

Баев Андрей Евгеньевич

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
МЕТОДОМ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
СЕГМЕНТАРНЫХ ВЕТВЕЙ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научные руководители:

доктор медицинских наук Александр Любомирович Крылов

доктор медицинских наук, профессор Виктор Федорович Мордовин

Официальные оппоненты:

Коков Леонид Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», научное отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, заведующий

Куимов Андрей Дмитриевич –

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий

Ведущая организация: Институт клинической кардиологии Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится 22.11.2017 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» и на сайте <http://www.tnimc.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор



И.Н. Ворожцова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущей причиной смерти и потери трудоспособности взрослого населения [Mathers, C. et al., 2009]. Интенсивное развитие антигипертензивной фармакотерапии в конце XX века привело к появлению десятков гипотензивных препаратов всевозможных механизмов действия, однако, это не решило проблему АГ – количество лиц с повышенным артериальным давлением (АД) не только не снизилось, но продолжало увеличиваться – с 605 млн чел. в 1980 г. до 978 млн чел. в 2008 г. [Danaei, G. et al., 2011]. Принципиальная проблема фармакотерапии – дозо-зависимые побочные эффекты из-за неизбирательного действия препаратов. Как следствие, антигипертензивная фармакотерапия возможна только в ограниченных дозах и, таким образом, с ограниченным эффектом. Даже в условиях контролируемых клинических исследований при бесплатном лечении и аккуратном титровании гипотензивных препаратов целевого АД не удается достигнуть примерно у трети пациентов. В исследовании ALLHAT (33 000 пациентов с эссенциальной АГ) через 5 лет подбора терапии у 34% не были достигнуты целевые уровни АД [ALLHAT Collaborative Research Group, 2002]. В исследовании CONVINCE число таких пациентов составило 33% [Black, H.R. et al., 2003]. В исследовании VALUE в течение 30 месяцев подбора терапии целевой уровень АД не достигнут у 40% пациентов [Julius, S. et al., 2003]. По данным мета-анализа 354 рандомизированных контролируемых исследований (суммарно 39879 пациентов в группе активного лечения) [Bramlage P. et al., 2009] средний гипотензивный эффект 1-го гипотензивного препарата составил лишь -9,1/-5,5 мм рт. ст. (таблица 1).

Таблица 1 – Среднее снижение офисного АД при антигипертензивной монотерапии

А/Г препарат	Снижение АД, мм рт. ст.
Тиазидные диуретики	-8,8/-4,3
Бета-блокаторы	-9,2/-6,7
Ингибиторы АПФ	-8,5/-4,7
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	-10,3/-5,7
Антагонисты кальция	-8,8/-5,9
В среднем	-9,1/-5,5

Согласно другому мета-анализу при комбинации препаратов их эффекты только суммируются без какого-либо синергизма (Wald DS et al., 2009) (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная эффективность моно- и комбинированной антигипертензивной терапии по данным мета-анализа 42 РКИ (10968 пациентов)

А/Г препарат	Снижение САД, мм рт. ст.	
	Монотерапия	Комбинация с 1 препаратом из другой группы
Тиазидные диуретики	-7,3	-14,6
Бета-блокаторы	-9,3	-18,9
Ингибиторы АПФ	-6,8	-13,9
Антагонисты кальция	-8,4	-14,3

Соответственно, максимальная комбинация препаратов из 5-ти основных групп будет иметь эффект в среднем $-45/-30$ (мм рт. ст.). Из-за того, что побочное действие также суммируется (например, ИАПФ и БРА), рациональные комбинации составляют, как правило, не более 3–4 препаратов с суммарным гипотензивным эффектом примерно $-30/-15$ и $-40/-20$ мм рт. ст., соответственно. Исходя из этого, при АГ 3-й степени с уровнем АД 180/110 мм рт. ст. и выше фармакотерапия может быть в принципе не достаточна для достижения целевого АД - $< 140/90$ мм рт. ст., поскольку, например, суммарный эффект трех препаратов оставляет АД значительно выше этого уровня: $180/110 - 30/15 = 150/95$. Случаи, когда целевое АД не достигается с помощью 3-х и более препаратов, объединяются термином резистентная АГ, имеют распространенность 12–30% от общего числа лиц с повышенным АД [Stacie, L., 2013] и являются источником от 30 до 50% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обусловленных АГ. Таким образом, резистентная АГ представляет собой важную социально-экономическую проблему, у которой сегодня нет решения, и поиск эффективно методов нефармакологического снижения АД является крайне актуальной задачей современной кардиологии.

В настоящее время ведущей платформой для создания новых нефармакологических методов лечения в кардиологии являются эндоваскулярные технологии, обеспечивающие селективное локальное воздействие, без системных побочных эффектов, характерных для фармакотерапии. Согласно современной физиологии единственным механизмом долгосрочного повышения АД является увеличение наполнения эластической сердечно-сосудистой системы за счет перенастройки функции почек на поддержание большего объема циркулирующей жидкости (ОЦЖ) [Guyton, A. et al., 1968]. Контроль функции почек по регуляции ОЦЖ осуществляется преимущественно через региональную симпатическую систему, которая представляет собой уникальный механизм задержки жидкости, реализуемый через комбинацию рецепторов: 1) сосудистые альфа-1а-адренорецепторы; 2) канальцевые альфа-1б-адренорецепторы; 3) бета-рецепторы клубочков [Kopp, U.C., 2011]. Системная вазоконстрикция, ранее рассматриваемая как основной механизм АГ, вызывает лишь краткосрочное повышение АД, поскольку рост АД сопровождается увеличением диуреза («прессорный диурез») и, как следствие, уменьшением ОЦЖ с пропорциональным снижением АД, несмотря на продолжающуюся вазоконстрикцию [Guyton, A., 1991]. Таким образом, независимо от первопричины обязательным условием устойчивости АГ (в отсутствие структурного поражения почек и эндокринных расстройств) является повышение активности симпатической системы почек. Современные методы оценки региональной симпатической активности: микро-нейрография и региональный спиловер нордареналина позволяют подтвердить данное положение [Esler, M. et al., 1991; DiBona, G. et al., 1996; Esler, M. et al., 1998]. Соответственно деактивация симпатической системы почек – эффективный способ отключения ведущего механизма данного заболевания. Долгое время такое избирательное вмешательство было невозможным из-за недоступности региональных симпатических структур. Развитие эндоваскулярных технологий предоставило такую возможность. Избыточная симпатическая стимуляция, ответственная за устойчивое повышение АД, проводится к почкам по симпатическим нервам, идущим вблизи почечных артерий, так что катетер, введенный в просвет почечной артерии, оказывается от них на расстоянии 0,5–1 мм. Это дает возможность локального воздействия на эти нервы с помощью различных физических или химических факторов, позволяю-

щее заблокировать полностью или частично проведение по этим нервам, т.е. отключить вышеописанный универсальный механизм поддержания повышенного АД.

Степень разработанности темы исследования

В 2005–2007 гг. инновационная компания Ardian, (при поддержке крупнейшего производителя мед. техники Medtronic), разработала метод эндоваскулярной радиочастотной (РЧ) аблации периваскулярных симпатических нервов по аналогии с методом эндокардиальной деструкции проводящей системы сердца, много лет успешно используемой при лечении аритмий. В 2007–2011 гг. были проведены клинические испытания первой в мире системы эндоваскулярной РЧ-аблации почечных нервов: специального тонкого катетера 4 F с концевым электродом длиной 1,5 мм и РЧ-генератором малой мощности 8 Вт (система Symplicity), которые оказались в целом успешными [Krum, H. et al., 2009; SymplicityHTN-2 Investigators, 2010]. Метод получил название ренальной денервации и стал использоваться для лечения лекарственно-устойчивой АГ. Однако, в 2014 г. крупномасштабное исследование Symplicity HTN-3 не смогло подтвердить гипотензивную эффективность ренальной денервации [Bhatt, D.L. SYMPLICITYHTN-3 Investigators, 2014].

