 представлена динамическая оценка среднего диаметра, возможного стенозирования и подсчёт поздней потери просвета почечной артерии, подвергшейся множественной абляции.

Таблица №10:

Данные долгосрочных результатов ОКТ у пациентов со стволочной и «продолгованной» ДПА.

Группы		Число пациентов	Исходный средний диаметр просвета (мм)	Поздняя потеря просвета (мм)	Диаметр стеноза (%)
ГРУППА I	Ствол ПА	3	6.26 ± 0.33	0.37 ± 0.22	5.91 ± 2.21
ГРУППА II	Ствол ПА	7	5.94 ± 0.27	0.18 ± 0.11	3.03 ± 1.52
	Ветви второго порядка		3.90 ± 0.51	0.25 ± 0.09	6.41 ± 2.43
Примечание: данные представлены как медиана ± стандартное отклонение.					

Согласно полученным данным, можно сказать, что увеличение числа аблаций в основных и сегментарных ветвях почечной артерии не сопровождалось образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек, т.е. оказалось безопасным за весь период наблюдения. Однако принимая во внимание малую численность пациентов в группах ДПА, положительная оценка профиля безопасности требует осторожности в интерпретации.

3.7 Лабораторные показатели функционального состояния почек через 1 и 12 месяцев после ДПА

Согласно РКИ, посвященным денервации почечных артерий проведение, процедура сопряжена с малым риском повреждения паренхимы почек. Однако для определения профиля безопасности нашего исследования была проведена лабораторная оценка функциональной активности почек (таблица № 11).

Статистически достоверное повышение креатинина и снижение уровня СКФ выявлено только у пациентов группы II через 1 месяц после ДПА, без каких-либо отрицательных клинических проявлений. К концу первого года наблюдений у всех пациентов эти показатели вернулись к изначальному уровню. Во время остальных визитов статистически значимых изменений в группах не регистрировалось.

Таблица № 11:

Динамическая оценка функционального состояния почек.

Показатель	Исходно			1 месяц после ДПА			1 год после ДПА		
	Группа I	Группа II	Группа III контрольная	Группа I	Группа II	Группа III контрольная	Группа I	Группа II	Группа III контрольная
Креатинин, мкмоль/л	81.2±19,2*	83.0±20.9*	78.4±25.1*	83.1±22,6*	98,6±27.3**	85,1±18.5*	82,3±21,2*	80,9±23,5*	82,6±26,7*
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	90.2±22.6*	87.7±18.3*	94.7±23.2*	87.7±21.7*	71.9±20.1**	86.2±19.8*	88.9±22.4*	90.4±22.7*	89.2±24.3*
Мочевина, мкмоль/л	5.9±1.5*	4.8±1.9*	4.3±2.0 *	5.7±1.3*	7.4±2.4*	5.1±1.7*	5.4±1.8*	5.5±1.6*	5.0±2.1*
Белок мочи, г/л	0.06±0.04*	0.05±0.05*	0.06±0.07*	0.07±0.04*	0.13±0.06*	0.05±0.06 *	0.05±0.03*	0.06±0.04*	0.05±0.07*
<p>Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение.</p> <p>СКФ (MDRD) - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Modification of diet in renal disease study</p> <p>*p >0,05 – нет достоверных различий, **p <0,05 – есть достоверные различия</p>									

Временное изменение уровня креатинина и СКФ у пациентов второй группы, вероятно, связано с более агрессивной тактикой проведения ДПА, а именно увеличенным числом точек абляций и их локализацией. Согласно полученным данным, ДПА не влияет на развитие или усугубление долгосрочной почечной недостаточности.

3.8 Оценка соотношения количества пациентов, ответивших на оперативную коррекцию АД в группах с ДПА

В нашем исследовании был проведен анализ клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных параметров, связанных с патогенезом РАГ, между субгруппами «ответчиков» или иначе респондеров и пациентами, не ответившими на оперативную коррекцию артериальной гипертензии (таблица № 12).

Добавление четвертого компонента медикаментозной терапии пациентам, не достигшим целевого уровня АД спустя 12 месяцев после ДПА, не позволяет с уверенностью утверждать, что гипотензивный эффект связан исключительно с оперативным вмешательством. Поэтому оценка субгрупп выполнялась только в течение первого года наблюдения, т.к. согласно дизайну исследования, именно в этот временной промежуток все пациенты находились на стандартизованной трехкомпонентной антигипертензивной терапии.

Согласно таблице №12, в исследовании выявлено, что суммарно в обеих группах, 17 пациентов не продемонстрировали минимального положительного ответа (снижение АД более чем на 5 мм рт. ст. по данным СМАД) на процедуру ДПА. Так, в первой группе количество не отвечающих пациентов (n=11) превысило число «ответчиков» (n=10), а в группе II из 19 человек у шестерых не выявлено гипотензивного эффекта после почечной денервации.

Таблица № 12:

Оценка клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с различным гипотензивным ответом на радиочастотную денервацию почечных артерий.

Параметр	Группа I		Группа II	
	«Ответчики» N=10	«Неответчики» N=11	«Ответчики» N=13	«Неответчики» N=6
Клинико-anamnestические параметры				
Пол, мужчины, %	5 (50%)	5 (45,5%)	9 (69,2%)	3 (50%)
Возраст, лет	47.4 [32;61]	67 [58;79]	53 [41;69]	70,5 [49;80]
Пациенты старше 65 лет, %	0	9 (81,8%)	5 (38,5%)	5 (83,3%)
Длительность артериальной гипертонии, лет	8.2 [1;29]	16,5 [6;31]	9.1 [3;20]	13.7 [8;22]
Длительность артериальной гипертонии > 15 лет, %	2 (20%)	5 (45,5%)	4 (30,8%)	3 (50%)
Сахарный диабет II типа, %	3 (30%)	5 (45,5%)	4 (30,8%)	3 (50%)
Курение, %	5 (50%)	6 (54,5%)	5 (38,5%)	1 (16,7%)
Частота сердечных сокращений	69 [61;82]	70 [63;85]	70 [65;84]	72 [67;86]
Индекс массы тела, кг/м ²	31.2 [24;42]	30.7 [26;40]	32 [25;41]	28 [24;30]
Отягощенная наследственность, %	8 (80%)	6 (54,5%)	8 (61,5%)	5 (83,3%)
Постинфарктный кардиосклероз, %	0	1 (9,1%)	2 (15,4%)	0
Транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, %	1 (10%)	0	0	1(16,7%)
Лабораторные параметры				
Креатинин, мкг/мл	78.2 [66;92]	83.3 [69;105]	87.3 [62;158]	92.1 [63;141]
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD), мл/мин/1,73м ² *	87.6 [70;105]	84 [73; 113]	87.8 [66;105]	93.6 [67.6; 106]
Отличия в тактике выполнения денервации почечных артерий				
Количество точек абляции	9 [8; 10]	7.7 [7; 9]	46 [26; 48]	22 [20; 31]

Абляция в добавочных почечных артериях, %	-	-	6 (46,1%)	2 (33,3)
Абляция по квадрантам, %	5 (50%)	2 (18,1%)	13 (100%)	6 (100%)
Пролонгированная абляция, %	-	-	13 (100%)	6 (100%)
Болевой синдром во время денервации почечных артерий **	6	7	7	6
<p>Примечание: результаты представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей или числа n и процентного отношения.</p> <p>СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле *Modification of Diet in Renal Disease Study, **10-ти бальная числовая шкала боли (Numeric Pain Scale) (McCaffery M., Beebe A., 1993)</p>				

Статистически достоверной разницы между сравниваемыми субгруппами обнаружено не было, однако при оценке данных выявлена тенденция, что среди «неответчиков» в подавляющем большинстве случаев находились пациенты пожилого возраста с длительным анамнезом артериальной гипертензии. Также в группе II, у пациентов с хорошим гипотензивным ответом, наблюдается вдвое больше количество точек абляции чем у «неответчиков».

В дальнейшем, в общей субгруппе «неответчиков», изучалась корреляция данных показателей с результатами вмешательства, после чего, наиболее влияющие друг на друга факторы, были включены в логистическую регрессию, с целью выявления наиболее значимых из них, для оценки отрицательного вклада в непосредственные результаты процедуры ДПА. В логистическую регрессию были введены различные параметры: возраст, пол, ИМТ, креатинин, СКФ, частота сердечных сокращений и т.д. (таблица № 13).

Согласно проведенного анализа, сахарный диабет II типа (χ^2 -1,849394, $p=0,0418$), длительность АГ >15 лет (χ^2 -1,880847, $p=0,0418$) и возраст ≥ 65 (χ^2 -3,337756, $p=0,0365$) привнесли наибольший отрицательный вклад в эффективность проведенной радиочастотной ДПА. Важным условием для повышения эффективности процедуры явилось повышенное количество точек

абляции (суммарно ≥ 27 для двух почек) как в основном стволе, включая артерии второго и третьего порядка, так и в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм. (χ^2 - 2,090485, $p=0,0157$).

Таблица №13

Метод логистической регрессии для многофакторной оценки влияния на количество не отвечающих пациентов на процедуру денервации.

Примечание: для логистической регрессии ОШ 6,151406974, χ^2 (5) =42,246, $p=0,000001$						
Переменная	Коэффициент (b)	Стандартная ошибка	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Пожилой возраст	0,220	0,1206869	3,337756	0,0365	1,246687	-0,024776 - 0,4657547
Длительность артериальной гипертонии	0,315	0,2293731	1,880847	0,0479	1,369672	-0,151570 - 0,7807137
Курение	-23,191	4441,021	2,73E-05	0,9959	8,48E-11	-9048,43 - 9002,051
Количество точек абляции	0,163	0,112774	2,090485	0,0157	0,849545	-0,39224 - 0,06613
Болевой синдром	-0,157	0,870885	0,032361	0,8584	0,85499	-1,93285 - 1,619515
Сахарный диабет II типа	0,916	2,144567	1,849394	0,0418	0,054126	-7,29032 - 1,457425

Такие факторы как вариабельность ЧСС, длительный стаж курения, болевой синдром во время процедуры ДПА, повышенный индекс массы тела и перенесенные ПИКС или ТИА (инсульт) не оказали влияния на количество респондеров. Так же, как и тип инструмента, которым выполнялась ДПА. Однако необходимо отметить, что в связи с малой выборкой пациентов следует с осторожностью относиться к интерпретации полученных результатов. Далее представлены клинические примеры пациентов с различным ответом на хирургическую коррекцию АГ.

3.8 Клинические примеры

Клинический пример №1. Больной Б., 32 лет, поступил в отделение терапии 17 апреля 2018 г. При поступлении предъявлял жалобы на повышение АД до 170/110 мм рт. ст., частые головные боли и общую слабость. Семейный анамнез отягощенный. Известно, что мать пациента (65 лет), страдает АГ более 17 лет, у отца (69 лет) был ИМ в возрасте 43 лет. Пациент курит последние 7 лет по половине пачки сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет.

Из анамнеза заболевания известно, что с 26-летнего возраста пациент впервые отметил повышение АД до 170/100 мм рт. ст. В 2016 г. проведено обследование с целью исключения вторичной АГ. Больной периодически принимал различные комбинации гипотензивных препаратов, на фоне чего АД эпизодически снижалось, но целевого уровня АД достигнуто не было.

