

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

*На правах рукописи*

**Баев Андрей Евгеньевич**

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – кардиология

Научные руководители:  
доктор медицинских наук  
А.Л. Крылов;  
доктор медицинских наук,  
профессор В.Ф. Мордовин

Томск 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ОГЛАВЛЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                           | <b>2</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                                                              | <b>5</b>  |
| <b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                                                              | <b>19</b> |
| 1.1 НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ МЕТОДОВ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО<br>лечения АГ .....                                                                               | 19        |
| 1.2 КОНЦЕПЦИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ АГ .....                                                                                                                   | 22        |
| 1.3 ПЕРВИЧНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ АГ – МЕТОД<br>SYMPPLICITY.....                                                                                  | 27        |
| 1.4 ПРОБЛЕМА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ<br>АНАТОМИЧЕСКОЙ НЕАДЕКВАТНОСТИ СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДОВ .....                                      | 29        |
| 1.5 АНАТОМИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК .....                                                                                                | 32        |
| 1.6 ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНАТОМИЧЕСКИ<br>ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ДЛЯ<br>ПОЧЕК .....                              | 37        |
| 1.7 ПРОБЛЕМА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ..                                                                                             | 41        |
| <b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>                                                                                                              | <b>43</b> |
| 2.1 ОБЩИЙ ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                | 43        |
| 2.1.1 Процедура отбора пациентов для участия в исследовании .....                                                                                                 | 43        |
| 2.1.2 Офисное измерение АД и ЧСС.....                                                                                                                             | 44        |
| 2.1.3 Суточное мониторирование АД.....                                                                                                                            | 45        |
| 2.1.4 Клинико-инструментальное обследование для исключения<br>симптоматических форм АГ .....                                                                      | 49        |
| 2.1.5 Оценка и оптимизация проводимого лечения.....                                                                                                               | 51        |
| 2.1.6 Критерии включения.....                                                                                                                                     | 52        |
| 2.1.7 Критерии исключения .....                                                                                                                                   | 52        |
| 2.2 ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК .....                                                                                                          | 53        |
| 2.2.1 Методика проведения .....                                                                                                                                   | 53        |
| 2.2.2 Анестезиологическое обеспечение .....                                                                                                                       | 55        |
| 2.3 ПЕРИОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ.....                                                                                                                                       | 57        |
| 2.4 ОБРАБОТКА И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ .....                                                                                                                | 57        |
| <b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>                                                                                                           | <b>59</b> |
| 3.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНЯВШИХ УЧАСТИЕ В КЛИНИЧЕСКОМ<br>ИССЛЕДОВАНИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....                                                            | 59        |
| 3.2 АНАТОМИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДИСТАЛЬНОГО ДЕЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПО<br>ДАННЫМ АНГИОГРАФИИ И ОПТИМАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПРОСТРАНСТВЕННОГО<br>РАЗМЕЩЕНИЯ РЧ-ВОЗДЕЙСТВИЙ..... | 61        |

|                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1 Требования к пространственному размещению аблационных воздействий при использовании ренальных электродов .....                                                                                                   | 61 |
| 3.2.2 Простейшая модель пространственного размещения аблационных воздействий в стволе почечной артерии с учетом требования безопасного интервала – «дискретная спираль».....                                           | 63 |
| 3.2.3 Анатомические варианты деления почечной артерии на сегментарные ветви по данным ангиографии.....                                                                                                                 | 65 |
| 3.2.4 Принципы построения оптимальных моделей пространственного расположения воздействий в сегментарных артериях с учетом их длины и диаметра.....                                                                     | 65 |
| 3.2.5 Оптимальные модели пространственного размещения аблационных воздействий для селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий при разных анатомических вариантах их формирования ..... | 67 |
| 3.3 МЕТОДИКА КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ЕЕ СЕГМЕНТАРНЫХ ВЕТВЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕНАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ.....                                                               | 72 |
| 3.4 ПРОГРАММА РАЦИОНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ДЛЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ.....                                                                                                                                     | 75 |
| 3.5 МЕТОДИКА НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ СЕГМЕНТАРНЫХ ВЕТВЕЙ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕНАЛЬНОГО КАТЕТЕРА .....                                                      | 78 |
| 3.6 КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ГИПОТЕЗЫ БОЛЕЕ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕНЕРВАЦИИ СЕГМЕНТАРНЫХ АРТЕРИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ТЕХНИКОЙ ВМЕШАТЕЛЬСТВА .....                                                              | 80 |
| 3.6.1 Дизайн исследования.....                                                                                                                                                                                         | 80 |
| 3.6.2 Характеристика пациентов по группам.....                                                                                                                                                                         | 81 |
| 3.6.3                                                                                                                                                                                                                  | 84 |
| Оценка клинической безопасности селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального катетера .....                                                                 | 84 |
| 3.6.4 Оценка безопасности аблационного воздействия на сегментарные ветви почечной артерии.....                                                                                                                         | 85 |
| 3.6.5 Оценка эффективности селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального катетера .....                                                                      | 86 |
| 3.6.6 Влияние послеоперационных изменений в сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии на результаты сравнения эффективности двух методов РДН.....                                                                | 88 |

|                                                                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.6.7 Влияние денервации сегментарных ветвей почечных артерий на<br>пульсовое АД и вариабельность АД .....                                                         | 89         |
| 3.7 Оценка риска поражения почек при селективной эндоваскулярной<br>денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием<br>рениального катетера ..... | 90         |
| <b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                    | <b>92</b>  |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>                                                                                                                                                 | <b>97</b>  |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>                                                                                                                              | <b>99</b>  |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>                                                                                                                                     | <b>100</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                                                                                                                     | <b>101</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) остается ведущей причиной смерти и потери трудоспособности взрослого населения [76]. Интенсивное развитие фармакотерапии данного заболевания в конце прошлого века к появлению десятков различных гипотензивных фармпрепаратов всех возможных механизмов действия, однако так и не смогло решить проблему АГ – количество лиц с повышенным АД в этот период не только не снизилось, но продолжало увеличиваться с 605 млн чел. в 1980 г до 978 млн чел. в 2008 гг. [78]. При сохранении данных тенденций число лиц с неконтролируемой АГ составит в 2025 г. 1,56 миллиардов человек, т.е. увеличится более, чем в 1,5 раза с пропорциональным ростом количества сердечно-сосудистых осложнений и обусловленного ими социально-экономического ущерба [64].

Принципиальная проблема существующей фармакотерапии – дозозависимые побочные эффекты из-за неизбирательного действия гипотензивных препаратов. Как следствие, антигипертензивная фармакотерапия возможна только в ограниченных дозах и, таким образом, с ограниченным эффектом. Даже в условиях контролируемых исследований при полностью бесплатном лечении и аккуратном последовательном титровании гипотензивных препаратов, целевого АД не удастся достигнуть практически 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 [97]. В исследовании CONVINCE число таких пациентов составило 33 % [97]. В исследовании VALUE в течение 30месяцев подбора терапии целевой уровень АД не достигнут у 40 % пациентов [75].

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований антигипертензивных препаратов (354 РКИ суммарно включавших 39879 пациентов в группе активного лечения) [54] средний гипотензивный эффект от назначения 1 препарата в индивидуально переносимой дозе составил

только

–9,1/–5,5 мм рт. ст. (таблица 1).

Таблица 1 – Среднее снижение АД при назначении антигипертензивных препаратов разных групп

| А/Г препарат                                                                                                                                  | Снижение АД, мм рт ст |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Тиазидные диуретики                                                                                                                           | –8,8/–4,3             |
| Бета-блокаторы                                                                                                                                | –9,2/–6,7             |
| ИАПФ                                                                                                                                          | –8,5/–4,7             |
| АРБ                                                                                                                                           | –10,3/–5,7            |
| АК                                                                                                                                            | –8,8/–5,9             |
| В среднем                                                                                                                                     | –9,1/–5,5             |
| <i>Примечание.</i> ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРБ – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, АК – антагонисты кальция |                       |

При этом различные антигипертензивные препараты в противоположность популярной идеи синергизма их действия не усиливают действие друг друга – при комбинированном назначении их гипотензивные эффекты только суммируются [58] (таблица 2).

Таблица 2 – Эффект комбинации препаратов (мета-анализ 42 РКИ, суммарно 10968 пациентов)

| А/Г препарат                                                                                                                                  | Снижение САД, мм рт. ст. |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               | Монотерапия              | Комбинация с одним препаратом из другой группы |
| Тиазидные диуретики                                                                                                                           | –7,3                     | –14,6                                          |
| Бета-блокаторы                                                                                                                                | –9,3                     | –18,9                                          |
| ИАПФ                                                                                                                                          | –6,8                     | –13,9                                          |
| АК                                                                                                                                            | –8,4                     | –14,3                                          |
| <i>Примечание.</i> ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРБ – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; АК – антагонисты кальция |                          |                                                |

Из-за того, что побочное действие частично суммируется (например, ИАПФ и БРА), рациональные комбинации составляют, как правило, не более 3–4 препаратов, которые согласно данным приведенного выше мета-анализа, оказывают суммарный гипотензивный эффект примерно –30/–15 и –40/–20 мм рт.

ст. соответственно. В соответствии с этими оценками при АГ 3-й степени с уровнем АД 180/110 мм рт. ст. и выше фармакотерапия может быть в принципе не достаточна для достижения целевых уровней АД – менее 140/90 мм рт. ст., поскольку суммарный эффект трех препаратов оставляет АД значительно выше этого уровня:  $180/110 - 30/15 = 150/95$ , а суммарный эффект четырех препаратов позволяет лишь к нему приблизиться:  $180/110 - 40/20 = 140/90$  мм рт. ст.

Таким образом, антигипертензивная фармакотерапия имеет фундаментальные ограничения, что не позволяет эффективно лечить высокую степень повышения АД. Такие случаи квалифицируются как АГ, резистентная, т.е. невосприимчивая к лечению. По сути, это случаи АГ высокой степени при которой существующего фармакологического лечения не достаточно для нормализации АД. Такие случаи имеют распространенность – 12–30 % от общего числа лиц с повышенным АД [89] и являются источником от 30 до 50 % общей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обусловленных АГ, отвечая, таким образом, за значительную часть огромного социально-экономического ущерба, который данное заболевание наносит современному обществу. Таким образом, резистентная АГ представляет собой важную социально-экономическую проблему, у которой сегодня нет решения – эффективного нефармакологического лечения. Соответственно, поиск такого лечения сегодня является крайне актуальной задачей для современной кардиологической науки.

В настоящее время ведущей платформой для создания новых нефармакологических методов лечения в кардиологии являются технологии эндоваскулярного вмешательства, которые обеспечили существенный прорыв в эффективности лечения ИБС, периферического атеросклероза, нарушений сердечного ритма, врожденных перегородочных дефектов, приобретенных аортальных пороков и ряда др. заболеваний сердечно-сосудистой системы. Можно обосновано ожидать, что данный подход также способен обеспечить эффективное решение проблемы резистентной АГ. Эндоваскулярные методы позволяют выполнять высокоселективные вмешательства в механизмы развития

сердечно-сосудистых заболеваний, без развития системных побочных эффектов, характерных для фармакотерапии [1].

Согласно современной физиологии единственным механизмом долгосрочного повышения АД является увеличение наполнения эластической сердечно-сосудистой системы за счет изменения функции почек в части поддержания водно-электролитного баланса [24]. Перенастройка функции почек на поддержание большего объема циркулирующей жидкости (ОЦЖ) обеспечивает устойчивое повышение АД как вследствие тривиального физического эффекта вследствие растяжения эластических сосудистых стенок, так и благодаря закону Франка – Старлинга – автоматического увеличения сократительной активности сердца пропорционально увеличению его наполнения [18, 74]. Контроль функции почек по регуляции ОЦЖ осуществляется преимущественно через региональную симпатическую систему, которая представляет собой уникальный механизм задержки жидкости, реализуемый через специальные рецепторы:

1) сосудистые альфа-1а-адренорецепторы вызывают сужение почечных артерий, снижение почечного кровотока, уменьшение давления в клубочках и, соответственно, фильтрации и диуреза;

2) канальцевые альфа-1б-адренорецепторы повышают реабсорбцию Na и воды в проксимальной части нефрона;

3) бета-рецепторы клубочков повышают секрецию ренина и активацию ангиотензина II, который повышает реабсорбцию Na и воды в проксимальных канальцах за счет прямого действия и в дистальной части нефрона – опосредованно через стимуляцию секреции альдостерона [82].

При этом парасимпатическая иннервация почечной паренхимы практически отсутствует.

Системная вазоконстрикция, ранее рассматриваемая как основной механизм АГ, вызывает повышение АД только на короткое время, поскольку результирующий рост АД приводит к увеличению диуреза («прессорный диурез») и, как следствие, уменьшению ОЦЖ с пропорциональным снижением АД вплоть

до исходного уровня, несмотря на продолжающуюся вазоконстрикцию [63]. Таким образом, независимо от первопричины обязательным условием устойчивости АГ (в отсутствие структурного поражения почек и эндокринных расстройств) является повышение активности симпатической системы почек. Появление современных методик оценки региональной симпатической активности: микронейрографии и регионального спиловера нордареналина позволило подтвердить данное положение [61, 82, 85].