Причина данной проблемы была установлена в НИИ Кардиологии г. Томск, где возможности интервенционного лечения АГ изучаются с 2010 г. До 2013 г. в отсутствие зарегистрированных систем РДН изучалась возможность использования для вмешательства родительских систем эндокардиальной аблации, являющихся прямыми аналогами ренальных систем. Было обнаружено, что низкая эффективность предложенного метода ренальной денервации обусловлена анатомической неадекватностью техники вмешательства в виде 4–6 точечных воздействий, равномерно распределенных в общем стволе почечной артерии. Такой способ может быть эффективен только, если все почечные нервы одинаково доступны по длине артерии, т.е. плотно прилегают к почечной артерии по всей ее длине, начиная от аорты, равномерно располагаясь по периметру артерии. В то же время согласно хирургическим данным почечное сплетение имеет треугольную форму с широким основанием, обращенным к аорте и вершиной, сходящейся к воротам почки, т.е. большая часть нервов в проксимальной и средней части, проходит на расстоянии от почечной артерии и недоступна для эндоваскулярного воздействия. Таким образом, низкая эффективность равномерного воздействия в стволе обусловлена тем, что его большая часть осуществляется мимо цели. По данным диссертационного исследования С.Е. Пекарского [Пекарский, С.Е., 2015] было показано, что РДН с использованием эндокардиальных электродов, выполняемая в дистальной части почечной артерии (дистальной части ствола и проксимальных отделах сегментарных ветвей), вызывала снижение АД в 2–3 раза больше, чем традиционное равномерное воздействия в общем стволе.

К сожалению, успех данной анатомической оптимизации РДН, разработанной для эндокардиальных электродов, еще не означает автоматически возможность ее использования для современных ренальных электродов. Проблема в том, что ренальные системы (Symplicity Flex, новый Symplicity Spyral, EnligHTN, Vessyx и др.) имеют электроды значительно меньшего размера, которые образуют малую площадь контакта с тканью, что создает более высокую плотность тока, интенсивность нагрева стенки артерии и является более травматичным. При аблации ренальными электродами возникают структурные повреждения стенки артерии (проявляющиеся

локальной деформацией контура стенки на интраоперационных ангиограммах, не реагирующей на ведение спазмолитиков), что практически никогда не происходит при внутриартериальной аблации с использованием эндокардиальных электродов, имеющих большую площадь контакта и генерирующих ток низкой плотности. Сегментарные ветви, как правило, имеют меньший диаметр и толщину стенки по сравнению со стволом артерии, а также склонны к спазмам. Это потенциально несет высокий риск значимого повреждения этих ветвей в результате аблации малыми ренальными электродами. Таким образом, для выполнения дистальной денервации с использованием ренальных электродов требуется разработка оригинальной методики вмешательства с учетом геометрии электродов и, связанной с этим повышенной травматичности воздействия для почечных сосудов. В первую очередь, необходимо изучить по данным ангиографии анатомические особенности дистальной части почечной артерии, варианты ее деления на сегментарные ветви. Эффективная денервация требует полностью кругового характера абляционного повреждения. При этом, во избежание формирования гемодинамически значимых стенозов эндоваскулярные аппликации РЧ-энергии нежелательно выполнять напротив друг друга, а развести по длине сосуда на безопасное расстояние. Таким образом, количество точек воздействия и их расположение будут разными при разном диаметре и длине сосуда. В отличие от ствола почечной артерии, имеющего простую анатомию, сегментарные ветви, характеризуются многообразием анатомических вариантов, что требует их классификации с позиций объема и сложности выполнения РДН. Для различных анатомических вариантов требуется определить оптимальные модели пространственного распределения воздействий и разработать эффективный алгоритм их модификации в зависимости от индивидуальных особенностей (раннее деление на ветви 2-го порядка, выраженная изогнутость ветвей и т.д.).

Кроме того, для успешных воздействий в сегментарных ветвях требуется разработка специальной техники катетеризации почечной артерии. Во-первых, для сегментарных ветвей характерна более выраженная пульсовая экскурсия, что требует механической стабилизации абляционного электрода в просвете сосуда, во-вторых, верификация положения электрода в просвете сегментарной ветви намного сложнее, чем в общем стволе из-за изогнутости ветвей, отклонения их от фронтальной плоскости и наложения изображений друг на друга, что требует формирования более интенсивного изображения за счет введения контраста непосредственно вблизи контакта электрода со стенкой сосуда, в идеале – селективное «тугое» заполнение соответствующей ветви.

Отдельного внимания заслуживает изучение клинической безопасности дистальной РДН. Необходимость верификации положения электрода при каждой аблации требует многократного болюсного введения контраста в дистальную часть артерии. Очевидно, что такое интенсивное введение контраста и при том практически во внутрипочечные артерии увеличивает нефротоксичность вмешательства. Поэтому не менее важной задачей является изучение риска контрастных повреждений почек при дистальной РДН с использованием ренальных систем и разработки мер их профилактики.

Цель работы

Разработать способ селективной рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренальных аблационных устройств.

Задачи

1. По данным рентгенконтрастной ангиографии изучить особенности формирования дистальной части почечной артерии и определить основные анатомические варианты деления артерии на сегментарные ветви с позиций объема и сложности нанесения эндоваскулярных аппликаций радиочастотной энергии при выполнении ренальной денервации.

2. Разработать эффективный протокол рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренальных устройств, включающий оптимальные модели пространственного размещения радиочастотных воздействий для различных анатомических вариантов дистального деления почечных артерий и алгоритм их адаптации к индивидуальным особенностям формирования сегментарных ветвей.

3. Разработать оригинальную технику глубокой катетеризации почечной артерии, обеспечивающую стабилизацию активного электрода в просвете сегментарных ветвей почечной артерии при выполнении аблационного воздействия и возможность формирования высококонтрастного изображения участка сосуда в месте контакта электрода со стенкой сосуда.

4. Оценить эффективность и безопасность оригинального способа рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального аблационного катетера, в том числе по сравнению со стандартным способом ренальной денервации с равномерным воздействием в стволе почечной артерии.

Научная новизна

1. Впервые по данным ангиографии изучены особенности анатомии дистальной части почечной артерии, определены анатомические варианты ее деления на сегментарные ветви с позиций объема и сложности эндоваскулярных вмешательств.

2. Впервые определены оптимальные модели пространственного распределения аблационного воздействия в сегментарных ветвях почечных артерий, обеспечивающие эффективную дистальную денервацию почек.

3. Впервые изучены эффекты денервации сегментарных ветвей почечных артерий на системную гемодинамику и функцию почек.

Практическая значимость

1. Разработана практическая методика выполнения рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий для ренальных устройств.

2. Разработана оригинальная программа рациональной анестезии для процедуры ренальной денервации.

3. Доказана более высокая эффективность рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий по сравнению со стандартным способом денервации почек.

4. Доказана безопасность рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренальных устройств.

Положения, выносимые на защиту

1. Оригинальный способ рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального электрода является более эффективным способом лечения резистентной АГ, чем стандартный метод ренальной денервации с равномерным воздействием в стволе почечной артерии.

2. Изучение анатомических особенностей формирования сегментарных ветвей почечных артерий методом рентгенконтрастной ангиографии позволяет разработать эффективный протокол нанесения эндоваскулярных аблационных воздействий для денервации сегментарных ветвей почечной артерии.

3. Оригинальный способ рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального аблационного катетера не создает повышенного риска контраст-индуцированного поражения почек по сравнению со стандартным методом равномерного воздействия в стволе почечной артерии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных количественных методов исследования, доказательным дизайном диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Внедрение результатов

Разработанные в рамках диссертационного исследования способ денервации сегментарных ветвей почечной артерии программа анестезии для РДН внедрены в качестве новых медицинских технологий: «Модифицированный способ ренальной денервации» в 2015 г. в ФГБУ «НИИ кардиологии», г. Томск и «Методика рационального анестезиологического обеспечения процедур ренальной денервации» в 2016 г. в НИИ кардиологии ТНИМЦ, г. Томск, 2 патента Российской Федерации на изобретения.

Основные положения работы доложены и обсуждены на V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука российской практике» (Барнаул, 2013); XI Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014); Конгрессе Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (Кемерово, 2015); Конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); 23-м, 24-м, 25-м и 26-м съездах Европейского Общества по Артериальной Гипертензии (Милан, 2013; Афины, 2014; Милан, 2015; Париж, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых журналах ВАК Минобрнауки России, рекомендованных для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук. Получено два патента на изобретения.