В марте 2018 г. при прохождении очередной медицинской комиссии на ЭКГ зарегистрированы нарушения процессов реполяризации. Обследован по месту жительства. ЭХОКГ: ГЛЖ (ММ 438 г, ИММЛЖ 238 г/м². ФВ 40%, гипокинез переднее-перегородочного сегмента). ХМ-ЭКГ: эпизоды депрессии ST до 1,5 мм (без субъективных ощущений). В апреле 2018 г. был обследован в отделении кардиологии ЧУЗ «ЦКБ РЖД-Медицина». По данным ЭХОКГ нарушение локальной сократимости, снижение ФВ левого желудочка. Для исключения микрососудистой коронарной недостаточности, выполнено стресс визуализация миокарда - ЭХОКГ с добутамином: проба на коронарную недостаточность отрицательная, нарушения локальной кинетики ЛЖ не выявлено. ОФЭКТ миокарда в покое и нагрузке: незначительное нарушение перфузии. Данных за коронарную недостаточность не получено. По данным измерения АД и СМАД - стойкая АГ, данных за симптоматическую АГ не получено. Выявлены изменения в сосудах глазного дна.

Учитывая наличие истинной артериальной гипертонии, резистентной к медикаментозной терапии на фоне стандартизованной 3-х компонентной антигипертензивной терапии, поражение органов мишеней (признаки гипертрофии миокарда по данным ЭКГ и ЭХОКГ, МРТ, поражение артерий сетчатки) у пациента молодого возраста, с целью оптимизации лечения и снижения риска ССО, выполнено хирургическое лечение АГ – денервация почечных артерий.

Процедура выполнена в условиях отделения РХМДиЛ. В качестве премедикации использовали раствор Реланиума. Направляющий катетер поочередно заведен в устья ПА. Коронарный проводник АТW 0.014'' - 195 см заведен в дистальные отделы почечных артерий. Выполнена денервация почечных артерий путем инфляции аблационных баллонных катетеров Vessix Reduce Catheter 5.0 – 25mm и Vessix Reduce Catheter 7.0 – 25mm. На контрольной ангиографии почечные артерии проходимы, спазма, диссекций и экстравазации контрастного вещества не наблюдается.

Пациенту выполнено 16 радиочастотных аппликации в левой почечной артерии и 23 радиочастотных аппликации в правой почечной артерии (включая крупную нижнеполюсную почечную артерию). В течение первых двух недель после ДПА и на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии суточное АД определялось в пределах 140-150/90 мм рт. ст. (рисунок № 10а).

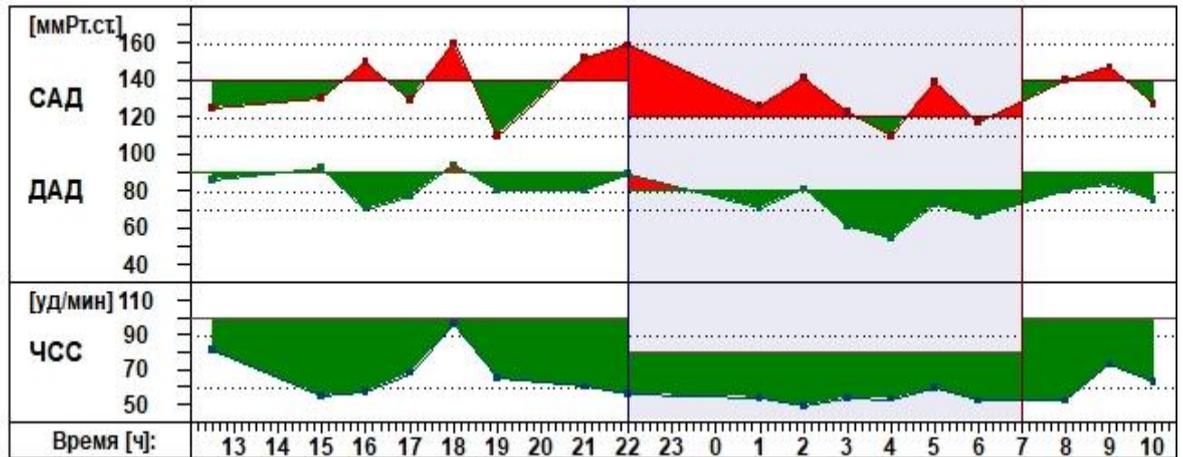


Рисунок № 10а: Больной Б., 32 лет., фрагмент СМАД спустя 2 недели наблюдения после радиочастотной ДПА.

Состояние пациента оставалось удовлетворительным за весь период наблюдения после хирургического лечения РАГ. Офисные значения АД к концу второго года наблюдения составили 140-145/90 мм рт. ст. А по данным СМАД среднесуточное АД составило 121/69 мм рт. ст., среднедневное АД — 125/75 мм рт. ст., средненочное АД — 115/60 мм рт. ст., ЧСС в среднем составил 69 ударов в минуту. Ночное падение АД - 8% САД и 20% ДАД, Non-Dipping. (рисунок № 10б).

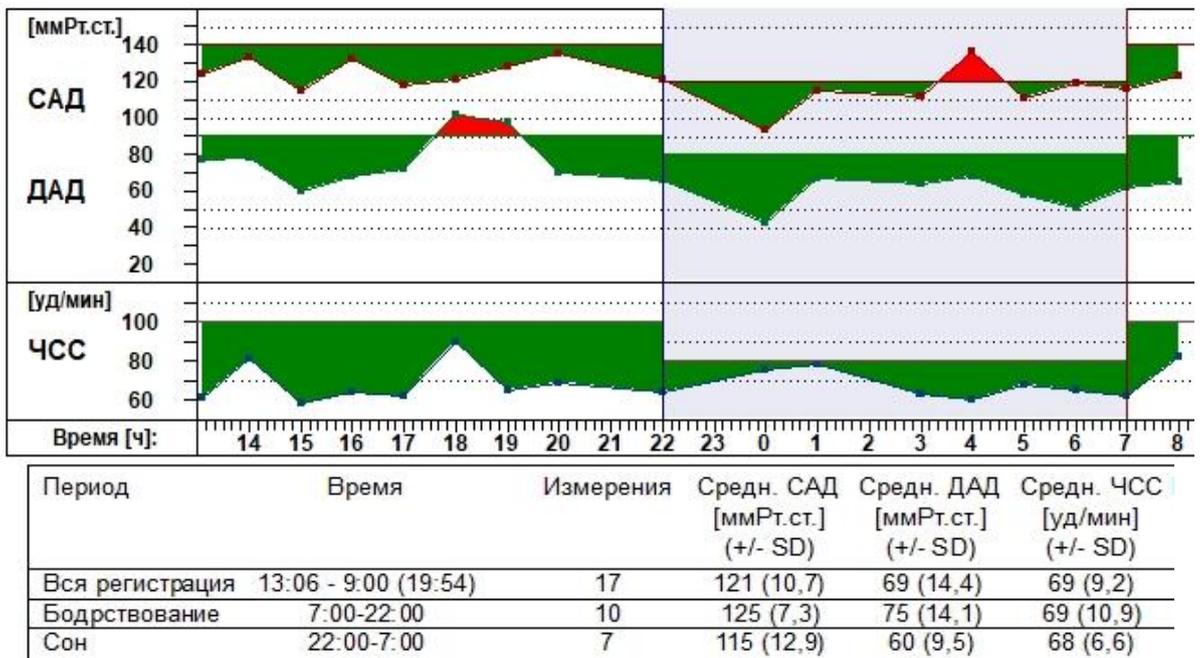


Рисунок № 10б: Больной Б., 32 лет., фрагмент СМАД спустя 2 года наблюдения после радиочастотной ДПА.

По результатам ЭхоКГ отмечена положительная динамика: ММ снизилась до 416г, ИММЛЖ до 229 г/м². ФВ повысилась до 60%, гипокинеза переднее-перегородочного сегментов не определялось.

Согласно данным лабораторных исследования отрицательной динамики после радиочастотного воздействия ПА получено не было: АЛТ - 45.7 Ед/л; АСТ - 19.9 Ед/л; Холестерин - 4.5 ммоль/л; КФК - 80 Ед/л; Креатинин - 92 мкмоль/л; Глюкоза - 4.71 ммоль/л; ЛПВП - 1.14 ммоль/л; Калий - 3.89 ммоль/л; ЛПНП - 3.09 ммоль/л; ЛПОНП - 0.89 ммоль/л; Натрий - 140 ммоль/л; Общий белок - 80.3 г/л; Триглицериды - 1.96 ммоль/л; Мочевина - 5.7 ммоль/л; КФК-МВ - 18.7 Ед/л.

Клинический пример №2. Больной М., 69 лет, поступил в отделение терапии 21 сентября 2017 г. Предъявлял жалобы на повышение АД до 180/110 мм рт. ст., частые головные боли и головокружение. Семейный анамнез отягощенный (отец пациента умер от ИМ в возрасте 45 лет). Пациент курит последние 26 лет по одной пачке сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет.

Из анамнеза заболевания известно, что примерно в 30-летнем возрасте пациент впервые отметил повышение АД до 170/100 мм рт. ст. По данным КТ почек и мочевыводящих путей с контрастированием выявлена добавочная левая почечная артерия. Под данным МСКТ головного мозга - картина умеренной наружной гидроцефалии, гипоплазия левой внутренней яремной вены, левой позвоночной артерии. Диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, кризовое течение. После крайней выписки из стационара регулярно принимал амлодипин 5мг и периндоприл 5мг. Настоящее ухудшение самочувствия 5.03.2017г., когда на фоне плановой гипотензивной терапии в 9 часов повысилось АД до 178/110мм.рт. ст. после приема капотена цифры АД долго не снижались, повторный эпизод гипертензии до 169/101мм.рт. ст. был зафиксирован в 14:00. Машиной СМП госпитализирован в ЧУЗ «ЦКБ РЖД-Медицина» в отделение кардиологии. По данным ЭХОКГ нарушение

локальной сократимости не выявлены, ФВ левого желудочка 58%. По данным измерения офисного АД и СМАД - стойкая АГ, данных за вторичную АГ не получено. При попытке верификации ишемии миокарда с применением стресс теста (ЭХОКГ с добутамином) проба на коронарную недостаточность отрицательная, нарушения локальной кинетики ЛЖ не выявлено.

После прохождения комплексного обследования, выявлены истинная артериальная гипертония, резистентная к медикаментозной терапии (на фоне стандартизованной 3-х компонентной АГТ) и поражения органов мишеней. Поэтому с целью оптимизации лечения и снижения риска ССО, пациенту выполнено хирургическое лечение АГ – денервация почечных артерий в условиях отделения РХМДиЛ. В качестве премедикации использовали р-р Реланиума. Направляющий катетер поочередно заведен в устья ПА, далее катетером Symplicity Flex выполнена денервация путем нанесения последовательных точек абляций по часовой стрелке в основном стволе почечных артерий справа и слева. Расстояние между точками воздействия составляло минимум 5 мм. Финальная точка абляции располагалась на верхней стенке устьев ПА. Добавочная левая нижнеполюсная артерия воздействию не подвергалась. Пациенту выполнено по 6 радиочастотных аппликаций в левой и правой почечной артерии. На контрольной ангиографии почечные артерии проходимы, спазма, диссекций и экстравазации контрастного вещества не наблюдается.

В течение первого года наблюдения после ДПА и на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии офисное АД определялось в пределах 150/90 мм рт. ст. Состояние пациента оставалось удовлетворительным за весь период наблюдения после хирургического лечения РАГ. Клинический пример №2 демонстрирует меньший гипотензивный эффект от радиочастотной денервации почечной артерии чем в примере №1. Пациент не достиг целевого уровня артериального давления, однако процедура оказалась небесполезной, так как ко второму году

наблюдения офисное АД снизилось до диапазона 140-150/90 мм рт. ст., а по данным СМАД среднесуточное АД составило 134/75 мм рт. ст., среднедневное АД — 134/75 мм рт. ст., средненочное АД — 132/73 мм рт. ст. ЧСС в среднем составил 62 удара в минуту (рисунок №11). Ночное падение АД - 1% САД и 3% ДАД, Non-Dipping.