Соответственно, деактивация симпатической системы почек — избирательный способ отключения ведущего механизма данного заболевания. Однако такое избирательное вмешательство долгое время не представлялось возможным из-за недоступности региональных симпатических структур. Развитие эндоваскулярных технологий предоставило такую возможность локального воздействия на региональную симпатическую систему почек. 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, что дает возможность локального воздействия на эти нервы с помощью различных физических или химических факторов, позволяющего заблокировать полностью или частично проведение по этим нервам, т.е. отключить вышеописанный универсальный механизм поддержания повышенного АД.

### **Степень разработанности темы исследования**

Начальный этап разработки данного подхода был выполнен небольшой инновационной компанией ArdianInc (при поддержке крупнейшего производителя медицинской техники Medtronic Inc.), которая в 2005 г. запатентовала идею эндоваскулярной деструкции периваскулярных симпатических волокон с помощью технологии радиочастотной (РЧ) абляции, много лет успешно используемой практически для аналогичной задачи эндокардиальной деструкции проводящей системы сердца при лечении аритмий. С 2007 г. по 2011 г. данная

компания провела клинические испытания первой в мире системы эндоваскулярной РЧ-аблации почечных нервов: специального тонкого катетера 4 F (1,33 мм) с концевым электродом длиной 1,5 мм (ренальный электрод) и РЧ-генератором малой мощности 8 Вт (система Symplicity), которые оказались достаточно успешными [68, 84].

Несмотря на то, что по результатам вышеупомянутых испытаний данный метод был одобрен для клинического использования в Европе, Австралии и Новой Зеландии, он оказался недостаточно эффективным. При проведении последующих исследований эффективность ренальной денервации оказалась значительно ниже, чем у компании-производителя оборудования. В частности исследование эффективности данного метода в медицинских центрах, входящих в Европейскую сеть ENCOREd показало, что в группе 109 пациентов из 10 центров (ср. возраст 57 лет, офисное АД 174,5/98,0 мм рт. ст., среднесуточное 156,7/91,5 мм рт. ст.) через 6 мес. после РДН снижение офисного АД составило  $-17,6/-7,1$  ( $p < 0,001$ ), а среднесуточного только  $-5,9/-3,5$  ( $p < 0,001$ ) мм рт. ст. [87]. Максимально проблема недостаточной эффективности данного метода была продемонстрирована в предрегистрационном исследовании Symplicity HTN-3 в 2014 г., которое имело строгий дизайн рандомизированного клинического испытания с истинной контрольной группой (пациентам выполнялось ангиография почечных артерий без вмешательства). В ходе данного исследования снижение АД в группах активного лечения и контрольной ангиографии статистически не различалось [56].

Эффективный подход к решению данной проблемы был найден в НИИ Кардиологии СО РАМН, где возможности интервенционного лечения АГ стали изучаться с 2010 г [5]. В отсутствие зарегистрированных систем ренальной денервации (первая система Symplicity стала доступна лишь в 2013 г.) разрабатывались методы вмешательства с использованием родительских систем эндокардиальной аблации, являющихся прямыми аналогами ренальных систем. В рамках данной работы было показано, что низкая эффективность ренальной денервации в том виде, как она была предложена компанией Ardian-Medtronic,

и затем была реализована в большинстве других систем ренальной денервации, обусловлена анатомической неадекватностью вмешательства выполняемого в виде 4–6 точечных воздействий равномерно распределенных в общем стволе почечной артерии по спирали, что обеспечивает полностью круговое повреждение без риска стенозирования 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 пределах 2 мм от ее просвета (глубина эффективного РЧ-воздействия при малой мощности до 8 Ватт). В противоположность этому анализ хирургических и анатомических данных продемонстрировал, что почечное сплетение имеет веерообразную форму с широким основанием, обращенным к аорте и вершиной, сходящейся к воротам почки, т.е. большая часть нервов, в особенности в проксимальной и средней части проходят на расстоянии от почечной артерии и недоступны для эндоваскулярного воздействия. Таким образом, низкая эффективность существующего метода РДН и возможно всех последующих способов, унаследовавших его анатомический подход, обусловлена тем, что большая часть воздействия осуществляется мимо цели [26].

На основе вышеуказанных данных по экстраренальной анатомии почечных артерий был разработан подход к анатомической оптимизации симпатической денервации почек за счет перераспределения воздействий в дистальную часть почечной артерии. По данным диссертационного исследования С.Е. Пекарского [30] было показано, что ренальная денервация с использованием эндокардиальных электродов, выполняемая в дистальной части почечной артерии – дистальной половине ствола и проксимальных отделах сегментарных ветвей, вызывала снижение АД в 2–3 раза больше, чем традиционный тип вмешательства в общем стволе артерии.

К сожалению, успех данной анатомической оптимизации ренальной денервации, разработанной для эндокардиальных электродов, еще не означает автоматически возможность ее применения при вмешательствах с

использованием современных ренальных электродов. Существенные отличия в геометрии электродов порождают существенные различия в параметрах электрофизиологического процесса абляции и, в частности, плотности тока, от которой зависит интенсивность нагрева тканей стенки артерии. Проблема заключается в том, что ренальные системы (Symplicity Flex, новый Symplicity Spyral, EnligHTN, Vessyx и некоторые другие) имеют электроды значительно меньшего размера, с меньшей площадью поверхности и образуют малую площадь контакта с тканью, что создает более высокую плотность тока, интенсивность нагрева стенки артерии и являются более травматичными. При абляции 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 абляции с использованием эндокардиальных электродов, имеющих большую площадь контакта и генерирующих ток низкой плотности [29]. Сегментарные ветви, как правило, имеют меньший диаметр и толщину стенки, а также наклонность к спазмированию по сравнению с общим стволом артерии. Это потенциально несет высокий риск значимого повреждения этих ветвей в результате вмешательства при использовании более травматичной абляции малыми ренальными электродами.

Другая опасность дистальной ренальной денервации с использованием ренальных электродов – это потенциальная возможность более интенсивного пристеночного тромбообразования в месте абляции и эмболии мелких ветвей почечной артерии. Более высокая температура ткани, меньший диаметр, частая инвагинация стенки, сужающая просвет сосуда и уменьшающая охлаждающее действие кровотока – все эти факторы повышают риск пристеночного тромбообразования и последующей эмболии почек.

Таким образом, эффективное выполнение дистальной денервации с использованием ренальных электродов требует разработки оригинальной

методики вмешательства с учетом электрофизиологических параметров электродов и особенностей дистальной анатомии почечной артерии.

В первую очередь, необходимо изучить по данным диагностической ангиографии анатомические особенности дистальной части почечной артерии, варианты деления почечных артерий на артерии 1-го (и, возможно, 2-го) порядка. Эффективная блокада периваскулярных симпатических нервов с помощью одиночных эндоваскулярных аппликаций РЧ-энергии требует полностью кругового характера повреждения. Количество точек, необходимое для кругового воздействия, и их расположение зависят от размера одиночного повреждения и диаметра сосуда. Во избежание формирования гемодинамически значимых стенозов, воздействия нежелательно выполнять напротив друг друга, а развести по длине сосуда на безопасное расстояние, что требует определенной свободной длины сосуда. Соответственно, при разных вариантах сегментарного деления артерии оптимальное количество воздействий и их распределение будет разным. В отличие от традиционной денервации на уровне ствола почечной артерии, имеющего простую анатомию, эффективное вмешательство на сегментарных ветвях, характеризующихся большой вариабельностью анатомических вариантов, требует детального изучения анатомии дистальной части почечной артерии и классификации анатомических вариантов формирования сегментарных ветвей с позиций объема и сложности выполнения эндоваскулярной ренальной денервации. Для каждого анатомического варианта требуется определить рациональное количество и оптимальное пространственное распределение воздействий, а также разработать эффективный алгоритм их модификации в зависимости от индивидуальных особенностей анатомии сегментарных ветвей (например, раннего деления на ветви 2-го порядка, выраженная извитость ветвей и т.д.). Таким образом, может быть разработан эффективный протокол дистального вмешательства, учитывающий все анатомическое многообразие дистальной части почечной артерии.

Кроме того, для успешной манипуляции в сегментарных ветвях требуется разработка специальной техники катетеризации почечной артерии. Сегодня для

вмешательств на почечных артериях используется стандартная катетеризация устья почечной артерии с помощью направляющих катетеров с соответствующей формой конечной части, например RDC (Renal Double Curve – двойная почечная кривизна). Такой катетер имеет два изгиба – один непосредственно в конечной части около 90 градусов для легкого попадания в устье почечной артерии, а другой – на расстоянии от первого для создания упора в стенку аорты и обеспечения стабильности положения концевой части в устье почечной артерии. Такая техника обеспечивает манипуляции в общем стволе артерии, однако, она малоэффективна для работы на уровне ее сегментарных ветвей. 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 извитости 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. Таким образом, необходима разработка оригинальной техники глубокой катетеризации почечной артерии обеспечивающей эти условия.

Отдельного внимания заслуживает изучение клинической безопасности дистальной рентгенэндоваскулярной денервации почек. Необходимость верификации положения электрода при каждой аблации требует многократного болюсного введения контраста непосредственно в сегментарные артерии с «тугим» заполнением сосуда. Очевидно, что такое более интенсивное введение контраста практически во внутрпочечные артерии увеличивает его нефротоксичность. 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 абляционного 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, строгим 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.

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); 24-м, 25-м и 26-м съезде Европейского Общества по артериальной гипертензии (Афины, 2014; Милан, 2015; Париж, 2016).

Материалы и результаты исследования представлены в 46 научных изданиях, в том числе в 11 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ

ведущих рецензируемых научных изданиях. Получено два патента на изобретения.

### **Внедрение результатов**

Разработанные в рамках диссертационного исследования способ денервации сегментарных ветвей почечной артерии и программа анестезии для РДН внедрены в качестве новых медицинских технологий: «МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ» [30] в 2015 г. в ФГБУ «НИИ кардиологии», г. Томск и «МЕТОДИКА РАЦИОНАЛЬНОГО АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОЦЕДУР РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ» [83] в 2016 г. в НИИ кардиологии ТНИМЦ, г. Томск.

### **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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Необходимость разработки новых методов нефармакологического лечения АГ

По данным ВОЗ артериальная гипертензия (АГ) отвечает за 51 % инсультов мозга и 45 % инфарктов миокарда и, таким образом, является главной причиной смерти и потери трудоспособности взрослого населения в мире [76]. Вследствие этого АГ наносит значительный социально-экономический ущерб современному обществу в виде снижения качества и продолжительности жизни взрослого населения, прямых экономических потерь, связанных с затратами на лечение и социальное обеспечение больных АГ, а также не прямых экономических потерь в объеме не произведенных товаров и услуг из-за утраты трудоспособности. Такая высокая социальная значимость данного заболевания стимулировала интенсивное развитие методов антигипертензивного лечения, что привело к появлению высокоразвитой фармакотерапии АГ. Тем не менее, несмотря на беспрецедентный прогресс антигипертензивной фармакологии количество лиц с АГ продолжает увеличиваться [78], и при сохранении существующих тенденций достигнет к 2025 г. 1,56 млрд чел. [64].

Растущая эпидемия АГ и ее осложнений в условиях доступности высокоразвитой антигипертензивной фармакотерапии свидетельствует о том, что эффективность фармакологического подхода к лечению АГ фундаментально ограничена, и одной только фармакотерапии явно недостаточно для решения данной глобальной проблемы здравоохранения.

Это ограничение обусловлено дозо-зависимыми побочными эффектами вследствие неселективного действия препаратов, что препятствует адекватной эскалации (интенсификации) лечения при высоких степенях повышения АД. Соответственно, антигипертензивная фармакотерапия возможно лишь в ограниченных дозах и, таким образом, с ограниченной эффективностью, в особенности у пациентов с высоким АД. Даже в условиях строго контролируемых

клинических исследований, при многолетнем аккуратном последовательном подборе доз и количества принимаемых гипотензивных препаратов, эффективность фармакотерапии составляет около 70 %, т.е. в 30 % случаев не удается достигнуть целевого АД (Исследования ALLHAT [97], CONVINCENCE [86] VALUE [75]). В обычной практике эффективность контроля АД с помощью фармакотерапии составляет около 20 % [43].

По данным анализа 354 рандомизированных клинических испытаний, (39879 пациентов) [54] средний гипотензивный эффект монотерапии препаратами различных групп в индивидуально переносимой дозе составил всего лишь –9,1/–5,5 мм рт. ст. (таблица 3).

Таблица 3 – Среднее снижение АД при назначении антигипертензивных препаратов разных групп по данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований

| А/Г препарат                                                                                                                                                                                               | Снижение АД, мм рт. ст. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Тиазидные диуретики                                                                                                                                                                                        | –8,8/–4,3               |
| Бета-блокаторы                                                                                                                                                                                             | –9,2/–6,7               |
| ИАПФ                                                                                                                                                                                                       | –8,5/–4,7               |
| БРА                                                                                                                                                                                                        | –10,3/–5,7              |
| АК                                                                                                                                                                                                         | –8,8/–5,9               |
| В среднем                                                                                                                                                                                                  | –9,1/–5,5               |
| <i>Примечание.</i> Значения АД представлены в виде систолическое/диастолическое ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; АК – антагонисты кальция |                         |

При этом данные клинических исследований не подтверждают явления синергизма действия при комбинации нескольких препаратов – их гипотензивное действие только суммируется без какого-либо взаимного усиления (таблица 4) [58].