Личное участие

Личное участие автора заключалось в планировании исследований, анализе литературы, разработке протокола исследований, выполнении РЧ-аблаций почечных

нервов, обработке данных и их анализе, подготовке публикаций и презентации результатов исследования, внедрении в практику результатов диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 листах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 18 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает 100 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общий протокол клинического исследования

На базе НИИ кардиологии г. Томск было выполнено проспективное исследование эффективности и безопасности ренальной денервации почек у пациентов с резистентной АГ. Исследование проводилось по решению ученого совета в полном соответствии с национальными и международными правилами: «Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации», Национальным стандартом РФ «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005, Федеральным законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года). Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии г. Томск. Период набора пациентов в исследование по теме диссертации: январь 2013 – декабрь 2015 гг. Исходную популяцию составили пациенты отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии г. Томск, у которых причиной госпитализации была невозможность контроля АД в условиях первичной и вторичной медицинской помощи. На первом этапе выполнялась верификация неконтролируемой АГ как АД выше целевых уровней на фоне приема трех и более гипотензивных препаратов с помощью стандартизированных офисных измерений АД и его суточного мониторингирования. На втором – проводилось расширенное обследование для исключения вторичных форм АГ, оценивались рациональность, объем и длительность гипотензивной фармакотерапии.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

1. Мужчины и женщины в возрасте 18–80 лет с эссенциальной АГ.
2. Стабильная терапия тремя или более антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик.
3. Офисное систолическое АД (САД) ≥ 160 или диастолическое (ДАД) ≥ 100 мм рт. ст.
4. Письменное информированное согласие на участие в исследовании.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

5. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) (MDRD) < 30 мл/мин/1,73 м².
6. Среднесуточное САД < 135 мм рт. ст. по данным СМАД.
7. Симптоматический характер АГ.
8. Беременность.

9. Анафилактические реакции на рентгенконтрастные препараты.

10. Распространённые заболевания/поражения почечных артерий с вовлечением большей части общего ствола.

11. Другие состояния/заболевания, создающие (по мнению исследователя) высокий риск осложнений вмешательства.

Пациенты, соответствовавшие критериям отбора для данного исследования, приглашались на визит включения, во время которого проводилась процедура получения информированного согласия. Пациенты, давшие письменное информированное согласие, включались в группу активного лечения и им проводилась СДП.

Процедура ренальной денервации

РДН проводилась в рентгеноперационных, оснащённых рентгенохирургическими комплексами «AXIOM ARTIS» (установлен в 2009 г.) и «INNOVA" GE (установлен в 2010 г.). Использовалась система Symplicity: ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм и автоматизированный генератор РЧ-энергии (Medtronic, США). Использовался только феморальный доступ. На первом этапе выполнялась диагностическая ангиография по стандартным методикам. При отсутствии анатомических противопоказаний аблационный катетер вводился в почечную артерию (с использованием ренального проводникового катетера) и позиционировался так, чтобы концевой электрод был прижат к стенке сосуда. Затем подавалось переменное напряжение от генератора на концевой электрод так, что между ним и индифферентным электродом возникал ток с максимальной плотностью в пределах 1–2 мм от поверхности активного электрода. Воздействие осуществлялось в течение 2 мин в режиме контроля температуры с предельным значением 70 °С и максимальной мощностью 8 Вт последовательно в 6–8 точках в зависимости от типа процедуры: стандартной или дистальной.

Период наблюдения

После вмешательства пациенты наблюдались в течение 6 мес. Через 1 мес. проводилось контрольное обследование, включавшее оценку нежелательных явлений, анализ сопутствующей фармакотерапии, стандартное измерение офисного АД, суточное мониторирование АД. Через 6 мес. проводилось контрольное обследование, включавшее оценку нежелательных явлений, анализ сопутствующей фармакотерапии, стандартное измерение офисного АД, суточное мониторирование АД, лабораторная оценка функции почек, УЗ-доплерография почечных артерий.

Обработка и статистический анализ данных

На первом этапе характер распределения и качество данных оценивалось с помощью гистограмм. Переменные, использованные в данном исследовании, относились к 2 типам распределения: нормальное или гауссово для количественных измерений биологических параметров (рост, вес, АД, ЧСС и т.д.) и биномиальное – для долей/процентов. Соответственно типам распределения для описания переменных использовались M – среднее значение и SD – среднеквадратичная ошибка выборки. Для проверки гипотез о межгрупповых различиях в случае нормального распределе-

ния использовался t-критерий (парный для разных временных интервалов и непарный для разных групп), в случае процентов/долей – критерий χ^2 с уровнем статистической значимости 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

По результатам обследования и отбора в соответствии с установленными критериями было включено 54 пациента. На этапе проведения диагностической ангиографии 3 пациента были исключены из исследования: атеросклероз (стеноз или распространенное поражение) – 1 чел., множественные артерии узкого диаметра – 1 чел., диффузный атеросклероз с поражением ствола и сегментарных ветвей – 1 чел. Клиническая характеристика популяции исследования представлена в таблице 3. РДН была выполнена у 51 пациента.

Таблица 3 – Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Количество пациентов	51
Возраст, годы	55,7±8,6
Пол, мужчины	20(39%)
ИБС	21(41%)
Диабет	24(47%)
Офисное САД, мм рт. ст.	169,9 (±23,4)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	95,9(±17,3)
Ср.-сут. САД, мм рт. ст.	163,1 (±21,2)
Ср.-сут. ДАД, мм рт. ст.	90,6 (±17,6)
рСКФ, мл/мин/м ²	78,4(±20,3)
Количество препаратов	4,2±1,0
Лечение диуретиками	96,1%
<i>Примечание.</i> рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD; ср.-сут. АД – среднее значение АД за 24 ч по данным суточного мониторинга	

Средние значения наиболее важных характеристик выполнения процедуры РДН представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лучевая и контрастная нагрузка

Показатель	Продолжительность, мин	Доза контраста	Доза облучения, мЗв
М±SD	77,8±25,4	146,3±45,6	3,1±2,4

У 7(14,5%) пациентов была выполнена коронарная ангиография, что привело к небольшому завышению данных показателей.

Метод селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренальных электродов

Требования к пространственному размещению абляционных воздействий, при использовании ренальных электродов

Эндоваскулярные РЧ-воздействия с целью деструкции симпатических нервов, расположенных снаружи артерии, вызывают трансмуральные повреждения ее медиального слоя и, таким образом, сквозные повреждения механического каркаса артерии в местах воздействия (рисунок 1).

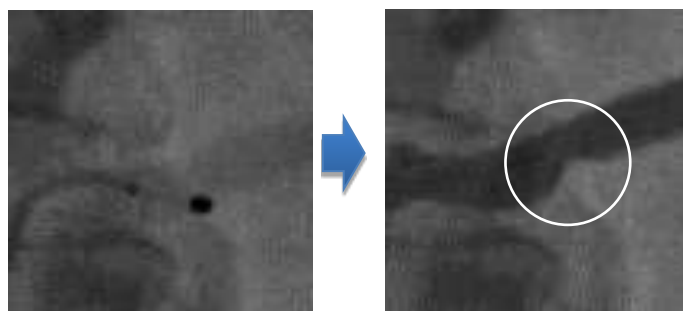


Рисунок 1 – Деформация стенки артерии в результате абляции ренальным электродом, размер повреждения(основание деформации), исходя из расстояния 5 мм между концевым электродом и специальной контрастной меткой, составляет 3–4 мм

Одна такая деформация не приведет к существенным нарушениям формы и механических свойств артерии. Однако в случае серии сливающихся повреждений возможно развитие распространенных деформаций с потерей формы и механических свойств артерии, ведущих к стенозированию и нарушению кровотока. Следовательно, чтобы сохранить механическую структуру и свойства почечной артерии РЧ-воздействия должны выполняться на существенном расстоянии друг от друга, превышающем размер одиночного абляционного повреждения и обеспечивающим сохранение участка неповрежденного каркаса ткани (рекомендуется 5 мм при использовании катетера Symplicity)

Простейшая модель пространственного размещения абляционных воздействий в артерии с учетом требования безопасного интервала – «дискретная спираль»