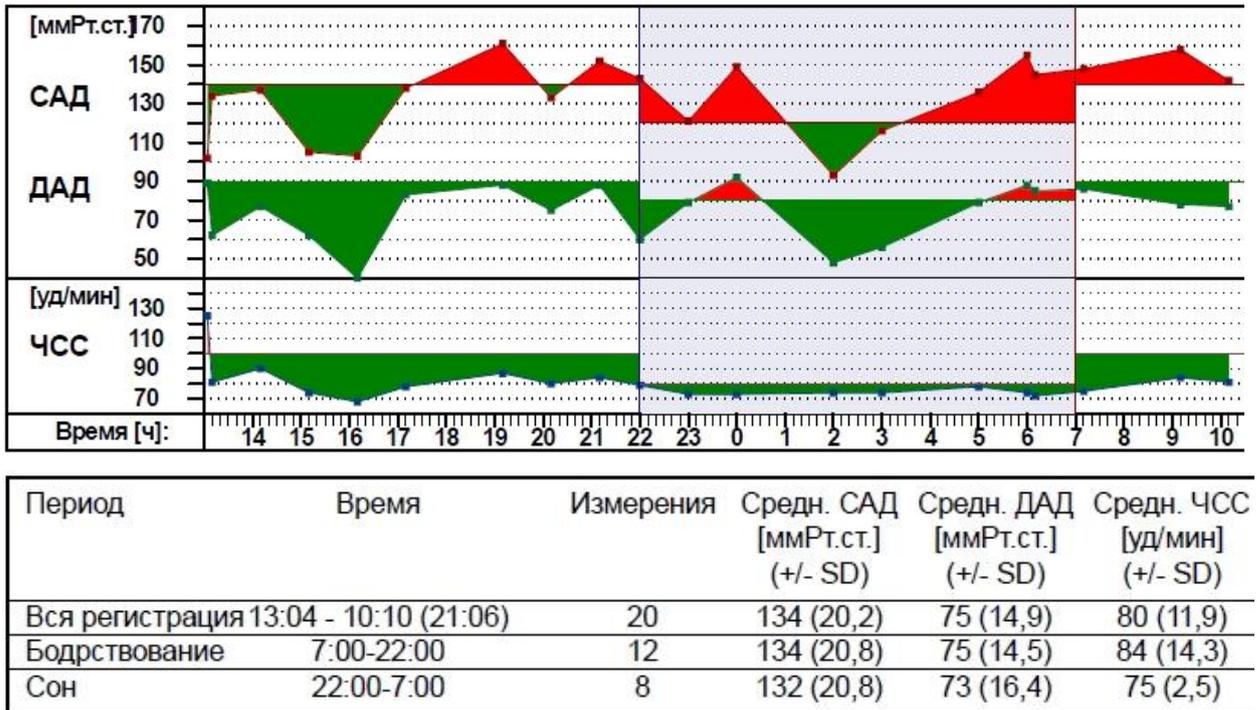


Рисунок № 11: Больной М., 69 лет, фрагмент СМАД спустя 2 года наблюдения после радиочастотной ДПА.

Согласно данным лабораторных исследований отрицательной динамики после радиочастотного воздействия ПА получено не было: АЛТ - 44.1 Ед/л; АСТ - 18.5 Ед/л; Холестерин - 4.0 ммоль/л; КФК - 84 Ед/л; Креатинин - 90 мкмоль/л; Глюкоза - 4.32 ммоль/л; ЛПВП - 1.32 ммоль/л; Калий - 3.23 ммоль/л; ЛПНП - 2.9 ммоль/л; ЛПОНП - 0.93 ммоль/л; Натрий - 134 ммоль/л; Общий белок - 80.5 г/л; Триглицериды - 2.3 ммоль/л; Мочевина - 5.2 ммоль/л; КФК-МВ - 19.1 Ед/л.

3.10 Оценка влияния ДПА на инсулинорезистентность и метаболический синдром.

Повышение уровня гликемии и наличие дислипидемии считают одними из основных факторов риска развития АГ, поэтому у всех больных производилась оценка динамики основных показателей метаболического синдрома. У пациентов из первой группы отмечено статистически достоверное снижение уровня глюкозы в крови, взятой натощак с $7,3 \pm 1,1$ до $5,2 \pm 1,1$ ко второму году наблюдения ($p < 0,05$).

Уровень инсулина в группе I в среднем изменился только на 1,9 МЕ/мл, в то время как во второй группе произошло статистически достоверное снижение показателя с $19,8 \pm 2,0$ до $13,9 \pm 2,6$ МЕ/мл, $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи снижения уровня глюкозы с процедурой денервации почечных артерий затруднена в связи с корректировками сахароснижающей терапии в течении двухлетнего периода наблюдения. Однако, обращает на себя внимание факт, что у пациентов из контрольной группы значимого изменения вышеописанных показателей получено не было.

Статистически достоверное изменение показателей липидного спектра отмечено во всех трех группах. У всех пациентов в равной степени произошло снижение уровня триглицеридов и холестерина низкой плотности (таблица №14).

Таблица № 14:

Оценка динамики изменения критериев метаболического синдрома.

Показатель	Группа I				Группа II				Группа III			
	Исходно	1 год после ДПА	2 года после ДПА	p	Исходно	1 год после ДПА	2 года после ДПА	p	Исходно	1 год после ДПА	2 года после ДПА	p
ИМТ	31,4	30,9	29,6	p>0,05	30,4	29,1	28,4	p>0,05	29,7	29,4	30,1	p>0,05
Ожирение n, (%)	12 (57,1%)	11 (52,3%)	10 (47,6%)	p>0,05	8 (42,1%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)	p>0,05	9 (50%)	8 (44,4%)	9 (50%)	p>0,05
Окружность талии к окружности таза	1,15	1,0	0,9	p>0,05	1,0	1,0	0,87	p>0,05	0,93	1,0	1,15	p>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,3 ±1,1	5,4±1,0	5,2±1,1	p<0,05	5,9±1,2	5,3±1,2	5,3±1,2	p>0,05	5,3±1,2	5,3±1,2	6,6±1,2	p>0,05
НbA1c, (%)	6,7	6,1	6,0	p>0,05	5,9	5,2	4,9	p>0,05	5,5	5,7	5,9	p>0,05
Инсулин, МЕ/мл	21,4±1,9	21,4±1,9	19±0,4	p>0,05	19,8±2,0	12,8±2,4	13,9±2,6	p<0,05	18,4±1,4	17,7±1,8	19,9±1,7	p>0,05
С-пептид, (нг/мл)	1,1±0,4	0,9±0,2	1,1±0,2	p>0,05	1,2±0,1	0,9±0,2	1,2±0,3	p>0,05	1,3±0,4	1,1±0,3	1,3±0,1	p>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,5±1,2	1,9±1,1	1,7±0,5	p<0,05	2,2±1,6	1,9±1,2	1,8±0,3	p<0,05	2,2±1,6	1,7±0,6	1,8±0,3	p<0,05
ЛПВП-хс, ммоль/л	1,2±0,3	1,1±0,1	1,1±0,3	p>0,05	1,0±0,4	1,2±0,2	1,0±0,3	p>0,05	1,2±0,2	0,9±0,2	1,2±0,1	p>0,05
ЛПНП-хс, ммоль/л	3,9±1,1	2,5±0,4	2,4±0,8	p<0,05	4,2±1,5	2,3±0,6	2,4±0,3	p<0,05	3,5±1,0	2,5±0,4	2,3±0,3	p<0,05

Примечание: данные представлены в виде значения n и процентного отношения или как медиана ± стандартное отклонение.

p – уровень статистической значимости

3.11 Влияние ДПА на гипертрофию левого желудочка

По результатам эхокардиографии в нашем исследовании у 8 пациентов было выявлено увеличение массы и толщины стенок левого желудочка по типу концентрической гипертрофии. За два года наблюдения отмечена явная тенденция к уменьшению выраженности ГЛЖ в виде снижения ИММЛЖ и ММЛЖ в группах оперативного вмешательства (таблица №15). В группе II отмечен наибольший положительный эффект уменьшения гипертрофии левого желудочка, особенно в снижении ИММЛЖ с 118.0 ± 23.7 до 102.0 ± 29.3 , $p < 0,05$. Напротив, в контрольной группе отмечено усугубление изменений структуры левого желудочка. Такая динамика эхокардиографических параметров ГЛЖ позволяет предположить благоприятное воздействие ДПА с возможным регрессом изменений в органах-мишенях.

Таблица № 15:

Отдаленная оценка структурных изменений левого желудочка.

	Исходно	1 год после ДПА	р	2 года после ДПА	р
ИММЛЖ, г/м ²					
Группа I	115,0±25,1	111,2±29,2	>0,05	109,3±35,5	>0,05
Группа II	118.0±23.7	108.2±33.1	>0,05	102.0±29.3	<0,05
Группа III	109.8±31.2	113.1±30.9	>0,05	117.2±28.8	>0,05
ММЛЖ, г					
Группа I	222.5±34.3	220.9±29.7	>0,05	217.1±27.5	>0,05
Группа II	231.3±34.5	223.1±30.1	>0,05	219.2±29.9	>0,05
Группа III	208.4±45.6	211.9±34.7	>0,05	219.1±29.6	<0,05
ТЗСЛЖ, см					
Группа I	1.08±0.02	1.12±0.02	>0,05	1.1±0.02	>0,05
Группа II	1.05±0.02	0.95±0.02	>0,05	0.94±0.02	>0,05
Группа III	1.07±0.02	1.13±0.06	>0,05	1.21±0.09	>0,05
Примечание: данные представлены как медиана ± стандартное отклонение. р – уровень статистической значимости					

ГЛАВА IV – Обсуждение полученных результатов.

Резистентная форма АГ и\или низкая приверженность пациента к лечению многократно снижают эффективность медикаментозного лечения, поэтому актуальным на сегодняшний день является эндоваскулярное воздействие на волокна симпатической нервной системы для достижения гипотензивного эффекта. ДПА в большинстве случаев обладает стойким антигипертензивным эффектом на фоне высокого профиля безопасности.

Консенсус тайваньского общества кардиологов и общества по лечению АГ от 2019 года выделил пять групп пациентов в качестве кандидатов для проведения ДПА [119]. К предпочтительным кандидатам относятся пациенты (аббревиатура RDNi2) с:

- резистентной АГ (R - resistant),
- поражением органов-мишеней (D - damage),
- отсутствием или малой приверженностью к медикаментозному лечению (N - nonadherent),
- непереносимостью медикаментозной гипотензивной терапии (I - intolerant),
- вторичными формами АГ (2 – 2-caused)

Несмотря на невысокую распространенность истинной резистентной АГ в популяции, было принято решение об исключении из нашего исследования пациентов с вторичными формами АГ. Согласно литературным источникам, некоторые вторичные формы АГ, например синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хорошо поддаются лечению при денервации почечных артерий. Однако малая выборка пациентов и широкий этиологический спектр АГ, вероятно, могли бы повлиять на конечные результаты исследования и привести к погрешностям в статистической достоверности между сравниваемыми группами.