Для всех основных классов антигипертензивных препаратов эффект комбинации не превышает суммы эффектов монотерапии.

Таблица 4 – Сравнительное снижение АД при назначении препаратов разных групп в виде моно- и комбинированной терапии по данным 42 РКИ (10968 пациентов)

| А/Г препарат                                                                                      | Снижение САД, мм рт. ст. |                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                   | Монотерапия              | Комбинация с одним препаратом из другой группы |
| Тиазидные диуретики                                                                               | –7,3                     | –14,6                                          |
| Бета-блокаторы                                                                                    | –9,3                     | –18,9                                          |
| ИАПФ                                                                                              | –6,8                     | –13,9                                          |
| АК                                                                                                | –8,4                     | –14,3                                          |
| <i>Примечание.</i> ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АК – антагонисты кальция |                          |                                                |

Из этих данных становится совершенно очевидным, что, даже максимально интенсивный режим антигипертензивной фармакотерапии в комбинации препаратов из всех пяти групп имеет весьма ограниченную эффективность (суммирование средних эффектов пяти препаратов основных групп в таблице 4 дает величину –45,6/–27,3 или округленно –45/–25 мм рт. ст.) и в принципе не позволяет достигнуть целевого уровня АД при высокой степени АГ, например, при АД = 200/120 мм рт. ст.:

$$200/120 - 45/25 = 155/95 \text{ мм рт. ст.}$$

При этом из-за того, что побочное действие также частично суммируется (например, ИАПФ и БРА), рациональные комбинации – это, как правило, не более 3–4 препаратов, соответственно, с меньшим суммарным эффектом примерно –30/–15 и –40/–20 мм рт. ст. соответственно.

Также из вышеописанной оценки следует то, что АГ 3-й степени с уровнем АД 180/110 мм рт. ст. автоматически является резистентной АГ, исходя из существующего определения данной формы заболевания (АД выше целевых уровней 140/90 мм рт. ст. на фоне приема трех антигипертензивных препаратов), поскольку при таком уровне АД суммарный эффект трех препаратов

$$3 * (-10/-5) = -30/-15 \text{ мм рт. ст.}$$

совершенно не достаточен для достижения целевых уровней АД:

$$180/110 - 30/15 = 150/95 \text{ мм рт. ст.}$$

Распространенность таких случаев составляет по разным данным от 12 % до 30 % [89]. Поскольку резистентная АГ, таким образом, представляет собой наиболее высокую степень повышения АД, она имеет, соответственно, максимально высокий риск осложнений – примерно в 1,5 раза больше по сравнению с общей популяцией больных АГ [69]. При меньшей распространенности, но благодаря высокому риску данная форма заболевания отвечает примерно за 15–40 % от общего социально-экономического ущерба, причиняемого АГ. Другими словами, резистентная АГ представляет собой важную социально-экономическую проблему, не имеющую сегодня решения, поскольку фармакотерапия принципиально неэффективна при данной форме заболевания [10, 18, 19, 24, 44,]. Таким образом, имеется острая необходимость в поиске новых нефармакологических способов снижения АД, и при том более эффективных, чем фармакотерапия, способных обеспечить решение важной социально-экономической проблемы резистентной АГ.

## **1.2 Концепция эндоваскулярного лечения АГ**

В настоящее время ведущей платформой для создания новых нефармакологических методов лечения в кардиологии в целом являются технологии эндоваскулярного вмешательства, которые обеспечили существенное повышение эффективности лечения ИБС, периферического атеросклероза, нарушений сердечного ритма, структурной патологии сердца и ряда др. заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Соответственно, можно обосновано предполагать, что данный подход также способен обеспечить эффективное лечение резистентной формы АГ. Эндоваскулярные методы позволяют выполнять высокоселективные вмешательства в механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний без развития системных побочных эффектов, характерных для фармакотерапии.

Целью интервенционного вмешательства в случае АГ могут быть, в первую очередь, структурные элементы симпатической нервной системы (СНС), которая с позиций физиологии играет ведущую роль в регуляции АД. Стимулирующее влияние СНС на систему кровообращения обнаружено и изучается достаточно давно. Francois Pourfois du Petit в 1727 г., Brown-Séquard в 1852 г. и Waller (Professor of Physiology in Birmingham, UK) в 1854 г. описали дилатацию конъюнктивальных артерий после пересечения шейных симпатических нервов у собак и обратимость этого эффекта при стимуляции пересеченных концов электрическим током [74]. В 1851–1852 гг. Claude Bernard обнаружил, что пересечение чревного нерва вызывает усиление диуреза и экскреции натрия почкой на стороне поражения, т.е. открыл симпатический контроль функции поддержания водно-электролитного баланса в почках и регуляции степени наполнения сосудистой системы, что сегодня рассматривается как основной механизм регуляции уровня АД и развития АГ [52].

Современная физиология описывает роль симпатической системы как регуляторного механизма, обеспечивающего активные поведенческие реакции типа «fight or flight»– «сражаться или бежать» [57]. Для сердечно-сосудистой системы она заключается в мобилизации кровообращения с целью обеспечения активной работы органов при вышеуказанных реакциях.

Возникающее при этом резкое увеличение метаболических потребностей организма требует соответствующего прироста системного кровотока, т.е. объема крови, протекающей через ткани организма в единицу времени. Такое увеличение невозможно без увеличения объема циркулирующей жидкости или увеличения наполнения сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что непосредственным физическим механизмом перемещения крови в сердечно-сосудистой системе являются сокращения сердца, создающие повышенное АД и, как следствие, системный кровоток, физически величина последнего в большей степени зависит от общего количества жидкости в системе или, более точно, от ОЦЖ, а не от механической активности сердца [66]. Сердце подобно мочевому пузырю является пассивно наполняемым насосом, т.е. не создает отрицательного

давления на входе и, таким образом, не засасывает кровь из венозного отдела сосудистой системы. Конечно-диастолическое давление в камерах сердца в норме всегда положительное (прямо подтверждается при зондировании сердца) и, следовательно, имеется даже определенное затруднение для наполнения сердца. Кровь поступает в сердце исключительно в результате давления, имеющегося в венозной системе, и только в том случае, если это давление превышает диастолическое давление в полостях сердца. Давление в венозной системе создается силами упругости, возникающими в эластичных стенках вен при их растяжении вследствие наполнения кровью. Такое давление прямо пропорционально уровню наполнения сосудистой системы, т.е. ОЦЖ – чем больше объем крови, тем сильнее растягиваются сосудистые стенки и выше внутрисосудистое давление. Другими словами, наполнение сердца в диастолу определяется наполнением сердечно-сосудистой системы и ее венозного отдела. Объем крови пассивно поступающий в сердце из венозной системы, называется венозным возвратом (ВВ), а поскольку сердце перекачивает в артерии только то, что пассивно поступает в него из венозной системы, то  $СВ=ВВ$ , т.е. сердечный выброс всегда равен венозному возврату – закон Франка – Старлинга [63, 82].

Чем больше ОЦЖ, тем больше работа сердца, АД и системный кровоток и, наоборот, снижение ОЦЖ автоматически ведет к уменьшению работы сердца, АД и системного кровотока [61, 85]. В такой ситуации единственным механизмом увеличения АД и системного кровотока для обеспечения повышенной активности является увеличение ОЦЖ или степени наполнения сердечно-сосудистой системы.

Немедленным механизмом увеличения ОЦЖ и, следовательно, системного кровотока является системная вазоконстрикция, главным образом, венозная, возвращающая в кровообращение значительное количество крови депонированной в венах (в норме около 50 % внутрисосудистого объема крови депонировано в венах ЖКТ, подкожной жировой клетчатке нижних конечностей и др.). Повышение венозного тонуса немедленно увеличивает ОЦЖ (сокращение венозных депо вытесняет дополнительный объем крови в венозный отдел

системной циркуляции) и венозное давление, что ведет к пропорциональному повышению ВВ, увеличению наполнения сердца и, соответственно, росту СВ, АД и системного кровотока.

Однако, одна только вазоконстрикция не в состоянии обеспечить устойчивое повышение АД, поскольку при увеличении АД автоматически увеличивается перфузионное давление в почках, ведущее к увеличению диуреза (прессорный диурез), а соответственно, уменьшению ОЦЖ с пропорциональным снижением АД до исходного уровня, несмотря на продолжающуюся вазоконстрикцию. Соответственно, стойкое увеличение системного кровотока физически невозможно без изменения функции почек, в виде смещения вправо кривой зависимости диуреза от давления [65]. Таким образом, основная задача, стоящая перед СНС при необходимости мобилизации кровообращения на длительный период – увеличение ОЦЖ, а основная точка приложения активности СНС – почки, регулирующие этот параметр.

Симпатическая система почек, по сути, является механизмом управляемой задержки жидкости. В почках имеется 3 типа эфферентных симпатических рецепторов:

- 1) альфа-1а-адренорецепторы гладкомышечных клеток в стенках почечных артерий, стимуляция которых вызывает вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока;
- 2) альфа-1б-адренорецепторы, активация которых повышает реабсорбцию Na и воды в проксимальных почечных канальцах;
- 3) бета-рецепторы клубочков, которые при стимуляции повышают секрецию ренина и, как следствие, уровень ангиотензина II, который как прямо, так и опосредованно через повышение уровня альдостерона, активирует реабсорбцию Na и воды в дистальных канальцах, а также вызывает жажду.

При этом в почках практически отсутствует парасимпатическая иннервация [73]. Таким образом, функция управления водно-электролитным балансом и ОЦЖ полностью контролируется региональной симпатической системой почек (ренин-ангиотензиновая система не является независимой, но подконтрольна

симпатической системе через бета-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата).

Поскольку изменение активности симпатической системы почек, определяющей степень наполнения сосудистой системы и ОЦЖ, является основным механизмом долгосрочной регуляции АД и системного кровотока, то в отсутствие других причин для стойкого изменения функции почек, напр. первичной патологии почек и/или эндокринных заболеваний, развитие АГ невозможно без участия этого механизма, т.е. ***активация симпатической системы почек является основным патогенетическим механизмом эссенциальной АГ*** [17].

Появление объективных методик оценки региональной симпатической активности: микронейрографии и регионального спиловера норадреналина позволило подтвердить вышеуказанное положение о существенном изменении региональной почечной симпатической активности у пациентов с АГ [60, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Соответственно, воздействие на региональную симпатическую систему почек будет являться основным и наиболее патогенетически обоснованным лечением эссенциальной АГ с позиций современной физиологии кровообращения.

Избирательно повлиять на активность региональной симпатической системы почек до последнего времени не представлялось возможным. Региональные элементы симпатической системы расположены глубоко внутри человеческого тела и представляют собой нервные сплетения со сложной и вариабельной топографией. В первой половине XX века активно разрабатывались методы хирургических вмешательств на элементах висцеральной симпатической системы как способ лечения АГ. Операции заключались в удалении разных объемов симпатических элементов в верхнем этаже брюшной полости и нижних отделах грудной клетки – симпатэктомии [84, 97]. Однако, несмотря на то, что симпатэктомия приводила к стойкому снижению АД и увеличению продолжительности жизни она была, в конце концов, оставлена из-за большого количества тяжелых осложнений, обусловленных такой сложной анатомией.

В частности, из-за невозможности дифференцировать симпатические структуры часто результатом симпатэктомии была частичная денервация кишечника с развитием пареза и токсической дилатации (атонической кишечной непроходимости).

Развитие технологии эндоваскулярных вмешательств предоставило абсолютно новую возможность локального воздействия на региональную симпатическую систему почек. Избыточная симпатическая стимуляция, ответственная за антидиуретический и гипертензивный эффекты, проводится к почкам по почечным нервам, расположенным вблизи почечных артерий так, что катетер, введенный в просвет почечной артерии, оказывается на расстоянии 0,5–1 мм от этих нервов, что позволяет оказывать трансептальное воздействие на проводимость по этим нервам с помощью различных физических или химических факторов. Региональная блокада симпатической системы почек отключает вышеописанный механизм задержки жидкости и повышение наполнения сосудистой системы, что ведет к нормализации ОЦЖ и, как следствие, АД. В многочисленных исследованиях на животных начиная с XVIII века и до настоящего времени денервация почек универсально оказывала выраженное антигипертензивное действие как в виде предупреждения развития АГ при ее экспериментальном моделировании, так и в виде стойкого снижения АД при уже имеющейся АГ [68, 87].

### **1.3 Первичная реализация эндоваскулярного лечения АГ – метод Symplicity**

Наиболее логичным и естественным способом эндоваскулярной блокады периваскулярных симпатических волокон на первом этапе, безусловно, было использование технологии радиочастотной (РЧ) абляции, разработанной практически для аналогичной задачи – эндокардиальной блокады проводящей системы сердца, и много лет успешно используемой, при лечении нарушений ритма сердца. Впервые идея РЧ катетерной денервации почек для лечения АГ стала известна в 2005 г., когда специалистами небольшой инновационной

компанией ArdianInc (при поддержке крупнейшего производителя медицинской техники Medtronic Inc.) были разработаны и защищены патентами теоретические основы данной методологии. В 2007 г. данной компанией было разработано первое в мире оригинальное оборудование для эндоваскулярной РЧ-абляции почечных нервов: тонкий аблационный катетер диаметром 4 F (1,33 мм) с концевым электродом длиной 1,5 мм и РЧ-генератор малой мощности 8 Вт (система Symplicity).