Для того чтобы вмешательство было эффективно, оно должно быть полностью круговым, т.е. покрывать весь периметр/окружность сосуда. Вышеописанное требование выполнять воздействие дискретно с интервалом в 5 мм не позволяет расположить воздействия в виде непрерывного кольца. Наиболее простым решением в этом случае будет развести последовательные воздействия на разные сектора окружности по длине, т.е. растянуть кольцо в спираль по длине артерии. При расположении достаточного количества воздействий в спиральном порядке с интервалом в 5 мм по оси артерии их поперечные проекции на окружность артерии будут сливаться в непрерывное кольцо и таким образом вмешательство будет полностью круговым. Именно такая модель распределения воздействий – «дискретная спираль» – была разработана и использована в исследованиях Symplicity. Соответствующая техника вмешательства представляла собой введение концевого электрода в дистальную часть ствола, и затем пошаговое выполнение абляций с ротацией на 45 градусов и

смещением катетера на 5 мм между последовательными воздействиями. Использование такой модели было обусловлено тем, что ствол почечной артерии практически всегда представляет собой простой цилиндр длиной 2–5 см, иногда в той или иной степени изогнутый в средней части и вышеописанная модель «дискретной спирали» эффективна для обеспечения полностью кругового повреждения практически во всех случаях, за исключением короткой длины ствола, не позволяющей разместить нужное количество секторальных воздействий.

В отличие от ствола почечной артерии анатомия сегментарных ветвей отличается большей сложностью и вариабельностью (по количеству, длине и диаметру сосудов, которые часто имеют выраженную изогнутость и разный диаметр по ходу сосуда), и оптимальные модели пространственного размещения воздействий будут существенно отличаться при разных анатомических вариантах.

Анатомические варианты деления почечной артерии на сегментарные ветви по данным ангиографии

По результатам изучения ангиографических изображений в ходе данной работы все многообразие сегментарных почечных артерий было разделено на несколько основных анатомических вариантов с позиций объема и сложности РДН:

типичная бифуркация с неравным диаметром ветвей – 53,6%

бифуркация с равным диаметром ветвей 4 мм и более – 17,9%

бифуркация с равным диаметром ветвей менее 4 мм – 8,9%

аномальные варианты (трифуркации, раннее деление на ветви 2-го порядка и т.д.) – 19,6%

Принципы построения оптимальных моделей пространственного расположения воздействий в сегментарных артериях с учетом их длины и диаметра

1. Расположения воздействий в сегментарных ветвях диаметром 4 мм и более

Для данных условий нами была разработана оригинальная укороченная модель равномерного кругового воздействия. Спиральное расположение воздействий – не самый оптимальный способ использования длины артерии. Требуемое для выполнения кругового вмешательства расстояние по оси артерии может быть уменьшено, если точки воздействия располагаются попарно на противоположных сторонах, в условно «шахматном» порядке. При этом расстояние между точками на противоположных сторонах будет не меньше, чем гипотенуза прямоугольного треугольника, катеты которого – диаметр артерии и расстояние между точками по длине артерии. При диаметре 4 мм и расстоянии между точками по оси артерии 3 мм фактическое расстояние между точками на противоположных сторонах артерии будет не меньше, чем $\sqrt{4^2 + 3^2} = 5$, т.е. аблации на противоположных стенках артерии могут выполняться на расстоянии не 5, а 3 мм. Если, например, выполнить аблации по следующей схеме: верхняя-нижняя-передняя-задняя, то между 1-й и 2-й, 3-й и 4-й точками можно использовать расстояние по оси в 3 мм, а между 2-й и 3-й точками – традиционное 5 мм. Соответствующие фактические расстояния между точками будут не менее 5 мм, а общее расстояние по оси – $3+5+3=11$ мм.

2. Расположения воздействий в узких сегментарных ветвях 2,5–4 мм

Исходя из рентгенографической оценки размеров зоны аблационного повреждения в 3–4 мм, два таких повреждения на противоположных стенках в сумме

предположительно будут занимать более 50% окружности артерии диаметром менее 4 мм (длина окружности менее 12,6 мм). При этом в узких артериях действует дополнительный фактор – инвагинация коагулированной стенки в просвет артерии, развивающаяся в ходе аблации, вызывает значительное уменьшение кровотока, в результате снижается его охлаждающий эффект. Это ведет к пропорциональному повышению температуры аблации и увеличению площади и объема повреждения так, что 2 аблации на противоположных стенках артерии становятся достаточными для покрытия 100% окружности и способны обеспечить полностью круговое воздействие.

Оптимальные модели пространственного размещения абляционных воздействий в сегментарных ветвях почечной артерии при разных анатомических вариантах

Наиболее частым вариантом деления почечной артерии является бифуркация – на 2 сегментарные ветви. В свою очередь, для бифуркации наиболее частым подвариантом является неравномерное деление, когда одна ветвь имеет диаметр практически равный диаметру общего ствола артерии и выглядит как его продолжение, а другая имеет меньший диаметр и отходит под углом близким к 90 (рисунок 2). В этом случае оптимальная модель пространственного расположения воздействий следующая. В большей ветви – 4 воздействия: верхняя-нижняя-передняя-задняя стенки с расстоянием по оси 3–5–3 мм соответственно. В меньшей ветви – 2 воздействия: верхняя-нижняя стенки.

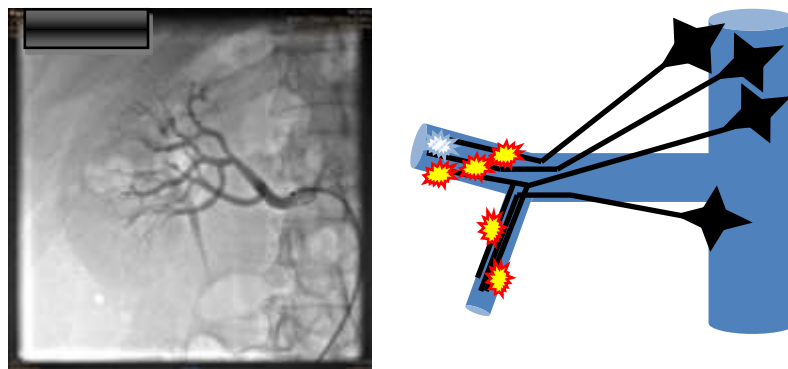


Рисунок 2 – Вариант типичной бифуркации почечной артерии (слева) и соответствующая пространственная модель дистальной РДН (справа)

Случаи истинной бифуркации на 2 равные ветви могут быть разделены на 2 подтипа: а) с ветвями по 4 и более мм; б) с ветвями менее 4 мм. В первом случае необходимо выполнить как в первом варианте по 4 воздействия в каждой ветви для полностью кругового покрытия. Во-втором – оптимальная схема аблации будет включать 4 воздействия: по 2 – в каждой ветви на противоположных стенках (рисунки 3, 4).

В случае трифуркации сегментарные ветви практически всегда имеют размер менее 4 мм и количество аблаций будет по 2 в каждой артерии – всего 6 (рисунок 5).



Рисунок 3 – Истинная бифуркация почечной артерии на равные ветви с диаметром: *а* – 4 мм и более; *б* – менее 4 мм

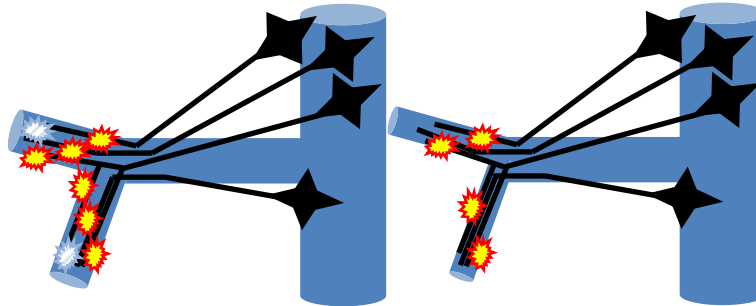


Рисунок 4 – Пространственная модель дистальной РДН в случае истинной бифуркации на 2 ветви с диаметром 4 мм и более (*слева*); и менее 4 мм (*справа*)