Лабораторное тестирование комплаентности, а именно оценка содержания лекарственных препаратов в анализах крови или мочи пациентов, не была осуществлена в нашем исследовании, поэтому не исключены погрешности в определении истинного гипотензивного ответа на ДПА из-за приема АГТ. Однако, получены достоверные различия между группами пациентов, подвергшихся оперативной коррекции АГ и контрольной группой только медикаментозного лечения.

Непереносимость медикаментозной гипотензивной терапии среди 58 пациентов не выявлена. В остальном набор в исследование соответствовал критериям тайваньского консенсуса. Интересным является факт, что Тайвань впервые в мире официально утвердил ДПА в качестве альтернативы медикаментозному антигипертензивному лечению.

Дизайн нашего исследования является неким компромиссом между РКИ SPYRAL HTN-OFF MED или the REDUCE HTN: REINFORCE с полным отказом от медикаментов и DENER HTN со стандартизированной, но многокомпонентной (>4x) антигипертензивной терапией. Оценка полученных данных в нашем исследовании производилась с учетом большинства из описанных в литературе ограничений исполнения SYMPLICITY HTN-3. Все операторы выполняющие ДПА, имели опыт более пяти процедур до начала исследования. Соблюдены и по возможности устранены проблемы с отбором пациентов и с оценкой влияния ДПА на фоне приема многокомпонентной и часто корректируемой антигипертензивной терапией. Более того, наше исследование было нацелено на долгосрочную оценку влияния ДПА, в то время как в REDUCE HTN: REINFORCE остановились на восьмой неделе исследования, а в SPYRAL HTN-OFF MED на отметке в 3 месяца, т.к. безопасность и этические нормы не позволяли оставлять пациентов совсем без гипотензивного медикаментозного лечения на более длительный срок. Для увеличения срока наблюдения нам пришлось исключить большинство пациентов с очень высоким кардиологическим риском и пациентов 3 степенью

АГ. Согласно литературным данным [90], именно у этой когорты пациентов ожидается наибольший гипотензивный эффект от ДПА. Следовательно, среди пациентов с 1 и 2 степенью АГ «неответчики» встречаются чаще, и поэтому среди них, предположительно, было легче выявить факторы вариативной эффективности ДПА.

В исследовании SYMPLICITY HTN 3 частая корректировка назначений в ходе исследования могла значительно повлиять на конечные результаты, особенно на группу фиктивной процедуры. В течение всего периода исследования у 40% пациентов была скорректирована медикаментозная терапия по медицинским показаниям. Помимо этого, через 6 месяцев от начала исследования, большая часть пациентов (n=101, 59%) была переведена из имитационной группы в группу с ДПА. Конечно, результаты этой подгруппы оценивались отдельно, но даже среди этих пациентов проводилась корректировка медикаментозной терапии в течение года наблюдения в 51% случаев.

В нашем исследовании были минимизированы сложности интерпретации полученных результатов, связанные с послеоперационными изменениями в сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии. Только 3 пациента за все время нашего наблюдения превысили пороговые значения САД >180 мм рт. ст. и ДАД >110 мм рт. ст. Необходимо отметить, что все три пациента находились в группе медикаментозного лечения (группа III, контрольная). В дальнейшем эти пациенты были исключены из исследования по протоколу безопасности и этическим нормам. Им была произведена коррекция терапии до оптимальной пятикомпонентной АГТ.

В течение первого года наблюдения на стандартизированной трехкомпонентной АГТ, гипотензивный эффект в группе I и II был лучше, чем в контрольной группе. Более того, спустя два года исследования после операции ДПА, показатели СМАД в первых двух группах продемонстрировали статистически достоверное снижение АД в отличие от

контрольной группы. Таким образом показано, что гипотензивный эффект у исследуемых пациентов вызван не только медикаментозным лечением, но и радиочастотным воздействием на нервные волокна ПА. Схожие данные были получены в РКИ the REDUCE HTN: REINFORCE, где во временном промежутке от 8 недель до 6 месяцев у пациентов, подвергшихся операции ДПА был отмечен больший гипотензивный эффект, чем у контрольной группы консервативного лечения, что говорит о длительном эффекте процедуры.

Результаты нашего исследования не позволяют сделать вывод о том, что ДПА является полной альтернативой медикаментозной терапии при РАГ. Однако полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированное лечение позволяет добиться большего снижения АД, в сравнении с лекарственной терапией.

По степени гипотензивного ответа на ренальную денервацию пациентов можно разделить на две группы:

- «ответчики» или респондеры в случае, если САД снизилось более чем на 5 мм рт. ст.,
- «неответчики» или ноуреспондеры со слабым (менее 5 мм рт. ст. по данным СМАД) или отсутствующим ответом на операцию.

До 2014 года такое разделение, главным образом, основывалось на показателях офисного артериального давления, а не СМАД. Однако Европейский консенсус по ДПА настоятельно рекомендовал измерение суточного амбулаторного АД, в качестве основополагающего метода оценки результатов ДПА [5,19,90]. В исследовании SYMPPLICITY HTN-2 СМАД было выполнено до и после ДПА 20 пациентам. В группе денервации АД снизилось в среднем на -11 / -7 мм рт. ст., а в группе контроля статистически значимого изменения показателей зафиксировано не было. Похожие результаты получены в исследовании DENER HTN, в котором СМАД выступало в качестве первичной конечной точки. На стандартизированной антигипертензивной терапии группа с ДПА показала снижение артериального

давления в среднем на -6,3 мм рт. ст. больше, чем в контрольной группе, на идентичной медикаментозной поддержке. Однако в исследовании SYMPLICITY HTN-3 было получено достаточно большое снижение суточного амбулаторного САД (на -4,8 мм рт. ст.) в группе контроля, где выполнялась только лишь имитация операции. В нашем исследовании были получены результаты СМАД схожие с DENER HTN и SYMPLICITY HTN-2. Колебания САД в контрольной группе за первый год наблюдения составили -1,7 мм рт. ст. и -0,5 мм рт. ст. для диастолического давления. В двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, изучающих действие только лишь антигипертензивных препаратов, колебания суточного амбулаторного САД в группе контроля не превышает 2 мм рт. ст. [40].

Несмотря на многообещающие результаты РКИ семейства SPYRAL HTN и данные GLOBAL SYMPLICITY REGISTRY, до сих пор не получено четких критериев эффективности ДПА, а именно:

- нет рутинного метода оценки площади и глубины повреждения нервных волокон,
- нет интраоперационного маркера завершения операции, после которого с уверенностью можно было ожидать значимого гипотензивного эффекта.

В ходе нашего исследования была произведена оценка предполагаемых факторов, влияющих на эффективность операции.

4.1 Количество точек аблации и их расположение

Изначально предполагалось, что точное расположение точек аблации не будет иметь решающего значения, т.е. распространенное радиочастотное воздействие будет влиять на нервные волокна в любой точке почечной артерии. Однако в ряде секционных исследований выяснилось, что эта теория оказалась ошибочной. Почечные нервные волокна не только чаще обнаруживались в верхних и вентральных отделах почечных артерий, но и

находились ближе к просвету сосуда в его дистальных отделах и еще больше в его боковых ветвях [72]. Дополнительные почечные артерии обладают тем же набором нервных волокон, и почти в 35% случаев входят в паренхиму почек отдельно от ее ворот. Соответственно, вариативные аномалии почечных артерий требуют дополнительных точек радиочастотного воздействия, но это не всегда выполнимо по анатомическим ограничениям. В исследованиях SPYRAL HTN-OFF и HTN-ON MED мультиэлектродный катетер Spyral использовался для всех доступных зон почечных артерий, включая извитые участки и дополнительные ветви диаметром более 3 мм и менее 8 мм. Исходя из положительных результатов и отсутствия серьезных побочных явлений в исследованиях SPYRAL HTN-OFF и HTN-ON MED, для достижения оптимальных результатов ДПА рекомендовано выполнять абляции в любой почечной артерии диаметром от 3 до 8 мм, включая добавочные ветви.

В нашем исследовании радиочастотному воздействию в добавочных почечных артериях подверглись 8 пациентов из группы II. При дополнительной subgroupовой оценке средних показателей офисного и суточного амбулаторного АД было обнаружено усиление гипотензивного эффекта от абляций. У 6 пациентов офисное САД было ниже, чем у subgroupы, не имевших дополнительных ПА ($148,7 \pm 12,3$ мм рт. ст. и $152,9 \pm 17,1$ мм рт. ст.). Схожая тенденция наблюдалась и при оценке САД при суточном амбулаторном измерении ($146,2 \pm 14,2$ мм рт. ст. и $150,9 \pm 15,6$ мм рт. ст.). Один пациент оказался невосприимчивым к оперативному лечению в течение первого года наблюдения.

Усиленный гипотензивный эффект, теоретически, может быть объяснен большей зоной воздействия на нервные окончания за счет увеличения точек абляции. К сожалению, показатели не набрали статистически достоверной разницы, однако это может быть связано с малым числом пациентов в выборке. Для утвердительного ответа на вопрос, приводит ли радиочастотная

абляция в дополнительных боковых ветвях ПА к усилению гипотензивного эффекта, необходимы дальнейшие РКИ.

Пролонгированная абляция ствола почечной артерии и ветвей второго и третьего порядка (вплоть до паренхимы почки) позволяет обеспечить более эффективное воздействие на окончания симпатических нервных сплетений. Расстояние от источника энергии до нервного сплетения является одним из основных предикторов эффективности радиочастотной абляции. Однако, из-за физических ограничений глубины проникновения излучения в ткани, современные катетеры радиочастотного типа не способны эффективно воздействовать на нервы, расположенные в глубоко в адвентиции [2,89]. Эксперименты на животных показали, что средняя глубина абляции, достигаемая с помощью современных катетерных радиочастотных инструментов, составляет 3-4 мм [87]. Однако исследование аутопсии человека с участием пациента, перенесшего ДПА, показало, что эффективное воздействие затронуло только поверхностные нервы на глубине 2 мм [118]. Хотя периартериальные симпатические нервы распределены в непосредственной близости от ПА, значительная доля нервных волокон расположена за пределами диапазона 2-4 мм. В ряде экспериментов было доказано, что для достижения устойчивого снижения высвобождающегося норадреналина требуется повреждение как минимум 40% нервных окончаний. Несмотря на факт снижения концентрации нервных волокон после первой бифуркации почечной артерии, согласно публикациям Sakakura К. и Okada Т., при протяженной радиочастотной ДПА под воздействие попадет около 60% нервных окончаний, что вполне достаточно для достижения эффективности процедуры [12,24,107]. В дистальных отделах нервные окончания расположены ближе к просвету почечных артерий по сравнению с проксимальным сегментом. Вероятно, что ограничение в глубине проникновения может быть компенсировано стратегией увеличения зоны абляции до ветвей второго и третьего порядка диаметром более

Змм. Воздействие в артериях меньшего диаметра сопряжено с частым спазмированием и перегреванием стенки артерии за счет замедления скорости кровотока. Можно предположить, что лучший гипотензивный эффект, достигнутый во второй группе нашего исследования, в большей степени зависел от общего количества числа точек абляций, а не от расположения очага денервации. В пользу этой гипотезы выступают работы Henegar J. и Mahfoud F., в которых не было получено доказательств линейной зависимости от четкой анатомической локализации точки абляции [28,89]. В тоже время анатомические и гистологические исследования предоставили теоретическую и практическую основу для «картирования» почечных артерий путем стимуляции почечных нервов (СПН). В 2018 году в небольшом клиническом исследовании (n=20) Tsioufis C. с соавторами et al. выполнили картирование почечных артерий с использованием системы Confiden HT. Основная концепция системы основана на мониторинге гемодинамического ответа, вызванного специфической электрической стимуляцией локальной точки в ПА, для обозначения местоположения почечных нервов. Электрическая стимуляция симпатических почечных нервов индуцирует симпатический ответ путем активации афферентных и эфферентных нервных путей. Физиологический ответ на СПН может быть разным: увеличение, уменьшение или отсутствие изменений в АД. Изменение показателей АД зависит от реакции и концентрации нервных волокон на стимуляцию в конкретной анатомической точке артерии. При отсутствии изменений давления или слабом ответе локализация электрода менялась. Таким образом, СПН позволила составить «подробную карту» почечных нервов для селективной ДПА, а следовательно, оптимально уменьшить количество точек абляции индивидуально под каждого пациента [80]. В Российской Федерации система Confiden HT еще не прошла регистрацию и сертификацию, поэтому у нас не было возможности применить технику селективной ДПА. Зоны с наибольшим ответом на стимуляцию располагались хаотично. Например, у ряда пациентов зона ствола ПА слабо отвечала на стимуляцию, соответственно при

проксимальной денервации с большой вероятностью был бы зафиксирован низкий гипотензивный эффект. Возможно, с этим связано наличие большего числа «неответчиков» в группе I. Поэтому увеличение числа точек абляции и протяженность воздействия при неселективной ДПА может играть решающую роль в снижении АД.