Технически система эта система очень мало отличалась от существующих систем эндокардиальной абляции и представляла собой просто модификацию, адаптированную к новым условиям, в первую очередь, меньшему просвету сосуда по сравнению с камерами сердца. Метод получил название симпатической денервации почек (СДП) или ренальной денервации (РДН), и представляет собой последовательное выполнение с помощью монополярного катетерного электрода серии точечных эндоваскулярных РЧ-воздействий, которые в отличие от предсердной абляции располагаются на расстоянии друг от друга (5 мм) во избежание сливающихся повреждений механического каркаса артерии со значительной деформацией. Точки воздействия предлагается располагать по спирали, чтобы обеспечить полностью круговой характер вмешательства при сохранении безопасного интервала между точками и избежать риска циркулярного стеноза.

Результаты первого клинического испытания нового метода были представлены в 2009 г. Простое неконтролируемое исследование в группе из 45 пациентов с резистентной АГ продемонстрировало безопасное и устойчивое снижение офисного АД (исследование Symplicity HTN-1, 2009) [56]. После первого успешного испытания было выполнено второе исследование также небольшое, но в это раз рандомизированное с параллельной контрольной группой, которое продемонстрировало превосходство метода по сравнению с традиционной фармакотерапией в отношении снижения офисного АД у пациентов с резистентной АГ (рандомизированное контролируемое исследование Symplicity HTN-2, 2011 г., 52 пациента) [96].

Успех испытаний системы Symplicity привлек в данную область практически всех современных производителей медицинской техники. Ряд компаний разработали оригинальные усовершенствованные устройства для РЧАблации. Другие пошли по пути использования альтернативных методов воздействия: терапевтического ультразвука, химического, радиационного воздействия. Также появились принципиально иные подходы, в частности, имплантация устройств для механической и электрической стимуляции барорецепторов и т.д. В настоящее время более 60 компаний разрабатывают системы РД, из которых 5 устройств прошли первичные клинические испытания и одобрены для использования в качестве дополнительного метода лечения резистентной АГ в странах ЕС, Австралии и Новой Зеландии.

#### **1.4 Проблема низкой эффективности ренальной денервации вследствие анатомической неадекватности существующих методов**

Несмотря на бурное развитие технологий эндоваскулярной СДП и полученное одобрение для клинического использования, данный метод в текущей реализации оказался недостаточно эффективным [15, 39]. При проведении последующих исследований эффективность СДП оказалась значительно ниже, чем в исследованиях, спонсированных компанией-производителем оборудования. Например, анализ эффективности данного метода в европейских центрах, входящих в Европейскую Сеть по координации исследований в области ренальной денервации (ENCOREd) показал, что в группе 109-ти пациентов из 10 центров (средний возраст 57 лет, офисное АД 174,5/98,0 мм рт. ст., среднесуточное 156,7/91,5 мм рт. ст.) через 6 мес. после СДП снижение офисного АД составило  $-17,6/-7,1$  ( $p<0,001$ ), а среднесуточного только  $-5,9/-3,5$  ( $p<0,001$ ) мм рт. ст., т.е. почти в 2 раза меньше, чем в исходных исследованиях Symplicity HTN-1 и HTN-2 [53].

В первом большом рандомизированном исследовании данного метода – Symplicity HTN-3 гипотензивный эффект вмешательства вообще оказался статистически незначимым при слепом сравнении с истинной контрольной

группой пациентов, которым проводилась аналогичная катетеризация почечных артерий, но без РЧ-воздействия (селективная почечная ангиография) [97]. Вследствие этого внедрение ренальной денервации в клиническую практику было приостановлено, и сегодня данная методика фактически остается в основном экспериментальным методом лечения. В настоящее время в РФ данный тип лечения применяется очень ограниченно не более, чем в 10 специализированных кардиологических центрах [11, 14, 35, 45].

Учитывая тот факт, что прямая хирургическая денервация почек в исследованиях на животных, как было сказано выше, имеет стабильно воспроизводимый эффект в полном соответствии с физиологией симпатических рецепторов в почках, наиболее вероятной причиной низкой эффективности эндоваскулярной ренальной денервации является неполная денервация вследствие технических и методологических причин.

Наиболее вероятной причиной неполной денервации может быть анатомическая неадекватность воздействия. Технически симпатическая денервация почек, как способом Symplicity, так и другими существующими методами представляет собой ограниченное воздействие, равномерно распределенное по длине и периметру ствола почечной артерии (рисунок 1).

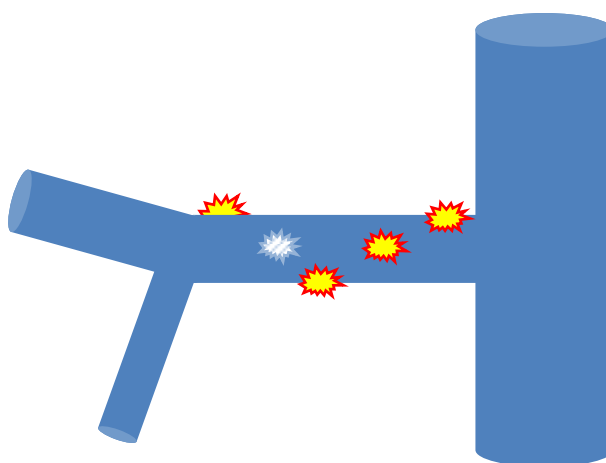


Рисунок 1 – Традиционная техника ренальной денервации в исследованиях Symplicity – «дискретная спираль»

Такое воздействие может быть эффективным только при условии, что симпатические нервные волокна также равномерно распределены по длине и окружности, т.е. эквивалентно доступны на протяжении всего ствола почечной артерии. На практике это означает, что почечные нервы из разных источников – парааортальных ганглиев, чревных нервов и т.д. должны присоединяться к артерии в самом начале, а лучше переходить на нее с аорты, сопровождать ее по всей длине и при этом быть равномерно распределенными по ее периметру. При нарушении этих условий, например, вследствие присоединения части нервов к артерии не в самом начале, а дальше по ее ходу – в средней и дистальной части, что более логично в соответствии со свободным и вариабельным распределением парааортальных симпатических ганглиев, дающих начало этим нервам, или неравномерным распределением волокон по периметру артерии, равномерное распределение точек воздействия в стволе почечной артерии будет анатомически неадекватным. Большая часть таких воздействий будет мимо цели и результирующее повреждение симпатических нервов в значительной степени неполным, что может фундаментально ограничивать его эффективность.

Кроме того, предположение о почечном нервном сплетении как гомогенной сети волокон плотно и равномерно облегающем почечную артерию на всем ее протяжении слишком нереалистично, имеются данные хирургических исследований, свидетельствующие о том, что почечное нервное сплетение имеет веерообразную форму с вершиной в воротах почки и широким основанием, обращенным к аорте так, что почечные нервы вначале идут на расстоянии от почечной артерии, косо по направлению к ней, и присоединяются преимущественно в дистальной части (J B Oldham, 1950; I H Page, 1935), что указывает на неравномерное распределение нервов вдоль артерии с наименьшей концентрацией в проксимальной части и максимальной – в дистальной части артерии. В 2011 г. были опубликованы результаты первого специального количественного анатомического исследования почечных нервов Atherton с соавт., которое обнаружило существенно более высокую концентрацию симпатических нервов в дистальной части артерии [51]. В 2012 г. было

опубликовано еще одно количественное исследование анатомии почечного сплетения, которое прямо продемонстрировало, что данное сплетение имеет веерообразную форму, сходящуюся к дистальному отделу почечной артерии. Исследование было также небольшое по объему: препараты почечных артерий с окружающими тканями были получены у 20 умерших, 12 из которых были гипертониками. Среднее расстояние расположения нервов от просвета почечной артерии было  $3,40 \pm 0,7$  мм в проксимальном,  $3,10 \pm 0,69$  мм – в среднем и  $2,60 \pm 0,77$  – в дистальном сегментах ( $p < 0,001$ ) [41] (рисунок 2).

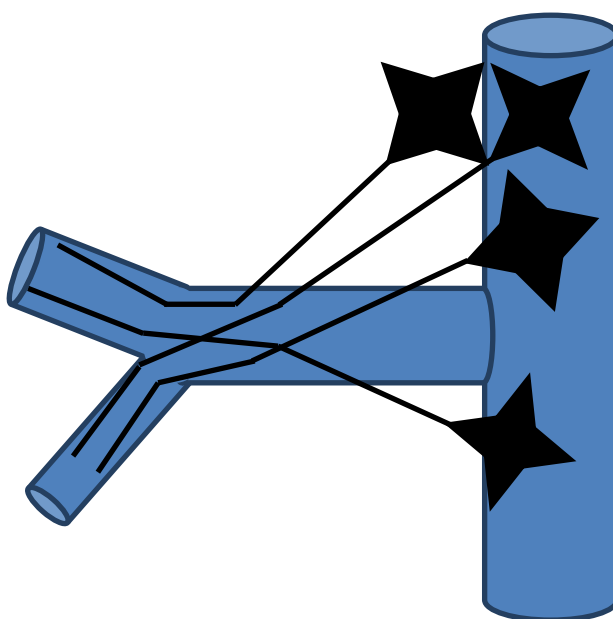


Рисунок 2 – Форма почечного сплетения по данным исследования Sakakura K., 2014

### **1.5 Анатомическая оптимизация симпатической денервации почек**

В 2010–2012 гг. в НИИ Кардиологии СО РАМН на основе вышеуказанных данных по экстраренальной анатомии почечных артерий в рамках научной работы по созданию оригинального метода ренальной денервации с использованием родительских систем эндокардиальной аблации был разработан оригинальный способ анатомической оптимизации симпатической денервации почек за счет перераспределения воздействий в дистальную часть почечной артерии – конечную часть ствола и сегментарные ветви (рисунок 3).

При сравнении с традиционной денервацией почек в стволе почечной артерии в рамках двойного слепого рандомизированного исследования вмешательство в дистальной части артерии не приводило к значимым повреждениям почечной артерии, включая сегментарные ветви. при этом степень снижения АД была в зависимости от показателя в 2–3 раза больше в группе дистального вмешательства [30].

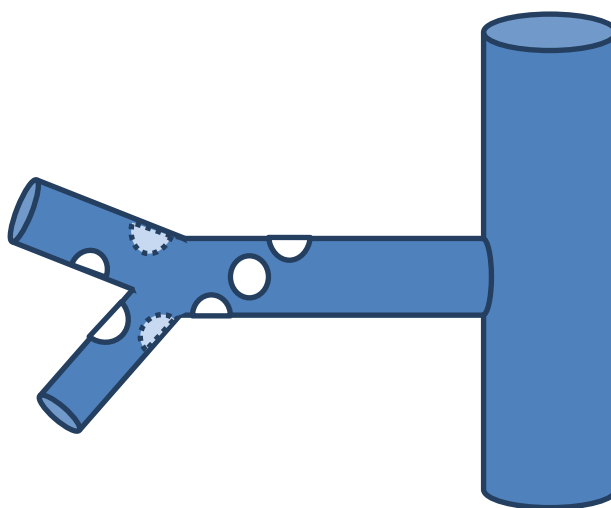


Рисунок 3 – Схема дистальной симпатической денервации почек

К сожалению, успех дистального вмешательства с использованием эндокардиальных электродов еще не означает автоматически возможность выполнения дистальной денервации с использованием современных ренальных электродов. Во-первых, существенные отличия в геометрии электродов порождают существенные различия в параметрах электрофизиологического процесса аблации и, в частности, плотности тока, от которой зависит интенсивность нагрева тканей стенки артерии. Проблема заключается в том, что ренальные системы (Symplicity Flex, новый Symplicity Spyral, Enlig HTN, Vessyx и некоторые другие) имеют электроды значительно меньшего размера, со значительно меньшей площадью поверхности и контакта с тканью, что создает более высокую плотность тока, интенсивность нагрева стенки артерии и является более травматичным. При внутриартериальной аблации с использованием эндокардиальных электродов, имеющих большую площадь контакта и

генерирующих ток низкой плотности, практически никогда не возникает структурного повреждения стенки артерии (проявляется локальной деформацией контура стенки на интраоперационных ангиограммах, не реагирующей на ведение спазмолитиков), которая является характерной для эндоваскулярной аблации с использованием ренальных электродов, образующих малую площадь контакта и генерирующих ток высокой плотности (узконаправленное воздействие). Такая инвагинация в стволе артерии может достигать 3 мм потенциально несет высокий риск гемодинамически значимого повреждения при воздействии в узких ветвях, склонных к спазму. При выполнении аблаций в более узких сегментарных артериях инвагинация такой величины может уже в начале воздействия прижать электрод к противоположной стенке артерии, что вызовет значительное круговое повреждение артерии с развитием гемодинамически значимого стеноза. В силу более высокой плотности генерируемого тока, что означает более высокую травматичность для артериальной стенки, использование ренальных электродов в сегментарных артериях имеет потенциально высокий риск повреждения этих ветвей в результате вмешательства.