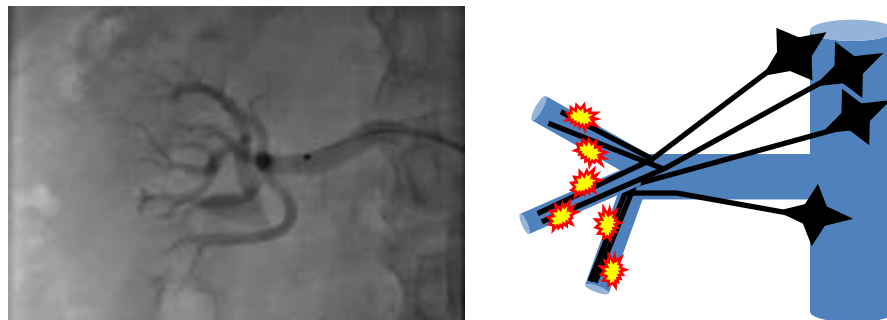


Рисунок 5 – Вариант трифуркации почечной артерии(*слева*), и соответствующая пространственная модель дистальной РДН (*справа*)

Во всех случаях абляции узкой ветви с помощью только 2 воздействий целесообразно сделать по крайней мере еще 2 воздействия в дистальной части ствола для гарантии полноты вмешательства, а также если абляция какой-либо из ветвей не выполнялась

Для остальных случаев, когда формирование сегментарных ветвей почечной артерии является более сложным и не следует вышеуказанным анатомическим типам, мы предлагаем следующий алгоритм пространственного распределения воздействия. При раннем делении сегментарных ветвей на ветви 2-го порядка, целесообразно выполнять воздействия в последних, поскольку они, как правило, менее 4 мм и требуют не более двух воздействий в каждой ветви, что позволяет обеспечить полностью круговое воздействие, тогда как в короткой сегментарной ветви 1-го порядка диаметром 4 мм и более это не представляется возможным (рисунок 6).

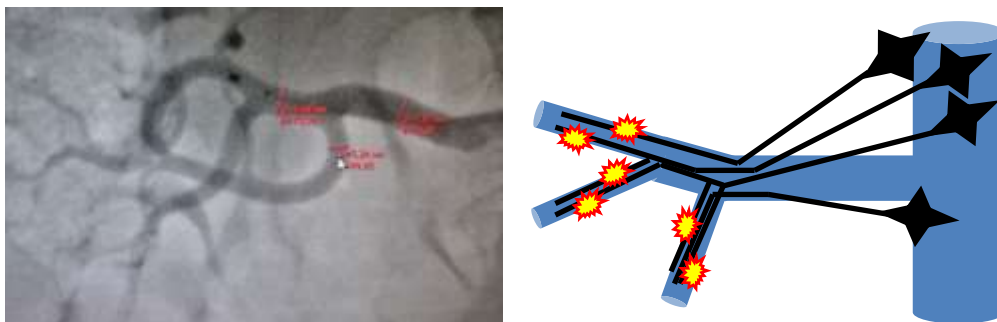


Рисунок 6 – Раннее деление сегментарной ветви (слева) и соответствующая схема дистальной РДН (справа)

При выраженных изгибах ветвей целесообразно следовать данной анатомии. Например, при выраженном изгибе ветви назад (характерно для левой почечной артерии) при введении электрода он упирается в переднюю стенку без сгибания концевой электрода и удобнее выполнить абляцию передней стенки и затем более проксимально – задней стенки с максимальным сгибанием концевой части катетера. Аналогично при изгибах во фронтальной плоскости в качестве первой абляции выбрать точку, куда катетер упирается естественным образом.

При разном диаметре ветви по ходу сосуда целесообразно выполнить абляции в более узкой части.

Методика катетеризации почечной артерии для денервации сегментарных ветвей

Дистальный характер вмешательства требует изменения методики катетеризации почечной артерии. В отличие от вмешательств в стволе почечной артерии, при денервации сегментарных ветвей проводниковый катетер целесообразно проводить более дистально, в т.ч. и в сегментарные ветви, что имеет ряд преимуществ. Первое – более устойчивое положение электрода, что особенно важно при абляции передней/задней стенок сосуда, когда наблюдается значительное скольжение электрода при пульсации артерии. При глубокой интубации артерии проводниковый катетер ограничивает пульсовое движение электрода внутри сосуда. Другим преимуществом является возможность получения более детального и четкого изображения за счет введения контраста непосредственно вблизи контакта электрода со стенкой сосуда.

Программа рациональной анестезии для ренальной денервации

В отличие от большинства эндоваскулярных вмешательств РДН сопровождается выраженной болью в сочетании с вегетативными рефлексам, что требует эффективного анестезиологического пособия. Сегодня отсутствуют какие-либо специальные программы анестезиологического обеспечения эндоваскулярных вмешательств. Применение для РДН протоколов анестезии, разработанных для хирургических операций является очевидно избыточным и нерациональным. В рамках данного исследования была разработана оригинальная программа рациональной анестезии для РДН. Мы использовали малые дозы опиоида (фентанил 0,015 мкг/кг/мин) и α_2 – агонист нефопам (однократный болюс 20 мг в/м за 30 мин до вмешательства). Нефопам подавляет передачу болевых импульсов в коре головного мозга на уровне пре-/постсинаптических α_2 – рецепторов и его использование позволяет уменьшить дозу опиоида, а, соответственно, побочные эффекты анестезии. Для подавления эмоционального компонента боли использовалась непрерывная инфузия пропофола в дозе

1–3 мг/кг/ч. При сравнении с традиционной анестезией в рамках данного исследования программа рациональной анестезии обеспечивала аналогичную анальгезию, но сопровождалась значительно меньшим количеством осложнений, связанных с побочными эффектами опиоидов.

Методика нефропротекции при проведении селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренального катетера

Введение значительного объема контраста в конечную часть почечной артерии при проведении дистальной РДН, потенциально увеличивает нефротоксичность данного вмешательства. Мы разработали методику комплексной нефропротекции для данной процедуры в виде комбинации гидратации и снижения дозы контрастного вещества. Гидратация проводилась с помощью внутривенной инфузии сбалансированного полиионного кристаллоидного препарата «Стерофундин» в дозе 6–8 мл/кг/ч. Снижение дозы РКС обеспечивалось разведением физ. раствором в пропорции 1:2 при сохранении качества изображения достаточного для оценки аорты и почечных артерий (рисунок 7).

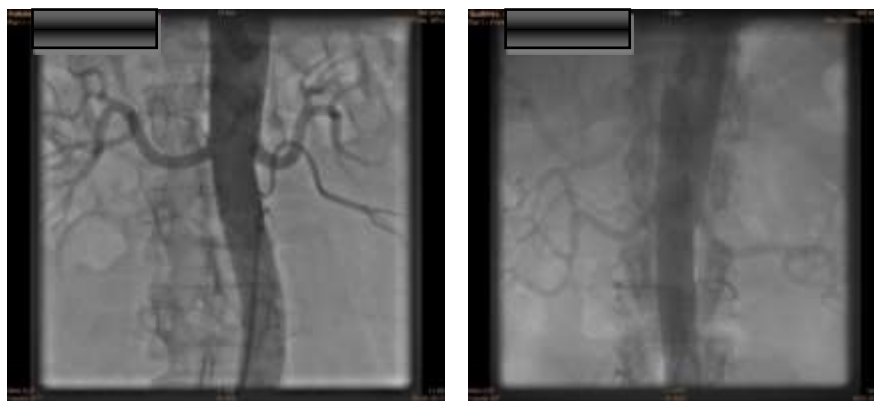


Рисунок 7 – Контраст 100% (слева), контраст в разведении 1:2 (справа)

Клиническая верификация гипотезы более высокой эффективности денервации сегментарных артерий по сравнению с существующей техникой вмешательства

Было выполнено сравнительное рандомизированное контролируемое исследование (рисунок 8). Все пациенты, включенные в исследование (критерии отбора описаны в главе 2), были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу стандартного и дистального вмешательства. Рандомизация проводилась в рентгенооперационной, и оставалась неизвестной для пациентов и врачей, оценивавших исходы вмешательства (двойной слепой дизайн исследования). Первичной конечной точкой исследования была разница в снижении среднесуточного САД через 6 мес. Вторичными конечными точками были различия между группами в снижении других показателей СМАД, офисного АД, частоте осложнений, изменении скоростей кровотока в почечных артериях, удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина сыворотки и рСКФ через 6 мес. после вмешательства.