В нашем исследовании, помимо локализации применения радиочастотного воздействия, было еще два взаимосвязанных существенных отличия в оперативных методиках ДПА:

- в группе II произведено кратно большее число точек абляции в артериях,
- дизайн расположения электродов в катетерах для денервации, примененных во второй группе, предполагал выполнение точек абляции по четырем квадрантам. В то время как в первой группе большей части пациентов (n=15, 71,4%) операция была выполнена одноэлектродным катетером, где абляция по квадрантам сопряжена с рядом технических сложностей.

Если среднее количество точек абляции во второй группе составило 18 для каждой почечной артерии, то и среднее количество денервированных квадрантов составило от 3 до 5. В группе I принцип циркулярной квадрантной денервации соблюдался максимально один раз для каждой почки. Таким образом, протяженная денервация повышает зону воздействия по ходу сосуда, а большое количество точек абляции повышает вероятность случайного попадания радиочастотного воздействия на участок артерии с близко расположенным нервным окончанием. В подтверждение этому служит субанализ SYMPLICITY HTN-3, в котором выяснилось, что у пациентов с большим числом точек абляций наблюдалось более выраженное снижение офисного, суточного амбулаторного АД и ЧСС. Среднее количество точек абляций на артерию в SYMPLICITY HTN-3 - 4,7, тогда как в SYMPLICITY HTN-1 этот показатель составлял 8,6. В дальнейшем эти наблюдения привели к разработке новых катетеров для ДПА, которые одновременно производят

четыре абляции по окружности или спирали с использованием радиочастотной энергии; периваскулярной инъекции этанола или ультразвуковой абляции для облегчения самой процедуры [75]. Вероятнее всего концепция точечной денервации в проксимальном сегменте почечной артерии не гарантирует, что зона воздействия не попадет в участок с минимальной или отсутствующей иннервацией. Поэтому увеличение точек абляции повышает процент вероятности селективной абляции большинства нервных окончаний.

4.2 Расстояние между точками абляции

В пилотных исследованиях системы Symplicity на почечной ангиографии фиксировались выпячивания интимы на месте контакта абляционного катетера с артериальной стенкой в период радиочастотного воздействия. Этот эффект объяснялся трансмуральным повреждением медиального слоя артерии и последующим отеком. Одна деформация не могла вызвать осложнений в артерии, но их близкое расположение друг к другу в теории могло привести к гемодинамически значимому сужению артерии. Авторами методики было рекомендовано выполнять абляции на расстоянии не менее 5 мм, для сохранения дистанции в нативной артерии между участками повреждения [28,114]. Такая особенность катетера Symplicity Flex обусловлена заимствованием дизайна у абляционных внутрисердечных катетерных электродов. Заведение в просвет артерии электрода без направляющего проводника накладывает ряд требований для достижения гибкости и атравматичности инструментария. Такая конструкция концевой электрода часто не позволяла достичь хорошего контакта с артериальной стенкой, требовала большей мощности тока и соответственно большей температуры, что часто приводило к большему поражению интимы артерии нежели симпатических волокон [30].

В нашем исследовании мы придерживались рекомендации сохранения дистанции между точками абляции только для пациентов группы I, когда

применялся катетер Symplicity Flex. Выпячивания интимы были зафиксированы нами только у 4 пациентов из первой группы, без каких-либо гемодинамических нарушений в кровотоке почечной артерии (рисунок №12).

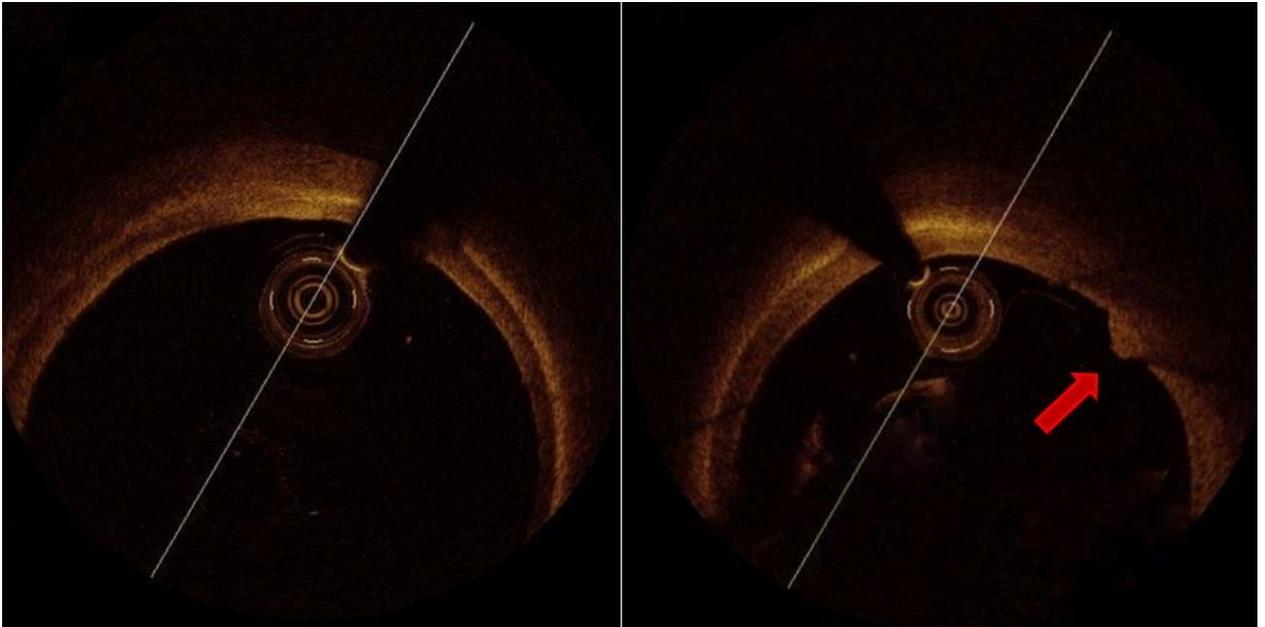


Рисунок №12: Оптическая когерентная томография ствола почечной артерии до (слева) и после (справа) проведения операции денервации одноэлектродным катетером Symplicity Flex. Стрелкой указано выпячивание интимы артерии.

Во второй группе, в связи с применением баллонного катетера Vessix и спиралевидного Symplicity Spiral, количество абляций было значительно увеличено, а минимальное расстояние между точками составляло примерно 2-3 мм. При этом чаще наблюдались ангиографические признаки кратковременного спазмирования почечной артерии в зоне случайных абляционных участков, однако это не приводило к гемодинамическим или клиническим нежелательным последствиям. В двух случаях была произведена интраартериальная инфузия вазодилататоров, без значимого эффекта. Продолжительность спазмирования почечной артерии при извлечении инструментария не превышала 2 минут. На сериях внутрисосудистой визуализации (ОКТ) повреждения слоев стенки почечной артерии обнаружено не было.

4.3 Необходимость долгосрочного наблюдения

После первых публикаций результатов исследования SYMPLICITY HTN-3, многие ученые предположили, что короткий полугодовой период наблюдения за пациентами после выполнения процедуры ДПА, недостаточен для полноценной оценки эффективности. Во многих публикациях обращают внимание на так называемый «накопительный эффект», т. е. усиление, с течением времени, гипотензивного действия от ДПА [11,13]. В рандомизированном многоцентровом исследовании доктора Rosa J. и др. изучалась эффективность спиронолактона, в сравнении с ДПА у пациентов с истинно резистентной гипертензией. В когорте из 102 человек в течение года по данным СМАД денервация уступала группе усиленного фармакологического лечения. Однако, через два года наблюдения, разница между группами стала значительно меньше [103,104]. В нашем исследовании также прослеживался последовательный усиливающийся гипотензивный эффект. Назначенная стандартизованная антигипертензивная терапия не позволяет выявить точные цифры снижения АД исключительно от процедуры ДПА, однако степень снижения давления в группе контроля была ниже, чем в группах комбинированного лечения за все время наблюдения.

Согласно данным регистра GLOBAL SYMPLICITY, усиление гипотензивного эффекта прослеживается в течение трех лет наблюдения, даже на фоне последовательного снижения среднего числа принимаемых антигипертензивных препаратов. Так, например, изначально пациенты принимали в среднем терапию из 4,47 медикаментов, через 6 месяцев после ДПА – 4,37, а к третьему году наблюдения уже 4,3 [32,88]. Почечная денервация, по-видимому, эффективна также и у пациентов, вовсе не получающих АГТ по поводу непереносимости, документированной аллергии на лекарства или низкой приверженности (комплаентности) к лечению [8,58].

4.4 Структурные возрастные изменения в стенке почечной артерии.

Согласно современным представлениям, возраст не является противопоказанием для проведения операции ДПА, однако необходимо производить оценку риска сопутствующих заболеваний и ожидаемую продолжительность жизни.

При оценке возрастных подгрупп пациентов, достигших целевого уровня артериального давления за два года наблюдения, было установлено, что 64% пациентов из группы I и 79% из группы II были младше 65 лет. Также было установлено, что накопительный гипотензивный эффект, последовательно усиливавшийся со временем после денервации, был менее выражен (либо совсем не проявлялся) у пациентов пожилого и старческого возраста. Теоретически тенденция может быть обусловлена повышенной жесткостью сосудистой стенки и дегенерацией связей симпатической нервной системы, связанной с закономерными возрастными изменениями. Скорость замещения в артериях эластина на коллаген (старение сосудистой стенки) у каждого человека индивидуальна, поэтому предоперационная оценка сосудистой жесткости может являться условным предиктором успешности процедуры ДПА. Также при структурной гипертензии (артериолосклерозе) стенки артерии становятся ригидными, и в этом случае воздействие на симпатическую нервную систему может быть неэффективным [35,79]. Пульсовое АД характеризует динамическую составляющую прессорного действия на органы-мишени, а также является косвенным индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов [29]. В нашем исследовании большинство пациентов с плохим или отсутствующим гипотензивным эффектом после процедуры ДПА, оказалось в возрасте старше 65 лет и повышенным пульсовым АД.

4.5 Вариабельность частоты сердечных сокращений.