Второй важный вопрос дистальной ренальной денервации с использованием ренальных электродов – это опасность более интенсивного пристеночного тромбообразования в месте аблации и эмболии мелких ветвей почечной артерии. Более высокая температура ткани, меньший диаметр, частая инвагинация стенки, сужающая просвет сосуда и уменьшающая охлаждающее действие кровотока, – все эти факторы повышают интенсивность пристеночного тромбообразования и последующей эмболии почек.

Таким образом, эффективное выполнение дистальной денервации с использованием ренальных электродов требует разработки оригинальной методики вмешательства с учетом электрофизиологических параметров ренальных электродов и особенностей дистальной анатомии почечной артерии.

В первую очередь, необходимо изучить по данным диагностической ангиографии детальную анатомию дистальной части почечной артерии и определить анатомические варианты ее деления на артерии 1-го (и, возможно,

2-го) порядка для определения рационального количества и оптимального распределения аблаций в зависимости от количества сегментарных ветвей, их длины и диаметра. Эффективная блокада периваскулярных симпатических нервов возможна лишь при условии полностью кругового воздействия. Необходимо рассчитать оптимальное количество точек для кругового воздействия в сегментарных ветвях, исходя из размера одиночного повреждения и длины окружности. В общем случае количество воздействий необходимое для эффективной круговой аблации периартериальных нервов определяется формулой  $n = \text{Длина окружности} / \text{Размер одиночного повреждения}$ . Например, длине окружности сосуда 12 мм и циркулярном размере повреждения 3 мм потребуется 4 воздействия, равномерно распределенных по окружности сосуда (типично верхняя-передняя-нижняя-задняя позиции электрода). В типичной фронтальной позиции можно точно определить верхнюю и нижнюю позиции электрода в просвете сосуда, передняя и нижняя также могут быть как центральное расположение электрода в просвете сосуда (т.е. без касания верхнего и нижнего контуров артерии) с учетом направления и угла осевой ротации катетера при переходе из предыдущей позиции (например, в правой почечной артерии при ротации из верхней позиции по часовой стрелке на 45 градусов электрод перейдет в переднюю позицию, а при ротации на тот же угол против часовой стрелки – в заднюю позицию). В случае трех позиций равномерно по окружности сосуда – они будут находиться в промежуточных положениях по отношению к фронтальной плоскости и вышеупомянутым 4-м стандартным позициям. Теоретически, они могут быть визуализированы и верифицированы из боковой горизонтальной позиции. Однако наложение тени аорты, ствола почечной артерии и типичная извитость сегментарной ветви могут существенно затруднить ее визуализацию в данной проекции.

Во избежание формирования гемодинамически значимых стенозов воздействия нежелательно выполнять напротив друг друга, а развести по длине сосуда на безопасное расстояние (не меньше размера одиночного повреждения), что требует достаточной свободной длины сосуда. В частности, при разработке

метода Symplicity такое безопасное расстояние между абляциями по длине сосуда было определено как 5 мм. Соответственно, при большом диаметре сосуда, требующем 4 аблации, минимальная длина ветви должна быть 2 см. Следовательно, для определения оптимальных схем пространственного размещения точек воздействия в сегментарных артериях при разных анатомических вариантах дистального деления почечной артерии также необходимо учитывать требования определенной длины артерии. Также необходимо разработать стандартизованный алгоритм модификации вышеуказанных схем в зависимости от индивидуальных особенностей формирования сегментарных ветвей, например, при раннем делении сегментарной артерии на ветви 2-го порядка, выраженной изогнутости артерии, изменении диаметра ветви по ее длине и т.д. Также разной может быть и оптимальная последовательность выполнения аблаций в ветвях почечной артерии. Например, при короткой длине сегментарной ветви 1-го порядка, не позволяющей разместить количество воздействий, необходимое для полностью кругового повреждения, необходимо в индивидуальном порядке эффективно изменить распределение воздействий, возможно, с переходом на ветви 2-го порядка или конечную часть ствола артерии.

Кроме того, для успешной манипуляции в сегментарных ветвях требуется разработка специальной техники глубокой катетеризации почечной артерии. Сегодня для вмешательств на почечных артериях используется стандартная катетеризация устья почечной артерии с помощью направляющих катетеров с соответствующей формой конечной части, например RDC (Renal Double Curve – двойная почечная кривизна) в нескольких вариациях. Такой катетер имеет два изгиба – один непосредственно в конечной части около 90 градусов для легкого попадания в устье почечной артерии, а другой – на расстоянии от первого для создания упора в стенку аорты и обеспечения стабильности положения концевой части в устье почечной артерии. Такая техника обеспечивает манипуляции в общем стволе артерии, однако, она малоэффективна для работы на уровне ее сегментарных ветвей. Во-первых, для сегментарных ветвей характерна более

выраженная пульсовая экскурсия, что требует дополнительной механической стабилизации абляционного электрода в просвете сосуда, во-вторых, ангиографическая верификация положения электрода в просвете сегментарной ветви намного сложнее, чем в общем стволе из-за извитости 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. Таким образом, необходима разработка оригинальной техники глубокой катетеризации (интубации) почечной артерии для дополнительной механической стабилизации электрода в просвете интенсивно пульсирующих сегментарных ветвей почечной артерии и формирования более детального и четкого рентгенконтрастного изображения этих ветвей в режиме киносъемки, с целью максимально точной верификации положения электрода в сегментарной ветви.

### **1.6 Потенциальные проблемы безопасности анатомически оптимизированной эндоваскулярной симпатической денервации для почек**

Отдельного внимания заслуживает изучение клинической безопасности дистальной рентгенэндоваскулярной денервации почек. Необходимость верификации положения электрода при каждой абляции требует многократного болюсного введения контраста непосредственно в сегментарные артерии с «тугим» заполнением сосуда. Очевидно, что такое более интенсивное введение контраста практически во внутривисцеральные артерии увеличивает его нефротоксичность. Поэтому не менее важной задачей является оценка риска контрастных повреждений почек и других органов при дистальной РДН и разработки соответствующих мер их профилактики.

Основное осложнение применения рентгенконтрастных препаратов при эндоваскулярных вмешательствах на почечных артериях – это контраст-индуцированная нефропатия, определяемая рабочей группой по безопасности

контрастных средств при Европейском обществе урогенитальной радиологии (ESUR) как состояние, при котором имеются признаки нарушения функции почек (повышение уровня креатинина в плазме крови более чем на 25 % от исходного уровня, или в абсолютных значениях – более чем на 44 мкмоль/л (эквивалент 0,5 мг/дл) в течение 3 дней после внутрисосудистого применения РКС при отсутствии альтернативных причин (European Society of Urogenital Radiology, 2008; Stacul F. et al., 2011). Симптоматика осложнения может варьировать в значительных пределах от субклинического повышения креатинина до клиники острой почечной недостаточности [6]. Нефротоксичность зависит от дозы введенного контрастного вещества [25, 31]. Известно, что нефротоксичность редко возникает при применении рентгеноконтрастных средств (РКС) в объеме менее 100 мл. Среди пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии, применение каждые 100 мл РКС было связано с увеличением риска нефропатии на 12 % [90]. Соотношение между дозой РКС и риском нефропатии определяется не линейной зависимостью, а, по-видимому, пороговой величиной дозы контраста, зависимой от функции почек. Способ применения РКС является также важным – нефротоксичность выше при внутриартериальном введении (2–7 % случаев), чем внутривенном (1 % случаев) [12]. Этот эффект обусловлен тем фактом, что внутриартериальное введение создает более высокую острую внутриренальную концентрацию РКС, чем внутривенное [55].

В настоящее время основными способами профилактики нефротоксичности являются: адекватная гидратация пациента; использование изоосмолярных веществ [13, 16, 23, 36, 42]. Гидратация (нагрузка жидкостью) является самым доказанным способом профилактики КИН [9, 20, 21, 34, 88]. Обычно используется изотонический физиологический раствор (0,9 % NaCl). Применение бикарбоната натрия ( $\text{NaHCO}_2$  1,4 % или  $\text{NaHCO}_3$  154 до 166 мг-экв/л) также представляет интерес, так как он уменьшает выработку свободных радикалов, снижает кислотность и проявления окислительного стресса на уровне собирательных трубочек [92]. Результаты исследований, сравнивающих физиологический раствор с бикарбонатом натрия (154 мг-экв/л в 5 % декстрозе)

дали противоречивые результаты [93]. Однако недавний мета-анализ Kunadian et al. [92] показал преимущество использования бикарбоната натрия. Гидратация обычно выполняется с помощью катетеризации периферической артерии, обычно со скоростью инфузии 1 мл/кг/ч в течение 12 часов до и после КАГ.

Признано, что для снижения риска нефротоксичности и других побочных реакций при рентгенконтрастных исследованиях оптимальным является применение неионных РКС низко-и-изоосмолярных (Heinrich M.C. et al., 2009; Kushner F.G. et al., 2009). Существуют 4 класса современных РКС: высокоосмолярные ионные мономеры (торговые марки: «Урографин», «Гипак»), низкоосмолярные ионные димеры («Гексабрикс»), низкоосмолярные неионные мономеры («Оптирей», «Омнипак», «Ультравист», «Ксенетикс») и-изоосмолярные неионные димеры («Визипак») (Сергеев П.С. и соавт., 1993; Ринк П., Синицын В.Е., 1995). Контрастирующие свойства всех этих препаратов определяются концентрацией йода. При одинаковых концентрациях йода и равных параметрах введения контрастирование сосудов и тканей препаратами всех этих классов примерно одинаково. Обычно для коронарной ангиографии и шунтографии, а также компьютерной томографической ангиографии (КТА) применяют препараты с концентрацией йода 320 и 350 мг/мл. Для периферической ангиографии и компьютерной томографии (КТ) головного мозга и внутренних органов применяют препараты и с более низкой концентрацией йода (240 и 300 мг/мл) [37, 38].

При условии одинаковой контрастирующей способности основную роль при выборе рентгенологами РКС играют параметры, определяющие его безопасность. Среди них важнейшими являются нефротоксичность РКС и риск аллергических и анафилактических реакций, связанных с его введением. С конца 1980-х – начала 1990-х годов в многочисленных работах показано, что неионные низко- и изоосмолярные РКС обладают оптимальным профилем безопасности, в том числе при исследованиях сердца и сосудов (Katayama H. et al., 1990; Davidson C.J. et al., 2000). Частота побочных реакций при их применении

на порядок ниже, чем при использовании ионных препаратов. Низко- и изоосмолярные вещества вызывают гораздо меньшие сдвиги гемодинамики (изменение частоты сердечных сокращений, развитие аритмии, повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке), нежели ионные вещества. Особо отметим сравнение изо- и низкоосмолярных РКС в отношении их профиля нефротоксичности. Высказанная в 2003 г. гипотеза о более низкой нефротоксичности неионного димера йодиксанола по сравнению с неионными мономерами не нашла клинического подтверждения, за исключением сравнений йодиксанола и йогексола, о чем убедительно свидетельствуют данные многочисленных клинических исследований и результаты мета-анализов (Aspelin P. et al., 2003; Solomon R., 2005; Heinrich M.C. et al., 2009; Kooiman J. et al., 2012). Даже у больных с острым коронарным синдромом предположение о более низкой нефротоксичности йодиксанола для коронарографических исследований не подтвердилось, что нашло отражение в рекомендациях американских кардиологических обществ (Kushner F.G. et al., 2009). Этот факт четко отмечен и в клинических рекомендациях признанных международных экспертных групп рентгенологов по применению РКС, которые не делают никаких различий между неионными димерами и неионными мономерами в отношении их безопасности (последнее обновление рекомендаций датировано 2011 г.) (European Society of Urogenital Radiology, 2008; Stacul F. et al., 2011).

Учитывая характерное для рентгенэндоваскулярной симпатической денервации почечных артерий использование повышенных доз рентгенконтрастных препаратов по сравнению с другими эндоваскулярными процедурами, а также дистальное введение этих препаратов почечную артерию необходимо проведение клинического исследования частоты и тяжести КИН при данном методе лечения.

В случае подтверждения по результатам исследований предположения о повышенном риске нефропатии при дистальной ренальной денервации, обусловленным многократным введением контраста практически во внутривисочечные артерии, целесообразно разработать специальный протокол

защиты почек, включающий более интенсивную подготовку к процедуре и полный переход на неионные низко- или изоосмолярные РКС с высокой концентрацией йода (наиболее часто применяемая концентрация – 350 мг/мл).

### **1.7 Проблема анестезиологического обеспечения ренальной денервации**

Спектр клинических проблем обеспечения вмешательств аблации почечных артерий включает: эмоциональное напряжение пациентов накануне вмешательства с формированием тревожного синдрома; психологический дискомфорт ввиду «эффекта присутствия на собственной операции»; выраженная болевая импульсация как из зоны вмешательства, так и из участка сосудистого доступа; интраоперационное введение контрастных веществ непосредственно в почечную артерию, с высокой вероятностью развития контраст-индуцированной нефропатии и системных аллергических реакций вплоть до анафилактического шока; сниженные компенсаторные возможности кардио-респираторной системы и фактор коморбидности оперируемых пациентов.