Селективная денервация сегментарных ветвей почечной артерии была выполнена у 25 пациентов, 26 пациентов были прооперированы по стандартной методике. Исходно группы существенно не отличались, за исключением того, что в группе стандартной РДН была тенденция к более высоким значениям среднесуточного

САД. Также в этой группе был относительно выше сывороточный креатинин и, соответственно, ниже рСКФ, тем не менее оба показателя оставались в пределах нормы (таблица 5).

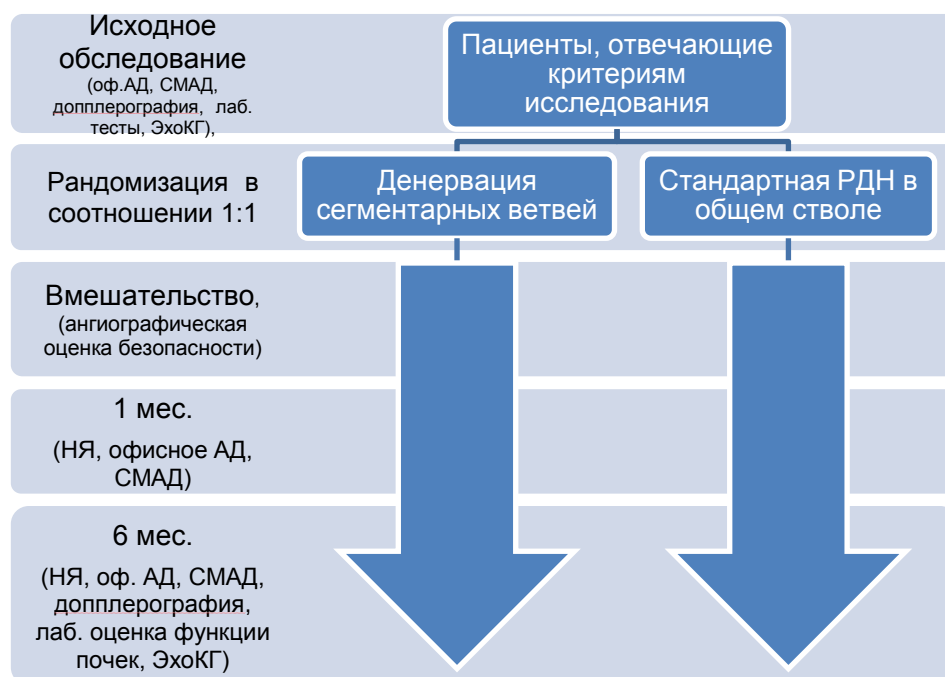


Рисунок 8 – Дизайн исследования

Таблица 5 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Метод РДН	Денервация сегм. ветвей	Стандартный	p
Количество пациентов	25	26	NS
Возраст, годы	54,3±8,2	56,7±9,1	NS
Пол, мужчины	10 (40%)	10 (39%)	NS
ИБС	10 (42%)	11 (42%)	NS
Диабет	11 (46%)	13 (50%)	NS
Офисное САД, мм рт. ст.	170,8 (±23,4)	169,0 (±23,9)	NS
Офисное ДАД, мм рт. ст.	98,9 (±17,9)	95,2 (±19,3)	NS
Ср.-сут. САД, мм рт. ст.	169,8 (±24,7)	157,8 (±15,5)	NS
Ср.-сут. ДАД, мм рт. ст.	94,9 (±17,4)	87,2 (±17,4)	NS
Уд. плотность мочи, г/Л	1021,3 (±5,4)	1020,2 (±5,4)	NS
24-ч протеинурия, г/Л	0,13 (±0,2)	0,16 (±0,3)	NS
Креатинин, мкмоль/Л	78,4 (±25,1)	90,0 (±20,9)	0,01
рСКФ, мл/мин/м ²	85,7 (±23,2)	70,6 (±13,3)	0,001
Количество препаратов	4,0±1,1	4,2±0,9	NS
Лечение диуретиками	96,0%	100%	NS
<i>Примечание.</i> рСКФ рассчитана по формуле MDRD, 24-ч-АД – среднее значение АД за 24 ч по данным мониторингирования; P – уровень значимости; NS – незначимо			

Оценка безопасности

Технический успех вмешательства составил 100%. Было зарегистрировано единственное периоперационное осложнение – псевдоаневризма бедренной артерии, не связанная с РЧ-воздействием в почечных артериях. Выполнение аблаций в сег-

ментарных ветвях почечной артерии не сопровождалось значимыми повреждениями.

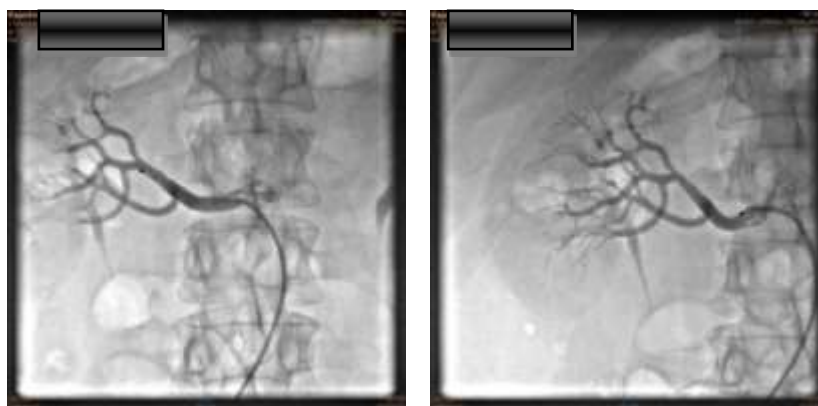


Рисунок 9 – Аблации в сегментарных ветвях почечной артерии.

Слева – позиция электрода во время аблации, справа – контрольный снимок после воздействия: контуры артерии в месте контакта с электродом без изменений

Через 6 мес. наблюдения были обследованы 44 пациента (23 из группы денервации сегментарных артерий, 21 из группы стандартного вмешательства). Новых нежелательных событий, связанных с вмешательством (т.е. отдаленных осложнений), не было выявлено ни в одной из групп.

Ультразвуковое исследование не выявило значимых нарушений функции почечных артерии, в том числе сегментарных ветвей через 6 мес. после РДН (таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Изменение резистивного индекса почечного кровотока через 6 мес. после денервации сегментарных ветвей почечной артерии с помощью ренального катетера

Показатель		Стволпр.ПА	Стволлев. ПА	Сегм.ветви справа	Сегм. ветви слева
Исход	M±SD	0,68±0,06	0,72±0,22	0,63±0,07	0,61±0,07
6 мес.	M±SD	0,67±0,06	0,67±0,06	0,61±0,08	0,61±0,07

Таблица 7 – Изменение резистивного индекса почечного кровотока через 6 мес. после стандартной ренальной денервации

Показатель		Стволпр. ПА	Стволлев. ПА	Сегм. ветви справа	Сегм. ветви слева
Исход	M±SD	0,68±0,07	0,71±0,08	0,65±0,10	0,66±0,09
6 мес.	M±SD	0,69±0,08	0,68±0,08	0,63±0,08	0,61±0,09

Оценка эффективности

Среднесуточное АД снизилось значительно в группе денервации сегментарных ветвей почечной артерии и умеренно – в группе стандартной РДН (таблица 8). По абсолютному значению снижение среднесуточного САД в группе дистальной денервации более, чем в 2 раза превосходило, аналогичный показатель в группе стандартной РДН. Офисное АД также снизилось больше в группе дистальной РДН, однако эти различия не были статистически значимыми.

Таблица 8 – Снижение АД через 6 мес. после вмешательства, мм рт. ст.

АД	Сегментарная РДН	Стандартная РДН	Р
	М(±SD)	М(±SD)	
Среднесуточное САД	–22,8(±20,5)	–9,2(±18,4)*	0,032
Среднесуточное ДАД	–12,2(±12,6)	–5,5(±8,9)	0,061
Офисное САД	–26,6(±28,4)	–21,4(±23,2)	0,515
Офисное ДАД	–14,2(±16,2)	–12,1(±11,5)	0,622
М – среднее значение; SD – стандартное отклонение, * – $p < 0,05$			

Значительная разница в снижении АД между денервацией сегментарных ветвей и стандартной РДН наблюдалась как днем, так и ночью (таблица 9).