Отбор пациентов по медиане ЧСС при артериальной гипертензии, может быть полезным идентификатором нейрогенной гипертензии. Считается, что идеальный кандидат на ДПА имеет фенотип нейрогенной гипертензии, где повышенное АД возникает из-за активации симпатической нервной системы [10,11].

Благодаря анализу SPYRAL HTN-OFF MED, было сделано предположение, пациенты с более высокой исходной ЧСС могут демонстрировать лучший гипотензивный эффект на операцию ДПА. В этом исследовании у пациентов, у которых по данным ХМ ЭКГ медиана среднего ЧСС была выше 73,5 ударов в минуту, наблюдалось большее снижение среднесуточного ЧСС, а также дневного и ночного АД после ДПА в отдаленном периоде [46].

В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между вариабельностью ЧСС и степенью гипотензивного ответа на операцию радиочастотной ДПА. Возможно, это связано с тем, что в группы не включали пациентов с АГ 3 степени и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а средняя медиана ЧСС не превышала порогового значения в 73,5 ударов в минуту.

4.6 Болевой синдром во время операции денервации почечных артерий.

Несмотря на внутривенную седацию раствором Реланиума, почти все пациенты отмечали во время операции болевой синдром в поясничной области в момент выполнения радиочастотной абляции почечной артерии. В ходе каждой процедуры производилась оценка выраженности болевого синдрома по десятибалльной шкале M.Mc Caffery. В нашем исследовании мы не дожидались достижения определенного балла для добавления анальгезии, т.к. болевой порог каждого пациента индивидуален и субъективен. Однако все пациенты, описавшие по шкале больше 7 баллов, оценивались в дальнейшем в отдельной подгруппе на предмет предполагаемого лучшего гипотензивного

эффекта от процедуры. Из 40 человек, подвергшихся ДПА семь и более баллов по шкале M. Mc Caffery набрало 24 человека: 11 из группы I и 13 из группы II. При долгосрочном наблюдении в отдаленном периоде не было обнаружено корреляции выраженности болевого синдрома с эффективностью достижения антигипертензивного эффекта или отношения группе «неответчиков». Средние значения офисного АД и СМАД в подгруппах не отличались от данных, полученных в основных группах.

Помимо оценки факторов, влияющих на эффективность операции, нами был осуществлен анализ влияния радиочастотной ДПА на некоторые синдромы и заболевания, связанные на патогенетическом уровне с гиперактивностью СНС.

4.7 Влияние ДПА на инсулинорезистентность и метаболический синдром.

Учитывая роль симпатической нервной системы в развитии метаболического синдрома и РАГ, изначально предполагалось что ДПА будет оказывать воздействие сразу на два патологических состояния. Однако в исследовании The DREAMS выяснилось, что денервация со статистической достоверностью влияла только на артериальное давление. Медианная чувствительность к инсулину не изменилась через 6 и 12 месяцев наблюдения ($p = 0,6$ и $p = 0,77$ соответственно). При этом средние значения систолического и диастолического суточного амбулаторного измерения АД снизилось на $6 \pm 12 / 5 \pm 7$ мм рт. ст. через год после ДПА ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно) [140]. Однако все эти данные были получены в эпоху исследований почечной денервации первого поколения (SIMPLICITY HTN), в которых, согласно многочисленным разборам, был допущен ряд погрешностей и применялся иной подход к методике выполнения процедуры [35]. Учитывая, что повышение уровня гликемии и наличие дислипидемии считаются одними из

основных факторов риска развития АГ, в нашем исследовании проводилась оценка основных критериев метаболического синдрома всем пациентам.

Во трех группах зарегистрировано достоверное снижение показателей липидного спектра. Все пациенты за два года исследования в равной степени достигли целевого уровня липидного профиля. Поэтому выявить взаимосвязь снижения триглицеридов и холестерина низкой плотности с проведенной денервацией почечных артерий не представляется возможным.

Ко второму году наблюдения было получено статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови, взятой натощак и уровня инсулина у прооперированных пациентов, в то время как в контрольной группе показатели не менялись. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что денервация почечных артерий помимо гипотензивного эффекта положительно влияет на углеводный обмен. Так же через два года наблюдения в группах с ДПА была отмечена тенденция к большему снижению индекса массы тела, гликированного гемоглобина и отношению окружности талии к окружности таза, по сравнению с группой контроля. Однако не представляется возможным исключить, что эффект связан с повышенной приверженностью к медикаментозному лечению и корректировке образа жизни из-за прохождения оперативного вмешательства.

В задачи нашего исследования не входило определение количественного спилловера адреналина, выделяющегося до и после денервации. Возможно, это позволило бы провести численное сравнение разницы показателей у групп пациентов с разным гипотензивным эффектом и другими заболеваниями, связанными с гиперактивностью СНС. Необходимы дальнейшие исследования изучения роли симпатической гиперактивности при ДПА в сочетании с метаболическим синдромом и\или СДІ типа в будущих рандомизированных контролируемых исследованиях.

4.8 ДПА и гипертрофия левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция являются известными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [33]. Kiuchi M. и соавторы на небольшой группе пациентов впервые продемонстрировали уменьшение массы левого желудочка с улучшением систолической функции через 2 года после денервации почек. Более того их данные коррелировали с улучшением функции почек [78]. В крупном метаанализе Lu D. сообщается о снижении гипертрофии левого желудочка, а также уменьшении левого предсердия через 6 и 12 месяцев после денервации почек [85]. Другое исследование, проведенное Tsioufis C. и его коллегами, продемонстрировало значительное снижение артериального давления, индекса массы левого желудочка и улучшение ФВ у 72 пациентов с резистентной артериальной гипертензией после ДПА [11,116].

В нашем исследовании по результатам ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии получены схожие данные. К концу второго года наблюдения отмечалась тенденция к уменьшению выраженности ГЛЖ за счет снижения ИММЛЖ и ММЛЖ, особенно во второй группе. И напротив, в контрольной группе медикаментозного лечения у нескольких пациентов выявлено статистически достоверное увеличение ММЛЖ. Таким образом, оценка долгосрочной динамики изменений левого желудочка позволяет сделать вывод о еще одном положительном влиянии ДПА на патофизиологические состояния, обусловленные симпатической гиперактивностью.

4.9 ДПА и рецидивирующая форма фибрилляции предсердий.

Одним из наиболее обсуждаемым дополнительным эффектом ДПА помимо снижения артериального давления является антиаритмическое влияние. Гиперактивация симпатической нервной системы играет важную роль в развитии и сохранении мерцательной аритмии. В рандомизированном клиническом исследовании ERADICATE-AF было продемонстрировано что

одномоментное сочетание изоляции устьев легочных вен с ДПА снижает число рецидивов мерцательной аритмии [73].

В нашем сосудистом центре трем пациентам с ФП в анамнезе в промежутке от года до 3 месяцев до ДПА была выполнена криоабляция устьев легочных вен. За все время наблюдения после денервации у этих пациентов фиксировался синусовый ритм. У одного из них ранее ДПА был имплантирован кардиомонитор Reveal LINQ от компании Medtronic. В ходе непрерывного мониторинга в течение 2 лет, у пациента не было зафиксировано ни одного рецидива мерцательной аритмии. К сожалению, выборка пациентов слишком мала для оценки статистической достоверности.

Выводы

1. Сравнительный анализ эффективности процедуры радиочастотной ДПА на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии (АГТ) за двухлетний период наблюдения показал, что наибольшее количество пациентов (52,6%), достигших целевого уровня АД выявлено в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм, по сравнению с группой I, где количество таких пациентов составило 33,3%.

2. Анализ снижения офисного и суточного амбулаторного АД за два года наблюдения, показал, что наилучшие результаты были выявлены в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм. Достигнуто достоверное снижение офисного САД в среднем до -18,9 мм рт. ст., а ДАД до -11,4 мм рт. ст., $p < 0.05$ для обоих значений. По данным СМАД получено снижение давления до -9,2 мм рт. ст. и -4,3 мм рт. ст., $p < 0,05$ для САД и ДАД соответственно. В группе I зарегистрировано снижение офисного САД в среднем до -12,8 мм рт. ст., $p < 0.05$, а вот колебания ДАД остались недостоверными (-8,9 мм рт. ст., $p > 0.05$). Показатели СМАД снизились на -6,7

мм рт. ст. для САД, $p < 0,05$ и ДАД на $-2,7$ мм рт. ст., $p > 0,05$.

3. Безопасность различных методик ДПА в изучаемых группах была сопоставимой и не приводила к ухудшению функции почек и неблагоприятным изменениям в почечных артериях. Согласно данным оптической когерентной томографии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде увеличение числа аблаций в основных и сегментарных и добавочных ветвях почечной артерии не сопровождалось образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек.

4. Возможными предикторами низкой эффективности процедуры ДПА являются: малое количество аблационных точек (менее 27 для двух почек); денервация только основного ствола почечной артерии (без воздействия на сегментарные и добавочные ветви >3 мм); возраст пациентов более 65 лет; длительность АГ более 15 лет и/или наличие у пациента сахарного диабета II типа.

Практические рекомендации

1. ДПА не является полной альтернативой медикаментозной терапии для пациентов с РАГ, однако комбинированное лечение позволяет добиться большего снижения АД, в сравнении с только лекарственной терапией.

2. Рекомендуется проведение оценки эффективности ДПА с помощью измерения клинического и суточного амбулаторного АД (СМАД).

3. Рекомендована долгосрочная оценка эффективности операции ДПА, в связи с последовательным усилением гипотензивного эффекта с течением времени.

4. Увеличение числа точек аблаций в основных и сегментарных и добавочных ветвях почечной артерии не сопровождается образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек.

5. Для создания оптимальных условий визуализации оптической

когерентной томографии рекомендуется разбавление контрастного вещества физиологическим раствором в пропорции 50/50 и введение жидкости с помощью шприц инжектора с настройками: скорость 7, объем 25мм.

6. Сильный поток крови в почечных артериях часто не позволяет полностью заместить его контрастным веществом, из-за чего образуется большое количество артефактов на сериях ОКТ, поэтому можно завести дополнительный коронарный проводник в дистальный сегмент почечной артерии для усиления поддержки направляющего катетера. В таком случае не происходит смещения кончика катетера из устья почечной артерии в нисходящий отдел аорты при подаче струи контрастного вещества через шприц инжектор.

Список литературы

1. *Агаева, Р.А.* Новые возможности ренальной денервации / Р.А. Агаева, Н.М. Данилов, Г.В. Щелкова, Ю.Г. Матчин, Матчин [и др.] // Терапевтический архив. - 2020, - №6(92). - С. 84-88.
2. *Агаева, Р.А.* Радиочастотная денервация почечных артерий моноэлектродным и мультиэлектродным устройствами у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией: результаты 6-месячного наблюдения / Р.А. Агаева, Н.М. Данилов, Г.В. Щелкова, Ю.Г. Матчин [и др.] // Системные гипертензии. - 2020. - №17(1). – С. 46–50.
3. *Бойцов, С.А.* Динамика моделированной 10-летней смертности и оценка социально-экономической эффективности различных сценариев профилактики / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.В. Концевая [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. –№3. - С. 12-18.
4. *Бойцов, С.А.* От имени участников исследования ЭССЕ-РФ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. -№13(4). - С. 4– 14.
5. *Вахрушев, А.Д.* Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность / А.Д. Вахрушев, И.В. Емельянов, Д.С. Лебедев, А.С. Алиева [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2020, - №5(26). - С. 543-551.
6. *Вилков, В.Г.* Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе / В.Г. Вилков, С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, С.Е. Евстифеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2020. -№3(19). - С. 197-203.
7. *Влюбчак, О.В.* Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у некоторых категорий пациентов / О.В. Влюбчак, С.В. Дутова, Романова И.П. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. -2021. -№2(36). - С. 36-44.