Также большое значение имеет запускаемый перечисленными факторами каскад вегетативных, гормональных и метаболических реакций. Закономерно развивающаяся длительная и выраженная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводят к срыву приспособительных реакций и декомпенсации течения основного и сопутствующих заболеваний таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет и проч. Как следствие утяжеляется течение заболеваний и клинический статус пациентов, что в финале ассоциировано с ухудшение исходов [4].

При этом сегодня отсутствуют стандарты анестезиологического обеспечения процедур ренальной денервации, как и в целом интервенционных методов лечения. Среди имеющихся стандартов, наиболее близким к данной ситуации может быть стандарт анестезиологического обеспечения при краткосрочных и амбулаторных хирургических вмешательствах. Однако, объем

такой анестезии может быть чрезмерным и не рациональным для ренальной денервации.

Таким образом, проблема периоперационного ведения пациентов с почечной денервацией представляет собой самостоятельный клинический и научный раздел, требующий всестороннего мультидисциплинарного подхода и разработки специальной программы анестезиологического пособия рациональной для данного вида вмешательства.

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общий протокол клинического исследования**

На базе НИИ Кардиологии СО РАМН было выполнено проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности симпатической денервации почек у пациентов с резистентной АГ. Исследование проводилось по решению Ученого Совета в полном соответствии с национальными и международными нормами и правилами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: ХЕЛЬСИНКСКОЙ ДЕКЛАРАЦИЕЙ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ в действующей редакции 20012 г., Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005 и Федеральным законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года). Проведение исследования было одобрено и контролировалось Комитетом по Биомедицинской Этике при НИИ Кардиологии СО РАМН.

#### **2.1.1 Процедура отбора пациентов для участия в исследовании**

Период набора пациентов в исследование по теме диссертации: январь 2013 – декабрь 2015 гг.

Исходную популяцию, из которой проводился отбор пациентов для участия в исследовании, составили пациенты, которые направлялись в отделение Артериальных гипертензий НИИ Кардиологии СО РАМН в период с января 2013 по декабрь 2015 гг., и для которых причиной госпитализации была невозможность эффективного контроля АД в условиях первичной и вторичной медицинской помощи.

На первом этапе у всех таких пациентов выполнялась верификация неконтролируемой АГ – АД выше целевых уровней на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов.

С этой целью проводилось определение уровня АД с помощью стандартизированной процедуры офисного измерения АД и суточного мониторинга АД.

### **2.1.2 Офисное измерение АД и ЧСС**

Измерение АД выполнялось лечащим врачом с помощью ртутного манометра компании Riester (Германия) в положении больного сидя в удобной позе за столом после 10 мин отдыха, при этом рука, на которой производилось измерение, располагалась на столе так чтобы центр накладываемой на плечо манжеты находился на уровне середины грудины – при необходимости использовалась подставка под руку. Пациенту заранее давались рекомендации исключить физические нагрузки употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием; не курить в течение 30 минут до измерения АД; отменялся прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.

Размер манжеты выбирался по следующим правилам: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80 % окружности плеча; для взрослых лиц в большинстве случаев использовалась манжета длиной 30–35 см (средний размер).

Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось по 3 измерения с интервалом 1–2 мин, за конечное (регистрируемое) значение принималось среднее значение из трех измерений. После каждого измерения АД подсчитывалась частота сердечных сокращений по пульсу на лучевой артерии. За конечное (регистрируемое) значение ЧСС также принималось среднее значение из трех измерений.

Использовалась следующая техника измерения АД: воздух быстро накачивался в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего САД (по исчезновению пульса); затем давление в манжете снижалось со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в секунду. Уровень давления, при котором появлялся 1-й тон (1-я фаза тонов Короткова) принимался за значение САД; уровень давления, при котором происходило исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова)

принимался за значение ДАД. При невозможности определить 5-ю фазу, определялась 4-я фаза тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов; АД измерялось с точностью до 2 мм рт. ст.

### **2.1.3 Суточное мониторирование АД**

Для проведения суточного мониторирования АД использовалась система АВРМ-04 производства компании Medtiech, Венгрия.

#### **Подготовка к проведению исследования**

##### *Подготовка и фиксация системы*

Манжета подбиралась в соответствии с окружностью плеча так, чтобы резиновая груша была не менее 80 % этой окружности. Фиксация манжеты на плече с помощью специального зажима для одежды обеспечивала возможность точного автоматического измерения артериального давления на всем протяжении исследования. Монитор помещался в чехол и фиксировался на теле пациента таким образом, чтобы возможность его смещения была максимально ограничена, а соединительный шланг отходил кверху, огибал шею пациента и спускался по противоположной стороне.

##### *Контроль точности автоматических измерений*

После установки системы мониторирования на пациенте, ее работа проверялась с помощью нескольких ручных запусков автоматической процедуры измерения и сравнения результатов автоматического измерения артериального давления с контрольными измерениями на той же руке. Сначала запускалось измерение монитором, а затем, не меняя положения тела и руки, выполнялось ручное измерение. Проверка точности измерений имеет важнейшее значение для обеспечения точности и значимости результатов мониторирования, поскольку в 15 % случаев может возникать значительная систематическая ошибка измерений на 10 и более мм рт. ст., и результаты мониторирования могут быть полностью неадекватны.

При отключенной индикации результатов тестирования может быть выполнено следующим образом. В ходе измерения дисплей показывает последовательно нарастающие значения давления в пневматической системе вследствие работы компрессора, а затем последовательно снижающиеся значения в фазу декомпрессии. После окончания измерения дисплей показывает цифры артериального давления и пульса или код ошибки в случае нарушения в ходе процедуры измерения артериального давления. Необходимо установить мембрану фонендоскопа в локтевую ямку и во время фазы декомпрессии отметить значения на дисплее в моменты появления и исчезновения тонов. Точность такого измерения ниже, поскольку интервал между соседними значениями давления в манжете, появляющимися на дисплее большой 5–8 мм, однако для выявления грубой ошибки в 10–15 мм рт. ст. этого достаточно. После окончания мониторингирования тестовые измерения повторялись.

#### *Контроль выполнения заданной программы*

При отсутствии сбоев и ошибок в работе монитора, а также приемлемой точности измерений, проводился контроль соответствия работы прибора заданному протоколу – то есть, проверка включения автоматической процедуры измерений через заданный интервал.

### **Анализ данных суточного мониторингирования**

Прежде, чем приступать к анализу, оценивалось качество полученных данных. Низкое качество данных может привести к существенным ошибкам анализа и интерпретации результатов исследования. Серьезной проблемой использования суточного мониторингирования сегодня является типичная переоценка точности измерений и надежности результатов анализа данных. Современный «высокотехнологичный» дизайн приборов и немалая стоимость оборудования порождают у пользователей чрезмерное чувство доверия к «умной технике» и результатам, получаемым с ее помощью. Однако сложная аппаратно-программная основа метода мониторингирования артериального давления, обеспечивающая при правильном использовании высокую информативность

оценки артериального давления, имеет обратную сторону – при неправильном использовании может привести к абсолютно ошибочным результатам. Автоматические измерения проводятся в сложных условиях естественной активности пациента: во время движения плечевого пояса и верхних конечностей, выраженных экскурсий грудной клетки и т.д. При методических ошибках проведения исследования вполне возможно, что большая часть значений, полученных при мониторинговании, окажется абсолютно ошибочными, что приведет к неправильному диагностическому заключению, способному нанести существенный вред пациенту.

#### *Оценка качества данных*

Оценка качества данных заключалась в определении частоты и характера ошибок.

Первый параметр оценки качества данных – это процент успешных измерений, т.е. измерений, во время которых не возникало серьезных нарушений в процедуре автоматического измерения, и зарегистрированные значения находятся в допустимом интервале. Процент успешных измерений менее половины от общего числа измерений явно свидетельствует о стойком нарушении самой процедуры автоматического измерения вследствие объективных (слабый пульс, неисправность прибора) или субъективных причин (движения рукой в момент измерения). При этом значения успешных измерений, скорее всего, также ошибочны, и анализ данных проводить нецелесообразно. При проценте успешных измерений от 50 до 70, если ошибки измерения распределены неравномерно, процент успешных измерений отдельно для дневного или ночного периода может оказаться меньше 50, и анализ данных может также дать ошибочные результаты. Процент успешных измерений выше 70 % свидетельствует об отсутствии выраженных нарушений в процедуре измерений. В нашем исследовании в случаях, если процент успешных измерений был менее 70, исследование повторялось с принятием мер по предупреждению ошибок.

Второй параметр оценки качества данных мониторингования – количество артефактов. Артефакт – это полученное в результате успешно завершённой

процедуры измерения явно ошибочное значение артериального давления, например, когда систолическое и диастолическое артериальное давление равны по величине или находятся за пределами допустимых значений. Наиболее удобным методом выявления артефактов является визуальная оценка графически представленных результатов мониторингования. Способа 100 % распознавания артефактов не существует, поэтому техника выявления ошибок имеет вероятностный характер на основе оценке величины отдельных измерений, их отношения к соседним измерениям и основной массе измерений и т.д. Оценка артефактов измерения значительно облегчается, если данные представлены в виде графика, тогда существенно отличающиеся значения видны сразу как элементы, отстоящие от основного расположения. Большое количество ошибок, также свидетельствует о систематическом нарушении в процессе автоматических измерений и вероятной неточности остальных значений. В нашем исследовании визуально явные артефакты подвергались удалению.

#### *Рассчитываемые показатели*

После оценки качества данных проводился собственно анализ в форме расчета и оценки ряда количественных показателей.

### **Средние значения АД и ЧСС**

Среднее суточное – среднее значение за 24 часа.

Среднедневное – среднее значение за период дневного бодрствования (по дневникам пациента).

Средненочное – среднее значение за период ночного отдыха (по дневникам пациента).

Среднее давление за сутки вычисляется как среднее арифметическое всех измерений за соответствующий период, т.е. сумма значений, деленная на их количество.

Математически данный показатель может быть интерпретирован как наиболее вероятное значение (математическое ожидание) артериального давления

у данного пациента в течение соответствующего периода, т.е. характерный для данного пациента уровень артериального давления.

### **Вариабельность АД и ЧСС**

Для оценки variability артериального давления было использовано значение выборочного стандартного отклонения, представляющего собой среднеквадратичное значение разностей между отдельными значениями и средним арифметическим за соответствующий период.

$$VarAD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (P_i - AD_{cp})^2},$$

где  $i$  – порядковый номер измерения давления;  $P_i$  – значение  $i$ -го измерения.

Определялись следующие значения variability:

Суточная – среднее значение за 24 часа.

Дневная – среднее значение за период дневного бодрствования (по дневникам пациента).

Ночная – среднее значение за период ночного отдыха (по дневникам пациента).

Физиологически variability АД в интервалах 15–30 мин отражает реактивность СНС, но также зависит от среднего уровня АД, характера и интенсивности физической и психоэмоциональной активности.

### **Ночное снижение АД и ЧСС**

Определялось как относительное снижение АД в период ночного отдыха:  
(Среднедневное значение – Средноночное значение)/Среднедневное значение.

#### **2.1.4 Клинико-инструментальное обследование для исключения симптоматических форм АГ**

На втором этапе проводилось клинико-инструментальное обследование для исключения симптоматических форм АГ и подтверждения диагноза Гипертонической болезни (эссенциальной гипертонии).

### **Исключение ренопаренхиматозных заболеваний почек**

Исключение ренопаренхиматозных заболеваний почек проводилось с помощью следующих обследований и 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 К, креатинина сыворотки;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации по методу MDRD-pСКФ мл/мин/м<sup>2</sup>;
- УЗ исследование почек с оценкой состояния коркового и мозгового слоя, ЧЛС.

### **Исключение реноваскулярной АГ**

Исключение реноваскулярной АГ проводилось с помощью следующих обследований и показателей:

- доплерография почечных артерий с оценкой пиковых значений линейной скорости кровотока и резистивного индекса на уровне ствола и сегментарных ветвей почечной артерии.

### **Исключение эндокринных причин АГ**

Исключение эндокринных причин АГ проводилось с помощью следующих обследований и показателей:

- феохромоцитомы – содержание меткатехоламинов в суточной моче;
- гипер- гипопункция щитовидной железы:
  - ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>;
  - УЗИ;
  - гаммасцинтиграфия.

Гиперальдостеронизм:

- содержание альдостерона в сыворотке крови;
- активность ренина плазмы;
- ренин-альдостероновое соотношение.

Гиперкортицизм:

- клинические признаки:
  - прибавка веса;
  - лунообразное лицо;
  - низкая устойчивость кожи к повреждениям, плохая заживляемость ран и ссадин (руки и ноги);
  - горб буйвола (жировое отложение).

Гирсутизм:

- отечность ног;
- багровые стрии.

Гипертония.

Диабет.

Утончение кожи.

Атрофия и слабость мышц.

Содержание кортизола в сыворотке крови.