Таблица 9 – Снижение дневного и ночного АД через 6 мес. после РДН, мм рт. ст.

АД	Сегментарная РДН	Стандартная РДН	Р
	М(±SD)	М(±SD)	
Среднедневное САД	–23,0(±21,3)	–10,7(±19,1)	0,053
Среднедневное ДАД	–12,2(±14,0)	–6,2(±9,8)	0,011
Среднenoчное САД	–19,7(±20,0)	–8,0(±21,2)	0,067
Среднenoчное ДАД	–8,8(±12,5)	–4,2(±12,1)	0,226

ЧСС существенно не изменилась ни в одной из групп (таблица 10).

Таблица 10 – Снижение ЧСС после 6 мес. вмешательства

ЧСС	Сегментарная РДН	Стандартная РДН
	М(±SD)	М(±SD)
Офисная	–1,4(±12,9)	–5,1(±10,3)
Среднесуточная	–3,7(±10,2)	–5,3(±8,3)
Среднедневная	–4,0(±11,2)	–5,5(±9,0)
Среднenoчная	–2,1(±9,5)	–4,8(±8,0)

Влияние изменений сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии на результаты сравнения двух методов РДН

Несмотря на рекомендации строго придерживаться подобранной до вмешательства гипотензивной фармакотерапии, у 85% пациентов в группе дистальной денервации и у 70% пациентов в группе традиционного вмешательства эта терапия была изменена в ходе исследования. Для оценки возможного влияния этих изменений на результаты исследования был выполнен сравнительный анализ количества принимаемых антигипертензивных препаратов. Исходно пациенты в группе дистальной РДН получали несколько меньше антигипертензивных препаратов, чем в группе традиционного вмешательства: $4,0 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 0,9$; различия не были статистически значимы. Через 6 мес. среднее количество принимаемых препаратов осталось неизменным в группе дистальной РДН ($4,0 \pm 1,1$) и увеличилось, хотя и не значимо, до $4,3 \pm 0,8$ в группе традиционного вмешательства. Таким образом, более выраженное снижение АД после дистальной РДН происходило на фоне уменьшения сопутствующей фармакотерапии.

Оценка риска поражения почек при эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренального катетера

В группе дистальной денервации не было выявлено случаев постоперационной контрастной нефропатии или других клинических поражений почек. Также не было обнаружено клинически значимых изменений показателей функции почек (таблица 11). Стандартная РДН была ожидаемо безопасна (таблица 12).

Таблица 11 – Изменение значений уд. веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и рСКФ в группе дистального вмешательства с использованием ренальных электродов

Показатель		Уд. весмочи	24 ч протеинурия	Креатинин	рСКФ
Исход	M±SD	1020,2±5,4	0,13±0,20	78,4±25,1	85,7±23,2
6 мес.	M±SD	1019,5±6,5	0,20±0,27	84,3±21,2	80,2±17,7

Таблица 12 – Изменение значений удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и рСКФ в группе стандартного вмешательства

Показатель		Уд. весмочи	Протеинурия 24 ч	Креатинин	рСКФ
Исход	M±SD	1021,3±5,4	0,16±0,30	90,0±20,9	70,6±13,3
6 мес.	M±SD	1019,1±6,4	0,26±0,50	91,2±25,4	67,5±14,3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого представления в 2009 г. и вплоть до 2014 г. развитие РДН представляло собой удивительно успешный пример трансляции патофизиологических знаний механизмов развития гипертонии в семейство суперсовременных высокотехнологических методов лечения, обещавших скорую победу над одним из самых социально значимых заболеваний – АГ. В серии небольших испытаний было показано, что РДН является достаточно безопасным вмешательством, которое способно снижать АД у пациентов с медикаментозно резистентной АГ. Однако в 2014 г. первое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование, Symplicity HTN-3, не смогло подтвердить эффективность данного вмешательства. Полная неожиданность таких результатов и отсутствие каких-либо внятных объяснений повлекло за собой существенное разочарование в данном подходе в целом. При этом, истинная причина неудачи РДН была очевидна с самого начала. Непосредственно вмешательство выполнялось в виде серии воздействий равномерно распределенных в стволе почечной артерии. Такая техника эффективна, только если почечное нервное сплетение плотно и равномерно окружает почечную артерию на всем протяжении, так что абляция одинаково эффективна в любой точке ствола почечной артерии. Однако уже с 20-х годов прошлого века известно, что почечное сплетение имеет треугольную форму с широким основанием у аорты и вершиной, сходящейся к воротам почки, что означает неодинаковую доступность нервов по длине артерии. В проксимальной части нервные волокна идут на расстоянии от артерии и по большей части вообще недоступны для воздействия из просвета артерии. По мере приближения к почке волокна сходятся к артерии и становятся максимально доступными в дистальной части ствола и сегментарных артериях. Таким образом,

в проксимальной части артерии транс-сосудистые воздействия не достигают цели, а наиболее эффективным является вмешательство в дистальной части артерии. В 2010–2013 гг. в НИИ кардиологии г. Томска разрабатывался метод РДН с использованием родительских эндокардиальных систем. В рамках этой работы было продемонстрировано, что воздействия в дистальной части артерии более эффективны, чем стандартная методика, и был разработан метод дистальной денервации. В дальнейшем, когда стали доступны ренальные системы, возникла проблема модификации метода дистальной РДН с учетом существенных различий в геометрии эндокардиальных и ренальных электродов. В данной работе было предложено и испытано несколько решений по оптимизации методики РДН для ренальных систем. В-первых, была предложена еще большая «дистализация» воздействия в сегментарные артерии, во-вторых, предложена щадящая методика воздействия в узких ветвях менее 4 мм: 2 воздействия на противоположных стенках.

В ходе проведения данной работы был выполнен большой объем ангиографических исследований почечных артерий, включавший стандартную диагностическую ангиографию почечных артерий, а также специфически для данной работы дополнительный большой массив изображений дистальной части почечной артерии в ходе верификации положений электрода во время процедуры (по 6–12 на каждую артерию). Такой уникальный объем высококонтрастных изображений позволил детально изучить дистальную анатомию почечной артерии и определить анатомические варианты деления ствола артерии на сегментарные ветви с позиций объема и сложности РДН: типичная бифуркация, равномерная бифуркация с ветвями менее 4 мм, равномерная бифуркация с ветвями 4 мм и более, трифуркация и другие аномальные варианты. Для каждого варианта была рассчитана оптимальная модель пространственного размещения точек воздействия в сегментарных артериях. Для случаев аномального деления, не относящихся ни к одному из определенных вариантов, предложен алгоритм индивидуального определения оптимальной модели пространственного размещения воздействий в сегментарных ветвях почечной артерии с учетом их особенностей. Таким образом, был разработан эффективный протокол рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии, учитывающий вариабельность их формирования.

Клинические испытания модифицированной методики дистальной РДН для ренальных устройств продемонстрировали ее безопасность – вмешательства по данной методике в сегментарных ветвях почечной артерии, имеющих более узкий диаметр и склонность к спазмированию, не вызывали разрывов, перфораций или гемодинамически значимых деформаций (>50%). Также не было выявлено случаев клинически значимого повреждения почек во время процедуры или стойкого снижения почечной функции после ее проведения. Таким образом, несмотря на существенное смещение воздействия в область ворот почки, что теоретически увеличивает риск сосудистых и паренхиматозных повреждений в результате вмешательства, данная процедура оказалась безопасна и не сопровождалась увеличением риска осложнений. Безусловно, данный результат во многом был обеспечен щадящей методикой аблации тонких ветвей почечной артерии. Кроме непосредственно методики дистального аблационного воздействия, в рамках данной работы предложена и успешно испытана оригинальная методика глубокой катетеризации почечной артерии, обеспечивающая эффективный контакт и стабилизацию положения электрода в дистальной части почечной артерии, необходимые для успешного аблационного воз-

действия. По результатам наших испытаний манипуляции проводниковым катетером в дистальной части почечной артерии не сопровождаются клинически значимыми повреждениями артериальной стенки. Использование аблационного электрода в качестве проводника при катетеризации почечной артерии позволяет уменьшить время манипуляций, соответственно, дозу облучения и контраста, что снижает риск осложнений.