8. *Гапон, Л.И.* Гипотензивный эффект радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / Л.И. Гапон, Е.В. Микова, Н.Ю. Савельева, Л.Н. Копылова Людмила Николаевна, [и др.] // Клиническая практика. -2017. -№3(31). - С. 3-9.
9. *Данилов, Д.С.* COMPLAINTS в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. -№ 1(10). – С. 13–20.
10. *Заманов, Д.А.* Модуляция автономной нервной системы с помощью денервации почечных артерий для лечения фибрилляции предсердий / Д.А. Заманов, А.Ю. Дмитриев, Н.В. Шильников, Э.Э. Иваницкая [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014 -№ 4(18). – С. 113-122.
11. *Зюбанова, И.В.* Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения / И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021 -№ 4(18). – С. 39-45.
12. *Иванов, К.Е.* Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика / К.Е. Иванов, С.В. Гарькина, Е.Н. Михайлов, Д.С. Лебедев // Артериальная гипертензия. – 2018 -№ 5(24). – С. 515-520.
13. *Ионов, М.В.* Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов / М.В. Ионов, И.В. Емельянов, Ю.С. Юдина, С.А. Панарина, Иваницкая [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021 -№ 3(27). – С. 318-332.
14. *Кобалава, Ж.Д.* Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла / Ж.Д.

- Кобалава, С.В. Виллевальде, Х.В. Исикова // Результаты исследования ПРИЗМА. Кардиология. -2010. -№50(11) - С.17–26.
15. *Кобалава, Ж.Д.* Артериальная гипертензия у взрослых / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Е.В. Шляхто [и др.] // Клинические рекомендации 2020 РКЖ. - 2020. -№3.
16. *Кобалава, Ж.Д.* Артериальная гипертензия у взрослых / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Е.В. Шляхто [и др.] // Клинические рекомендации 2020 РКЖ. - 2020. -№3.
17. *Кобалава, Ж.Д.* Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2 / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.Г. Старостина [и др.] // Кардиология. -2007. -№47(3). - С.38–47.
18. *Конради, А.О.* Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний // Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. – 2007. -№4(6). – С. 8-12.
19. *Коробка, В.Л.* Новый метод лечения резистентной артериальной гипертензии посредством симпатической денервации почечных артерий / В.Л. Коробка, А.В. Хрипун, М.В. Малеванный, Я.В. Куликовских, [и др.] // Главный врач Юга России. – 2016. -№1(42). – С. 25-27.
20. *Котолупова, О.В.* Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / О.Н. Котолупова, О.Н. Крючкова // Крымский терапевтический журнал. – 2021. -№2. – С. 62-66.
21. *Ландарь, Л.Н.* Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии / Л.Н. Ландарь, С.В. Сердюк, В.В. Белянин, Л.М. Тулина // Артериальная гипертензия. – 2021. -№3. – С. 309-317.
22. *Лебедев, П.А.* Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А.Л. Мясникова к современным

- многокомпонентным препаратам / П.А. Лебедев, А.А. Гаранин, Е.В. Паранина // Артериальная гипертензия. – 2021. -№1. – С. 73-82.
23. *Литвин, А.Ю.* Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь / А.Ю. Литвин, О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, А.А. Бугаев [и др.] // Consilium Medicum. – 2015. - №10. – С. 34-39.
24. *Михайлов, С.С.* Влияние особенностей анатомии почечных нервов на эффективность радиочастотной абляции почечных артерий / С.С. Михайлов, Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, А.Н. Шишкевич [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2019. - №56 (57). – С. 18-26.
25. *Морозова, Т.Е.* Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств / Т.Е. Морозова, И.Ю. Юдина // Consilium medicum. – 2010. -№22(1). -С. 22-28.
26. *Нефедов, И.В.* Приверженность антигипертензивной терапии (комплаинс) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / И.В. Нефедов, Е.В. Блинцова, В.Л. Аджиенко, М.Ю. Фролов // Лекарственный вестник. – 2012. - №6(46). – С.24-30.
27. *Ощепкова, Е.В.* Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения / Е.В. Ощепкова, П. Я. Довгалевский, В. И. Гриднев // Атмосфера. Новости кардиологии. -2006. -№3. - С. 43-44.
28. *Пекарский, С.Е.* Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация - стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства / С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. -2020. -№3(24). - С. 98-107.
29. *Ripp, T. M.* Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации / Т. М. Рипп, С. Е. Пекарский, А.

- Е. Баев, Т. Р. Рябова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. -№12. - С. 103-110.
30. *Ripp, T. M.* Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода / Т.М. Рипп, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Т.Р. Рябова [и др.] // Артериальная гипертензия. -2013. -№2(19). - С. 139-147.
31. *Родионов, А.В.* Резистентная артериальная гипертензия / А.В. Родионов, И.Г. Юдин, В.В. Фомин // Consilium Medicum. -2021 -№1(23). - С. 28-31.
32. *Савельева, Н.Ю.* Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией: трехлетний опыт наблюдения / Н.Ю. Савельева, А.Ю. Жержова, Е.В. Микова, Л.И. Гапон [и др.] // Системные гипертензии. -2019 -№4(16). - С. 65-69.
33. *Стамбол, Б.* Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией сердца // Б. Стамбол, К. Рамазан, Б.М. Усманов, М.К. Алиханов // Клиническая медицина Казахстана. -2014 -№1(1). – С. 99.
34. *Фальковская, А.Ю.* Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор) / А. Ю. Фальковская, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, В. А. Личикаки [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2021 -№3(36). – С. 14-22.
35. *Фальковская, А.Ю.* Рефрактерная и резистентная артериальные гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп [и др.] // Терапевтический архив. -2021 -№1(93). – С. 49-58.
36. *Филиппова, Ю.М.* COMPLAINTS больных артериальной гипертензией и пути ее улучшения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. -2012. - №1(11). - С. 63-67.

37. *Чазова, И.Е.* Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева, А.В. Вигдорчик // Системные гипертензии. - 2010. - № 3. - с. 34–41.
38. *Assaykeen, T.A.* Peripheral and renal vein renin activity. Effect of postural stimulation in normotensive healthy adults / T.A. Assaykeen, R.A. Castellino, T.A. Love, T.A. Stamcy // Arch Internal Med. - 1971. – Vol.128, -№3. – P. 378-79.
39. *Atherton, D.S.* Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study / D.S. Atherton, N.L. Deep, F.O. Mendelsohn // Clin Anat. -2012. -№25. – P. 628–633.
40. *Azizi, M.* Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care andomized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomized controlled trial / M. Azizi, M. Sapoval, P. Gosse, M. Monge [et al.] // Lancet. – 2015. №385. – С. 1957-65.
41. *Bakris, G.L.* SYMPLICITY HTN-3 Investigators. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial / G.L. Bakris, R.R. Townsend, J.M. Flack, S.J. Brar [et al.] // Am Coll Cardiol. – 2015. -№65. -С.1314-21.
42. *Benesalh, P.* Tubular factors in denervation diuresis and natriuresis. In Recent Advances in Renal Physiology: International Symposium on Renal Handling of Sodium, edited by H. Wirz, F. Spinelli, S. Basel, A.G. Karger. - 1972. - P. 96.
43. *Blake, W.D.* Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit // J Physiol (Lond). - 1968. -№196. -С.65.
44. *Böhm, M.* Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY registry /

- M. Böhm, C. Ukena, S. Ewen, D. Linz [et al.] // *J Hypertens.* -2016. -№34. - C. 2480-2486.
45. *Böhm, M.* SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial /M. Böhm, K. Kario, D.E. Kandzari, F. Mahfoud [et al.] // *Lancet.* – 2020. -№2(395). - C.1444-1451.
46. *Böhm, M.* SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial /M. Böhm, K. Kario, D.E. Kandzari, F. Mahfoud [et al.] // *Lancet.* – 2020. -№2(395). - C.1444-1451.
47. *Bramlage, P.* Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment - a review / P. Bramlage, J. Hasford // *Cardiovasc Diabetol.* - 2009. - №27. - P. 8-18.
48. *Bramlage, P.* Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled / P. Bramlage, D. Pittrow, H. Wittchen, W. Kirch, S. Boehler [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. -Vol. 17. – p. 904–910.
49. *Brown, J.J.* Plasma renin concentration in relation to changes in posture / J.J. Brown, D.L. Davics, A.F. Lever, D. McPherson, J.S. Robertson // *Clin Sci.* - 1966. - Vol. 30. – P. 279.
50. *Brown, M.A.* Is resistant hypertension really resistant? / M.A. Brown, M.L. Buddle, A. Martin // *AmJHypertens.* – 2001. -№14 (12). -P. 1263–1269. [38]
51. *Calaresu, F.R.* Renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat / F.R. Calaresu, J. Ciriello // *J Autonomic Nervous System.* - 1981. - Vol. 3. – p. 311-20.
52. *Calhoun, D.A.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A.

- Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // *Hypertension*. -2008. -№51. -P. 1403-1419.
53. *Cannon, B.* The effects of progressive sympathectomy on blood pressure // *Amer Jour Physiol*. - 1931. – p. 592-596.
54. *Carey, R.M.* Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association / R.M. Carey, D.A. Calhoun, G.L. Bakris [et al.] // *Hypertension*. – 2018. - №72(5). -P. 53-e90.
55. *Ciriello, J.* Renal afferents and hypertension / J. Ciriello, C.V. Oliveira // *Renal. Cur Hypertens Rep*. – 2002. -№4. -P.136–142.
56. *Cushman, W.C.* ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / W.C. Cushman, C.E. Ford, J.A. Cutler [et al.] // *JClinHypertens*. -2002. -№4. -P. 393–404.
57. *Daugherty, S.L.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S.L. Daugherty, J.D. Powers, D.J. Magid [et al.] // *Circulation*. -2012.-№125 (13). -P.1635–1642.
58. *De Jager, R.L.* Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs / R.L. De Jager, M.F. Sanders, M.L. Bots [et al.] // *Clin. Res. Cardiol*. -2016. -№105. -P. 755–762.
59. *DiBona, G.F.* Functionally specific renal sympathetic nerve fibers: role in cardiovascular regulation // *Am J Hypertens*. – 2001.-№14.-P.163S-170S.
60. *Eide, I.K.* Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment / I.K. Eide, P.A. Torjesen, A. Drolsum, A. Babovic, N.P. Lilledahl // *J Hypertens*. -2004. – Vol. 22, N 11. – P. 2217–2226.
61. *Esler, M.D.* Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36-month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial / M.D. Esler, M. Böhm, H. Sievert [et al.] // *Eur Heart J*. -2014. -№35(26). -P. 1752-1759.