### **Исключение гемодинамических причин АГ**

Выявления клапанных и аортальных пороков как возможных причин АГ:

- эхокардиография с измерением полостей сердца, толщины стенок трансклапанных градиентов, площадей клапанных отверстий, и визуальной оценки створок и работы клапанов;
- аортография.

### **2.1.5 Оценка и оптимизация проводимого лечения**

Также оценивалась рациональность, объем и длительность антигипертензивной фармакотерапии.

Пациентам с впервые выявленной ГБ и длительностью предшествующей антигипертензивной терапии менее 6 мес. проводилась оптимизация лечения, после чего пациентам назначалась дата повторного обследования с целью оценки соответствия критериям включения/исключения для данного исследования.

Пациентам с субоптимальной антигипертензивной фармакотерапией также проводилась оптимизация лечения, после чего назначалась дата повторного обследования не менее чем через 6 месяцев с целью оценки соответствия критериям отбора пациентов для данного исследования.

Были использованы следующие критерии.

### **2.1.6 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 сист. АД (САД)  $\geq 160$  или диаст. (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст.
4. Письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### **2.1.7 Критерии исключения**

5. pСКФ (MDRD)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
6. Ср.- суточное САД (СМАД)  $< 135$  мм рт. ст.
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 РД.

Пациенты, отвечавшие по данным специализированного обследования 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 симпатическая денервации почек.

## **2.2 Общая процедура симпатической денервации почек**

Симпатическая денервация почек проводилась в рентген операционных, оснащённых рентгенохирургическими комплексами «AXIOM ARTIS» (установлен в 2009 году) и «INNOVA»GE (установлен в 2010 году) с использованием системы Symplicity: ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм и автоматизированный генератор РЧ-напряжения со встроенными алгоритмами управления подачей энергии в режиме контроля температуры (Medtronic, США).

### **2.2.1 Методика проведения**

Процедура включала четыре последовательных этапа: подготовительный, диагностический, лечебный и контрольный. Она была выполнена у 51 пациента (100 %), участвующего в исследовании.

#### **Диагностический этап**

С целью обеспечения чрескожного эндоваскулярного доступа к почечным артериям под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5 % была выполнена пункция бедренной артерии у 51 (100 %) пациента. Пункция выполнялась на 2 см ниже паупертовой связки, в месте наиболее четкой пульсации. После завершения анестезии скальпелем выполнялся небольшой надрез кожи (2–3 мм) для облегчения проведения иглы. Иглу проводили под углом 45°, фиксируя артерию средним и указательным пальцами левой руки. Прокол артерии осуществляли резким коротким движением иглы, пунктировали при этом только переднюю ее стенку. Далее через иглу проводили проводник в бедренную артерию. По проводнику в просвет артерии устанавливали интродьюсер для выполнения длительных вмешательств со сменой катетеров.

Обзорная аортография и селективная почечная ангиография была выполнена у 51 (100 %) пациента.

Выполнялась с целью определения рентгенанатомии почечных артерий и окончательной оценки показаний и противопоказаний к радиочастотной денервации почечных артерий. По данным ангиографии мы определяли количество почечных артерий, их диаметр, наличие аномалий, изгибов, сужений (в случае сужений выполняли определение градиента давления через сужение). Наличие стеноза с выраженным градиентом давления являлось противопоказанием к проведению денервации, поскольку в этом случае АГ в значительной степени обусловлено именно стенозом и адекватным методом лечения будет стентирование почечной артерии для устранения стеноза, денервация может быть выполнена вторым этапом на свободном участке почечной артерии при недостаточном гипотензивном эффекте. Также противопоказанием являлось наличие артерий малого диаметра, в которых абляция могла привести к повреждению значительной части механического каркаса артерии и нарушению ее механических свойств.

Для абдоминальной аортографии нами использовался диагностический катетер 6 F x 110 см Pigtail. Катетер проводился в абдоминальную аорту на уровень первого-второго поясничного позвонка (L1–L2) и с помощью автоматического иньектора выполнялась абдоминальная аортография. Контрастное вещество вводилось со скоростью 15 мл/с в объеме 30 мл. Режим съемки 10 кадров/с. По всем правилам рентгенохирургии проводниковый катетер 6 Fr с помощью диагностического проводника диаметром 0,35 мм поочередно устанавливался в устье левой или правой почечной артерии, после чего выполнялась селективная почечная артериография. По ее результатам оценивалось состояние почечных артерий (диаметр, длина, наличие атеросклероза).

### **Лечебный этап**

Далее аблационный катетер позиционировался в почечной артерии так, чтобы концевой электрод был прижат к ее стенке. Затем 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 в режиме контроля температуры с предельным значением 70 °С и максимальной мощностью 8 Ватт последовательно в 6–8 точках по длине артерии в зависимости от типа процедуры: стандартной или дистальной.

### **Контрольный этап**

Заключался в проведении повторного рентгенконтрастного исследования аорты и почечных артерий после проведения воздействия для диагностики возможных повреждений. Выполнялся в виде селективной левой и правой почечной ангиографии.

#### **2.2.2 Анестезиологическое обеспечение**

В соответствии с организацией клиники вопросы анестезиологического обеспечения операций ренальной денервации решала команда специалистов, состоящая из врача-анестезиолога-реаниматолога, медицинской сестры-анестезиста и врача функциональной диагностики.

Пациентам обеспечивалась комплексная анестезиологическая защита:

- адекватный мониторинг витальных функций (инструментальный и лабораторный);
- выбор рационального способа анестезии, соответствующего объему операции и функциональному состоянию пациента;
- выбор адекватного способа вентиляции легких;
- проведение рациональной инфузионно-трансфузионной терапии;

– обеспечение гладкого течения периода ранней послеоперационной (послеанаркозной) адаптации.

Минимальный обязательный стандарт мониторинга. По нашему общему мнению, наиболее лаконичные рекомендации по минимальному обязательному стандарту мониторинга в анестезиологии и интенсивной терапии предлагает American Society of Anesthesiologist (ASA (2005). Данный протокол был использован в данной работе.

1. Квалифицированный анестезиологическо-реанимационный персонал присутствовал в операционной в течение всего времени проведения анестезиологического пособия; при транспортировке пациента из операционной к месту дальнейшего нахождения (палата профильного отделения).

2. Мониторировались следующие параметры:

- электрокардиограмма – непрерывно;
- пульсоксиметрия – непрерывно;
- неинвазивное артериальное давление – каждые 5 мин.

3. В случае, когда пациенту проводилась ИВЛ, при любом способе обеспечения проходимости дыхательных путей в обязательном порядке мониторировались:

- содержание кислорода во вдыхаемой смеси;
- герметичность контура.

4. Системы мониторинга подсоединялась к пациенту до начала манипуляция и оставалась в таком состоянии на всем протяжении анестезиологического пособия.

5. Врач анестезиолог-реаниматолог проверял работоспособность оборудования до начала проведения анестезиологического пособия.

### **Предоперационная подготовка**

На основании изучения анамнеза, физикального исследования, данных функциональной и лабораторной диагностики анестезиолог делал заключение о состоянии больного, а также определял степень риска вмешательства и анестезии.

Выполнялась премедикация:

– за 20 мин до начала вмешательства:

– диазепам 10 мг в/м;

– супрастин 20 мг в/м.

Оригинальная программа рациональной анестезии для эндоваскулярной ренальной денервации описана в соответствующем разделе главы «Собственные исследования».

### **2.3 Периоды наблюдения**

После вмешательства пациенты наблюдались в течение 6 мес. Через 1 и 6 мес. после вмешательства проводились контрольные обследования, которые включали:

1 месяц

- 1) оценку нежелательных явлений;
- 2) анализ сопутствующей фармакотерапии;
- 3) стандартное измерение офисного АД;
- 4) суточное мониторирование АД.

6 месяцев

- 1) оценку нежелательных явлений;
- 2) анализ сопутствующей фармакотерапии;
- 3) стандартное измерение офисного АД;
- 4) суточное мониторирование АД;
- 5) стандартные клинические и биохимические лабораторные тесты;
- 6) определение суточной протеинурии;
- 7) УЗ доплерография почечных артерий.

### **2.4 Обработка и статистический анализ данных**

На первом этапе качество данных оценивалось с помощью гистограмм распределения. По механизму образования все переменные, использованные в данном исследовании относились к 2 типам распределения: нормальное или

гауссово для значений количественных измерений биологических параметров (рост, вес, АД, ЧСС и т.д.) и биномиальное – для долей и процентов. В случаях, если при анализе гистограмм выборочные распределения этих значений в данном исследовании, существенно отличались от нормального (например, гистограммы типа «Manhattan»), данные перепроверялись по первичным документам на ошибки значений и нарушение критериев отбора пациентов.

Соответственно типам распределения для описания переменных использовались  $M$  – среднее значение и  $SD$  – среднеквадратичная ошибка выборки. Для проверки гипотез о межгрупповых различиях в случае нормального распределения использовался 2-х сторонний  $t$ -критерий (парный для разных временных интервалов и непарный для разных групп), в случае в процентов/долей применялся критерий  $\chi^2$ . Использование  $t$ -критерия основывалось на теореме о центральном пределе (при увеличении размера выборок их средние значения стремятся к нормальному распределению, даже если сами выборочные распределения отличаются от нормального).

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Характеристика пациентов, принявших участие в клиническом исследовании по теме диссертации

По результатам клинического обследования в соответствии с установленными критериями в исследование по теме диссертации было включено 54 пациента. На этапе проведения диагностической ангиографии 3 пациента были исключены из исследования. В одном случае причиной исключения был выраженный атеросклероз почечной артерии, который переводил соответствующий случай в симптоматическую гипертонию. В другом случае причиной исключения был диффузный атеросклероз почечной артерии практически на всем протяжении, который не оставлял достаточно места для проведения воздействия. У 3-го пациента выявлены множественные артерии, при этом диаметр артерий был менее 2,5 мм, что имеет неприемлемо высокий риск повреждения артерии из-за существенного снижения кровотока при введении катетера (таблица 5).

Таблица 5 – Анатомические причины исключения пациентов из группы активного лечения

|                                                                                                           |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом и/или распространением на большую часть почечной артерии | 1 |
| Множественные артерии узкого диаметра                                                                     | 1 |
| Диффузный атеросклероз с поражением ствола и сегментарных ветвей                                          | 1 |

Таким образом, в исследовании принял участие 51 пациент.

По своим клиническим характеристикам выборка, исследованная в данной работе, представляла собой типичных пациентов с резистентной АГ – среднего возраста, с повышенной массой тела, преимущественно с АГ 2–3-й степени, сохранявшейся при регулярном приеме 3–5 антигипертензивных препаратов. Основная коморбидность – ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет с распространенностью примерно по 20–25 % для каждого заболевания. Несмотря

на высокое АД, функция почек была практически нормальная. Всем пациентам проводилась интенсивная фармакотерапия – в среднем 4 препарата, почти всегда включавшая диуретик.

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 6.

Таблица 6 – 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 с АД, 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)  |
| ММЛЖ                                                                                                                                                                                                 | 262,3 (±78,2) |
| рСКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                          | 78,4(±20,3)   |
| Количество препаратов                                                                                                                                                                                | 4,2±1,0       |
| Лечение диуретиками                                                                                                                                                                                  | 96,1 %        |
| <i>Примечание.</i> ИБС – ишемическая болезнь сердца; MDRD СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; 24-ч АД – среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторинга |               |

Симпатическая денервация почек была выполнена у 51 пациента. Средние значения наиболее важных характеристик выполнения процедуры ренальной денервации представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Лучевая и контрастная нагрузка

|      |                        |                |                     |
|------|------------------------|----------------|---------------------|
|      | Продолжительность, мин | Доза контраста | Доза облучения, мЭв |
| М±SD | 77,8±25,4              | 146,3±45,6     | 3,1±2,4             |

У 7 (14,5 %) пациентов с высокой вероятностью ИБС по данным предварительного обследования была выполнена коронарная ангиография, что привело к небольшому завышению данных показателей, которое следует принимать во внимание при интерпретации этих данных.

### **3.2 Анатомические варианты дистального деления почечной артерии по данным ангиографии и оптимальные модели пространственного размещения РЧ-воздействий**

#### **3.2.1 Требования к пространственному размещению аблационных 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, что требует выполнять точечные абляции на расстоянии друг от друга не менее чем 5 мм для сохранения промежутков интактной стенки между повреждениями, во избежание их слияния в распространенные деформации стенки артерии и нарушения кровотока. Экспериментальные исследования показывают, что абляция с помощью системы Symplicity вызывает трансмуральную коагуляцию тканей стенки почечной артерии [77]. В большинстве случаев деформация контура после воздействия выглядит как одностороннее локальное сужение просвета – выступ со стороны той стенки, которая контактировала с электродом. Наличие у катетера Symplicity специальной рентгенконтрастной метки на расстоянии 5 мм от концевой электрода позволяет оценить размер коагуляционного повреждения. Локальные деформации имеют длину основания от половины до 3/4 расстояния между концевым электродом и меткой, т.е. 3–4 мм и такую же высоту (рисунок 4). Такая специфическая деформация контура стенки часто рассматривается как локальный отек. Однако это крайне маловероятно, так как стенка артерии имеет толщину 0,5–0,6 мм, в то время как тангенциальный размер деформации (перпендикулярно

стенке) составляет до 3 мм, т.е. отек должен увеличить толщину стенки в 5–6 раз, что невозможно физически, учитывая плотную структуру стенки и мощный каркас из коллагеновых волокон. Более вероятна инвагинация стенки в просвет артерии вследствие коагуляции.