Гипотензивная эффективность денервации сегментарных ветвей почечной артерии в полном соответствии с гипотезой исследования оказалась значительно выше, чем традиционного способа равномерного вмешательства. По абсолютной величине полученный эффект соответствует суммарному эффекту 2-х и более гипотензивных препаратов у пациентов с контролируемой АГ. Устойчивое снижение АД на -20/-10 мм рт. ст. потенциально означает практически 2-х кратное снижение риска осложнений.

Отдельного внимания заслуживает анестезиологическое обеспечение данного вмешательства. В отличие от большинства эндоваскулярных процедур РДН сопровождается сильной висцеральной болью, и выраженными вегетативными рефлексам с развитием значительных колебаний АД, ЧСС, что делает ее проведение невозможным без эффективной анестезии. Какие-либо стандарты анестезиологического обеспечения процедуры РДН сегодня отсутствуют. Как правило, используется программа анестезии, разработанная для краткосрочных или амбулаторных хирургических операций, которая, по нашему мнению, является избыточной для РДН, и сопровождается неоправданно высоким риском осложнений, в первую очередь, от использования опиоидов. В рамках данной работы была разработана оригинальная методика рациональной анестезии для РДН, в которой доза опиоидов была уменьшена за счет использования нефопама. По результатам испытаний данный подход в сравнении со стандартной анестезией для малых хирургических вмешательствах ожидаемо сопровождался меньшей частотой осложнений при одинаково эффективном уровне обезболивания. Таким образом, результатом данной работы стала первая в мире оригинальная программа рациональной анестезии для РДН и других болезненных эндоваскулярных процедур.

ВЫВОДЫ

1. Способ рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий является эффективным методом ренальной денервации, который по степени снижения среднесуточного АД более чем в два раза превосходит стандартный способ денервации в стволе почечной артерии.

2. Способ рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренальных электродов является безопасным и не сопровождается повышенным риском осложнений в сравнении со стандартным способом денервации в стволе почечной артерии

3. Рентгенэндоваскулярная денервация сегментарных ветвей почечных артерий требует глубокого введения проводникового катетера в дистальную часть почечной артерии для обеспечения стабильного положения и плотного контакта электрода с артериальной стенкой в условиях значительной пульсовой экскурсии.

4. Аблационный катетер имеет управляемую конечную часть и вследствие этого может быть использован вместо проводника при катетеризации почечной арте-

рии, что уменьшает время процедуры, дозу облучения и дозу вводимого контрастного препарата.

5. Воздействие в сегментарных ветвях почечной артерии и дистальное введение контраста не увеличивает риск контраст-индуцированной нефропатии по сравнению со стандартной ренальной денервацией в общем стволе почечной артерии.

6. Разведение рентгеноконтрастных препаратов 1:2 обеспечивает удовлетворительный уровень визуализации при селективной рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренальных электродов.

7. Использование нефопама для интраоперационного обезболивания позволяет уменьшить риск осложнений внутривенной анестезии.

8. Классификация многообразия формирования сегментарных ветвей почечных артерий по данным рентгеноконтрастной ангиографии на простые анатомические варианты позволяет разработать эффективный протокол денервации сегментарных ветвей почечной артерии в виде серии пространственных моделей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии показаний для ренальной денервации у пациентов с АГ ее рекомендуется проводить способом рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий у всех пациентов с диаметром таких ветвей более 2,5 мм вследствие значительно большей эффективности дистального вмешательства.

2. При проведении рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий рекомендуется глубокое введение проводникового катетера для обеспечения устойчивого положения электрода и его плотного контакта со стенкой артерии.

3. При проведении рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий рекомендуется разведение рентгеноконтрастных препаратов 1:2, что обеспечивает удовлетворительный уровень визуализации и не увеличивает риск контраст-индуцированной нефропатии.

4. Для интраоперационного обезболивания при проведении ренальной денервации и других эндоваскулярных процедур, сопровождающихся интенсивным болевым синдромом, рекомендуется использование нефопама, что позволяет снизить дозу опиоидных анальгетиков и риск, связанных с ними осложнений анестезии.

5. Перед выполнением рентгенэндоваскулярной денервации почечных артерий необходимо выполнение прямой контрастной ангиографии с детальной оценкой анатомических вариантов формирования сегментных ветвей почечной артерии.

6. При диаметре сегментарной почечной артерии менее 4 мм можно наносить по 2 точечных аблационных воздействия в самой ветви: на верхней и нижней стенках и 2 дополнительных воздействия в конечной части ствола.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Pekarskiy, S; Baev, A; Mordovin, V; Semke, G; Ripp, T; Falkovskaya, A; Sitkova, E; Lichikaki, V; Popov, S. "Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension". Journal of Hypertension. 35(2):369-375, February 2017.

2. Зюбанова, И.В. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной

гипертензией / И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.М. Гусакова, А.Е. Баев // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – № 2. – С. 18–22.

3. Личикаки, В.А. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка / В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская, А.Е. Баев, Т.Р. Рябова, Г.В. Семке, И.В. Зюбанова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – № 2. – С. 15–18.

4. Фальковская А.Ю. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, Е.С. Кравченко, И.В. Зюбанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – № 5. – С. 83–90.

5. Ripp, T.M. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension / T.M.Ripp, V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy, T.R.Ryabova, M.V. Zlobina, A.E.Baev, Y. Anfinogenova, S.V. Popov // Current Hypertension Reports. – 2015 Dec;17(12):90. doi: 10.1007/s11906-015-0603-8.

6. Пекарский, С.Е. Симпатическая денервация почек: устранение эффекта «Белого халата» / С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, Г.В. Семке, Е.С. Ситкова, В.А. Личикаки, А.Л. Крылов, С.В. Попов // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 101–106.

7. Фальковская, А.Ю. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.Л. Крылов // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 107–112.

8. Рипп, Т.М. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода / Т.М. Рипп, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Т.Р. Рябова, М.В. Злобина, А.Л. Крылов, В.А. Личикаки, С.В. Попов, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 139–147.

9. Афанасьева, Н.Л. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / Н.Л. Афанасьева, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, С.И. Винтизенко, П.И. Лукьяненко, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 256–262.

10. Пекарский, С.Е. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности / С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, В.И. Варваренко, С.И. Винтизенко, А.Л. Крылов, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, С.В. Попов // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 429–434.

11. Личикаки, В.А. Динамика суточных профилей артериального давления под влиянием симпатической денервации почечных артерий / В.А. Личикаки, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, А.Е. Баев, А.Л. Крылов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 57–59.

Патенты

12. Пат. 2554212 Российской Федерации, МПК: А61В 5/055 (2006.01), А61К 49/06 (2006.01), А61N 1/06 (2006.01) / Способ оценки эффективности радиочастотной абляции почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / О.В. Мочула, Е.С.Ситкова, В.Ф. Мордовин, А.Е.Баев, Т.М. Рипп, В.Ю. Усов, С.Е. Пекарский, заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". № 2014125672/14, заявл. 24.06.2014; опубл. 27.06.2015, Бюл. № 18. – 1-11 с.

13. Пат. 2563449 Российской Федерации, МПК: А61В 5/02 (2006.01)/ Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий / Т.М. Рипп, С.А. Афанасьев, В.Ф. Мордовин, Т.Ю.Реброва, С.Е. Пекарский, А.Е.Баев, Г.В.Семке, Е.В.Цымбалюк, Е.С.Ситкова, С.В.Попов заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". № 2014151548/14,, заявл. 18.12.2014; опубл. 20.09.2015, Бюл. № 26. – 1-8 с.

Список сокращений

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АК	антагонисты кальция
БРА	блокатор рецепторов к ангиотензину
ДАД	диастолическое АД
ОЦЖ	объем циркулирующей жидкости
РДН	ренальная денервация
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
РЧ	радиочастотный
РЭВДН	рентген-ЭВДН
САД	систолическое АД
СДП	симпатическая денервация почек
СМАД	суточное мониторирование АД
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭВДН	эндоваскулярная денервация

Научное издание

Баев Андрей Евгеньевич

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
МЕТОДОМ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
СЕГМЕНТАРНЫХ ВЕТВЕЙ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ»**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Тираж 100 экз. Заказ .
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.