62. *Esler, M.D.* Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences / M. Esler, G. Lambert, G. Jennings. // *J Hypertens Suppl.* -1990. -№8. -P.53-7.
63. *Esler, M.D.* The 2010 Paton Lecture. The sympathetic nervous system through the ages: From Thomas Willis to resistant hypertension // *Exp Physiol.* – 2011. -№96. -P.611-22.
64. *Fardella, C.E.* Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology / C.E. Fardella, L. Mosso, C. Gómez-Sánchez, P. Cortés, J. Soto [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2000. – Vol. 85, N 5. – P. 1863– 1867.
65. *Forouzanfar, M.H.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg 1990–2015 / M.H. Forouzanfar, P. Liu, G.A. Roth, M. Ng, S. Biryukov, L. Marczak [et al.] // *JAMA.* – 2017. - №317(2). -P. 165–182.
66. *Francisco, L.L.* Renal nerves in the compensatory adaptation to ureteral occlusion / L.L. Francisco, L.G. Hoverstein, G.F. DiBona // *Am J Physiol.* - 1980. - Vol. 238, N 3. – P. 229.
67. *Frolich, E.D.* Classification of resistant hypertension // *Hypertension.* -1988. -№11(3). -P. 67-70.
68. *Garg, J.P.* Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts / J.P. Garg, W.J. Elliott, A. Folker [et al.] // *Am J Hypertens.* - 2005. – Vol. 18, N 5. – P. 619–26.
69. *Gordon, R.D.* Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks // *World Health Organization.* – 2009. №62.
70. *Haeusler, G.* Central adrenergic neurones and the initiation and development of experimental hypertension / G. Haeusler, L. Finch, H. Thoenen // *Experientia (Basel).* -1972. – Vol. 28, N 10. – P. 1200-3.
71. *Hajjar, I.* Heart disease and stroke statistics-2017 update. A report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2017. –№135. -P. e146–e603.

72. *Henegar, J.R.* Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine / J.R. Henegar, Y. Zhang, C. Hata [et al.] // *Am J Hypertens.* -2015. -№28. -P. 909–14.
73. *Jonathan, S.* Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial / S. Jonathan, V. Shabanov, D. Ponomarev // *JAMA.* -2020. -№323(3). -P. 248–255.
74. *Julius, S.* Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk for the VALUE Trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, H. Brunner [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2003. – № 16. – P. 544– 548.
75. *Kandzari, D.E.* The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications / D.E. Kandzari, K. Kario, F. Mahfoud [et al.] // *Am Heart J.* - 2016. -№171. – P.82-91.
76. *Kario, K.* Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: post-hoc analysis from the SPYRAL HTN-ON MED trial / K. Kario, M.A. Weber, M. Böhm, R.R. Townsend, F. Mahfoud, R.E. Schmieder // *Clin Res Cardiol.* -2020 -№3. -P. 392-02.
77. *Keith, N.M.* Renal sympathetic denervation / N.M. Keith, H.P. Wagener, J. W. Kemohan // *Arch. intern. Med.* - 1928. – Vol. 41. – P. 141.
78. *Kiuchi, M.G.* Effects of renal sympathetic denervation in left ventricular hypertrophy in CKD refractory hypertensive patients / M.G. Kiuchi, M.L. Graciano, T. Kiuchi, S. Chen // *Int J Cardiol.* – 2016. -№202. -P.121-3.
79. *Kono, K.* Relationship Between Type of Hypertension and Renal Arteriolosclerosis in Chronic Glomerular Disease / K. Kono, H. Fujii, K. Nakai [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* -2016. -№41(4). -P.374-383.

80. *Konstantinos, P.* Safety, and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients / P. Konstantinos, A. Tsioufis, L. Feyz, K. Dimitriadis // *EuroIntervention*. – 2018. - №14. -e1334-e1342.
81. *Krum, H.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of principle cohort study / H. Krum, M. Schlaich, R. Whitbourn, P.A. Sobotka, J. Sadowski [et al.] // *Lancet*. - 2009. – Vol. 373, N 9671. – P. 1275– 1281.
82. *Krum, H.* Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study / H. Krum, M.P. Schlaich, M. Bohm, F. Mahfoud, R. Katholi [et al.] // *Lancet*. – 2014. - №383. – P. 622-9.
83. *Lewington, S.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, R. Collins // *Lancet*. -2002. -№360. -P.1903–1913.
84. *Linz, D.* Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPLICITY Registry / D. Linz, G. Mancia, F. Mahfoud, K. Narkiewicz, L. Ruilope // *J Hypertens*. -2017. -№35. -P.148-153.
85. *Lu, D.* Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis / D. Lu, K. Wang, Q. Liu, S Wang, Q. Zhang, Q. Shan [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2016. -№105. -P. 648-56.
86. *Mahfoud, F.* Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / F. Mahfoud, C. Ukena, R.E. Schmieder, B. Cremers, L.C. Rump, O. Vonend [et al.] // *Circulation*. - 2013. -№128. -P. 132-40.
87. *Mahfoud, F.* Comparison of branch and distally focused main renal artery denervation using two different radio-frequency systems in a porcine model /

- F. Mahfoud, C. Pipenhagen, L. Moon [et al.] // International journal of cardiology. -2017. - №241. -P. 373–378.
88. *Mahfoud, F.* Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry / F. Mahfoud, M. Bohm, R. Schmieder [et al.] // Eur Heart J. -2019. -№40. -P. 3474-82.
89. *Mahfoud, F.* Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation / F. Mahfoud, S. Tunev, S. Ewen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. -2015. -№66. -P. 1766–1775.
90. *Mahfoud, F.* Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design / F. Mahfoud, M. Böhm, M. Azizi, A. Pathak [et al.] // Eur Heart J. – 2015. -№36. -P. 2219-27.
91. *Mancia, G.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [at al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.
92. *Marian, K.* Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety / K. Marian, Z.D. Zarins // Clin Res Cardiol.- 2011. – Vol. 100, N 12. – p. 1095-101.
93. *Mompeo, B.* The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited / B. Mompeo, E. Maranillo, A. Garcia-Touchard, T. Larkin, J. Sanudo // J. Clinical Anatomy. -2016. -№29(5). -P. 660–664.
94. *Moser, M.* Resistant or Difcult-to-Control Hypertension / M. Moser, F.J. Setaro // NEnglJMed. -2006. -№355(4). - P. 385–392.
95. *Noll, G.* Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents / G. Noll, R.R. Wenzel, M. Schneider, V. Oesch, C. Binggeli [et al.] // *Circulation.* - 1996. -№93. -P.866-9.

96. *Ott, C.* Renal denervation in moderate treatment resistant hypertension. / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid, T. Ditting, P.A. Sobotka [et al.] // *JAmCollCardiol.* – 2013. - №62. -P. 1880-6.
97. *Ott, C.* Secretory capacity of pancreatic beta cells is enhanced 6 months after renal denervation in treatment resistant hypertensive patients / C. Ott, I. Kistner, A. Schmid, S. Friedrich, T. Ditting [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. - №34 Suppl 1. -P. e251.
98. *Page, I.H.* The effect of renal denervation on patients suffering from nephritis / I.H. Page, G.J. Heuer // *JClinInvest.* -1935. -№14. -P.443.
99. *Peet, M.M.* Splanchnic section for hypertension. A preliminary report // *Univ. Hosp. Bull., AnnArbor.* – 1935. –Vol. 1. – P.17.
100. *Peralta, C.A.* Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States / C.A. Peralta, L.S. Hicks, G.M. Chertow, J.Z. Ayanian [et al.] // *Hypertension.* -2005. -№45. -P.1119–1124.
101. *Pierdomenico, S.D.* Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension / S.D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci, R. Di Tommaso, [et al.] // *Am J Hypertens.* - 2005. – Vol. 18, N 11. – P. 1422–1428.
102. *Recorclati, G.M.* Renal chemoreceptors in the rat / G.M. Recorclati, N.G. Moss, L. Waselkov // *Circ Res.* - 1978. – Vol. 43, N 4. – P. 534-43.
103. *Rosa, J.* Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study / J. Rosa, P. Widimský, P. Waldauf [et al.] // *J. Hypertens.* - 2017. -№4. -P. 92-95.
104. *Rosa, J.* Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study / J. Rosa, P. Widimský, P. Waldauf [et al.] // *Hypertension.* – 2016. - №67. -P. 397-403.

105. *Saavedra, J.M.* Changes in central catecholaminergic neurons in the spontaneously (genetic) hypertensive rat / J.M. Saavedra, H. Grobner, J.H. Axelrod // *Circ Res.* - 1978. – Vol. 42, N 4. – P. 529-34.
106. *Saelen, M.G.* Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function / M.G. Saelen, L.K. Prosch, H. Gudmundsdottir, D. Dyrbekk [et al.] // *Blood Press.* -2005. – Vol. 14, N 3. – P. 170–176.
107. *Sakakura, K.* Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man / K. Sakakura, E. Ladich, Q. Cheng [et al.] // *JAmCollCardiol.* -2014. -№64. -P. 635–643.
108. *Sanders, G.D.* Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine // *JAMA.* -2016. -№316(10). – P. 1093-1103.
109. *Schrier, R.W.* Effects of adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and renal hemodynamics, sodium and water excretion and renin secretion // *Kidney Int.* - 1974. – Vol. 6, N 5. – P. 291-306.
110. *Shepherd, J.T.* Local modulation of adrenergic neurotransmission in blood vessels / J. T. Shepherd, P.M. Vanhoutte // *JCardiovascPharmacol.* - 1985. - №7. -P.167-78.
111. *Sievert, H.* Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study / H. Sievert, J. Schofer, J. Ormiston, U.C. Hope, I.T. Meredith [et al.] // *Eurointervention.* – 2015. - №10. -P.1213-20.
112. *Sim, J.J.* Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. / J.J. Sim, S.K. Bhandari, J. Shi, K. Reynolds, D.A. Calhoun [et al.] // *Kidney Int.* -2015. -№ 88(3). -P.622-32.

113. *Smithwick, R.H.* Technique for splanchnic resection for hypertension; preliminary report // *Surgery*. - 1940. – Vol. 7. – P. 10.
114. *Tellez, A.* Renal artery nerve distribution and density in the porcine model: biologic implications for the development of radiofrequency ablation therapies / A. Tellez, S. Rousselle, T. Palmieri [et al.] // *Transl Res*. – 2013. -№162. -P. 381–389.
115. *Townsend, R.R.* 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 / R.R. Townsend, F. Mahfoud, D.E. Kandzari [et al.] // *Lancet*. -2017. -№390. -P. 2160-70.
116. *Tsioufis, C.* Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / C. Tsioufis, V. Papademetriou, K. Dimitriadis, A. Kasiakogias, // *Hypertens*. -2016. - №30. -P.714-719.
117. *Vink, A.* Morphometric and immunohistochemical characterization of the intimal layer throughout the arterial system of elderly humans / A. Vink, A.H. Schoneveld, M. Poppen [et al.] // *JAnat*. -2002. -№200. -P.97–103.
118. *Vink, E.* Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrology, dialysis, transplantation* / E. Vink, R. Goldschmeding, A. Vink [et al.] // *European Renal Association*. -2014. -№29. -P.1608–1610.
119. *Wang, T.* 2019 Consensus Statement of the Taiwan Hypertension Society and the Taiwan Society of Cardiology on Renal Denervation for the Management of Arterial Hypertension / T. Wang, Y. Lee, S. Chang, Y. Tung [et al.] // *Acta Cardiologica Sinica*. -2019. -№ 35(3). -P.199-230.
120. *Weber, M.A.* The REDUCE HTN: REINFORCE: Randomized, Sham-Controlled Trial of Bipolar Radiofrequency Renal Denervation for the Treatment of Hypertension. / M.A. Weber, A.J. Kirtane, M.R. Weir, J.

Radhakrishnan [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. -2020. -№13(4). -P. 461-470.

121. *Ziakas, A.* The pathophysiological basis of renal nerve ablation for the treatment of hypertension / A. Ziakas, T. Gossios, M. Doumas [et al.] // Curr Vasc Pharmacol. – 2014. -№12. -P. 23–29.