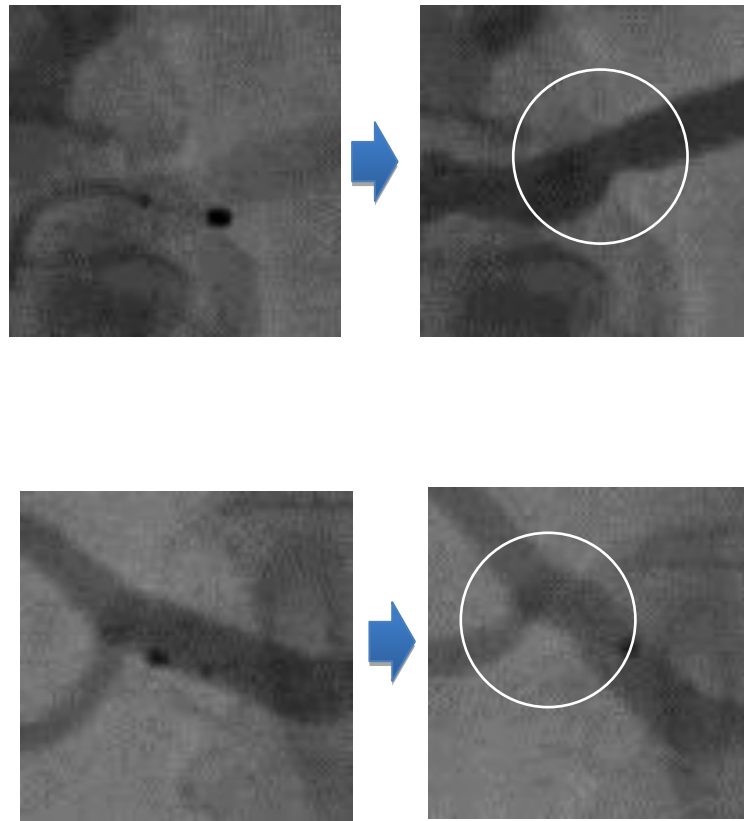


Рисунок 4 – Деформация стенки артерии размером 3–4 мм в результате абляции ренальным электродом (размер повреждения определяется, исходя из расстояния между концевым электродом и специальной контрастной меткой в 5 мм – протяженность деформации составляет более половины этого расстояния)

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 существенному нарушению кровотока (рисунок 5).

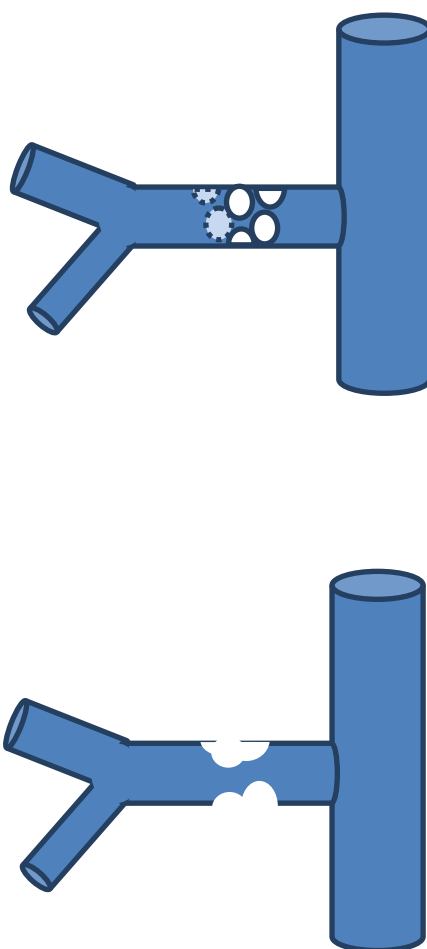


Рисунок 5 – Схема возникновения протяженной деформации артерии с нарушением пропускной способности в результате близко расположенных трансмуральных абляций

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, следовательно, обеспечивающим сохранение участка неповрежденного каркаса ткани (в настоящее время рекомендуется 5 мм при использовании катетера Symplicity).

### **3.2.2 Простейшая модель пространственного размещения абляционных воздействий в стволе почечной 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. В то же время, благодаря, безопасному расстоянию между точками в 5 мм механический каркас артерии будет сохранен и риск стеноза артерии будет минимальным. При типичном диаметре почечной артерии 5–6 мм, ее периметр равен 16–19 мм и для полного кругового покрытия потребуется от четырех до шести воздействий с размером повреждения 3–4 мм, каждое из которых будет покрывать 30–45 % окружности. Если каждый следующий сектор (например, почасовой стрелке) обрабатывается на расстоянии 5 мм от предыдущего по длине артерии, то для кругового воздействия потребуется 2–3 см свободной длины артерии. Именно такая модель распределения воздействий – «дискретная спираль» – была разработана и использована в исследованиях Symplicity. Соответствующая техника вмешательства представляла собой введение концевое электрода в дистальную часть ствола и затем пошаговое выполнение аблаций с ротацией на 45 градусов и вытягиванием катетера на 5 мм между последовательными воздействиями. Использование такой простой модели было обусловлено тем, что ствол почечной артерии практически всегда представляет собой простой цилиндр с 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 вариантов короткой длины ствола, не позволяющей разместить нужное количество секторальных воздействий.

В отличие от ствола почечной артерии, анатомия сегментарных ветвей отличается большой 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.

### **3.2.3 Анатомические варианты деления почечной артерии на сегментарные ветви по данным ангиографии**

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

- 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 типы деления (трифуркации, ранее деление сегментарных ветвей на артерии 2-го порядка и т.д.) – 19,6 %.

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

1. Модели аблационного воздействия для сегментарных ветвей с диаметром 4 мм и более.

Для данных условий нами была разработана оригинальная укороченная модель равномерного кругового воздействия. Расположение воздействий на разные сектора окружности по спирали далеко не самый оптимальный способ использования длины артерии. Требуемое для выполнения кругового вмешательства расстояние по оси артерии может быть уменьшено, если точки воздействия располагаются не по спирали, а попарно на противоположных сторонах, в условно «шахматном» порядке. При этом расстояние между точками на противоположных сторонах будет не меньше, чем гипотенуза прямоугольного треугольника, катетами которого являются 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 гипотенуза прямоугольного треугольника, равная квадратному корню из суммы катетов  $\sqrt{4^2 + 3^2} = 5$ , т.е. аблации на противоположных стенках артерии могут выполняться на расстоянии не 5, а 3 мм. Если, например, выполнить аблации последующей схеме: верхняя-нижняя-передняя-задняя, то между 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й точками можно использовать расстояния по оси в 3 мм, а между 2-й и 3-й точками – традиционное 5 мм. Соответственно фактические расстояния между точками будут не менее 5 мм, а общее расстояние по оси  $= 3 + 5 + 3 = 11$  мм.

2. Модели аблационного воздействия для узких сегментарных ветвей 2,5–4 мм.

Исходя из рентгеноскопической оценки размеров зоны аблационного повреждения в 3–4 мм, два таких повреждения на противоположных стенках в сумме предположительно будет занимать более 50 % окружности артерии с диаметром менее 4 мм (длина окружности менее 12,6 мм). В частности  $\approx 65$  % (55–70), если диаметр сосуда 3,5 мм и  $\approx 75$  % (65–85), если диаметр 3 мм). При этом в узких артериях действует дополнительный фактор – инвагинация коагулированной стенки в просвет артерии, развивающаяся в ходе аблации существенно сужает ее просвет и вызывает значительное замедление кровотока, в результате уменьшается его охлаждающий эффект, что ведет к пропорциональному повышению температуры ткани во время аблации и соответствующему 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.

В артериях с диаметром менее 2,5 мм инвагинация стенки, развивающаяся в месте расположения электрода во время термического воздействия, может сместить электрод к противоположной стенке и даже прижать его к ней достаточно плотно, что приведет к значительному циркулярному повреждению

стенки артерии с риском развития значимого стеноза артерии. Поэтому проведение аблаций в артериях с диаметром менее 3 мм не рекомендуется.

### **3.2.5 Оптимальные модели пространственного размещения абляционных воздействий для селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий при разных анатомических вариантах их формирования**

Наиболее частым вариантом дистального деления почечной артерии является бифуркация, так называемое деление на 2 сегментарные ветви. В свою очередь, для бифуркации наиболее частым подвариантом является неравномерное деление, когда после бифуркации одна ветвь имеет диаметр, практически равный диаметру общего ствола артерии, и выглядит как его продолжение, а другая ветвь имеет меньший диаметр и отходит под углом близким к 90 % (рисунок 6).

В этом случае оптимальная модель пространственного расположения воздействий следующая. В большей ветви – 4 воздействия в следующем порядке верхняя-нижняя-передняя-задняя стенки с расстоянием между точками по оси 3–5–3 мм соответственно. В меньшей ветви – 2 воздействия верхняя-нижняя стенки (рисунок 7).



Рисунок 6 – Варианты типичной бифуркации почечной артерии, при которой одна из сегментарных ветвей представляет собой продолжение основного ствола

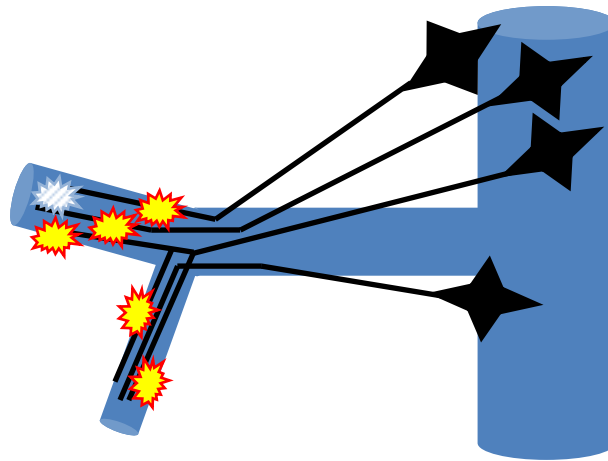


Рисунок 7 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае типичной бифуркации

Случаи истинной бифуркации на 2 равные ветви могут быть разделены на 2 подтипа:

а) бифуркации с двумя ветвями по 4 мм (рисунок 8). В этом случае необходимо выполнить как в первом варианте по 4 воздействия в каждой ветви для полностью кругового покрытия (рисунок 9).

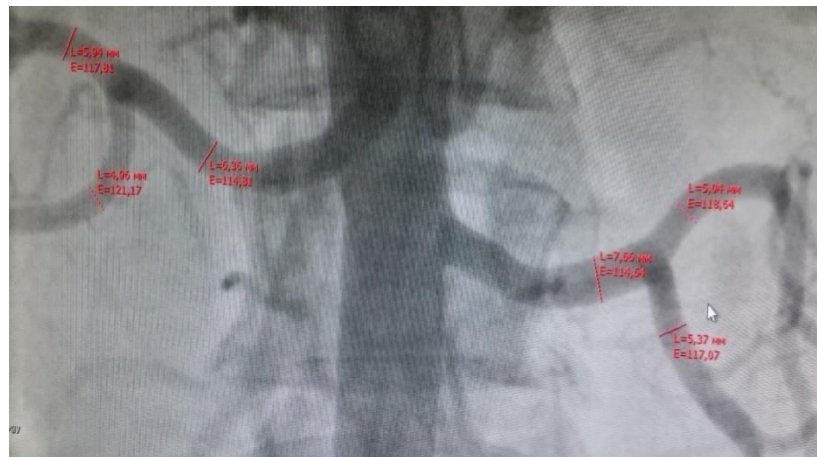


Рисунок 8 – Истинная бифуркация почечной артерии на равные ветви с диаметром 4 мм и более

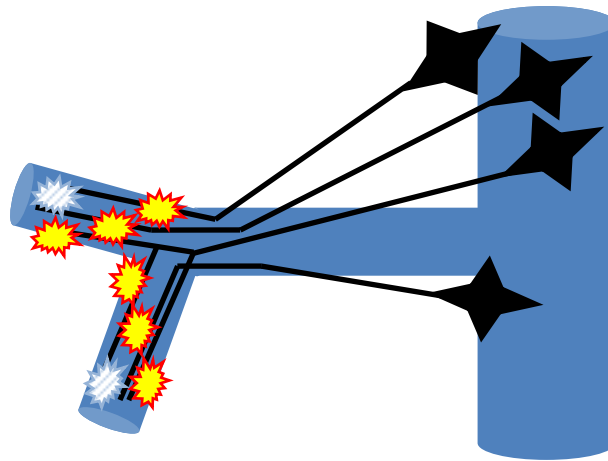


Рисунок 9 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае истинной бифуркации на 2 ветви с диаметром 4 мм и более

б) бифуркации с двумя ветвями менее 4 мм (рисунок 10). В случае истинной бифуркации, когда ствол делится на равные по диаметру ветви с диаметром менее 4 мм (рисунок 10), оптимальная схема абляции будет включать 4 воздействия: по 2 – в каждой ветви на противоположных стенках (рисунок 11).

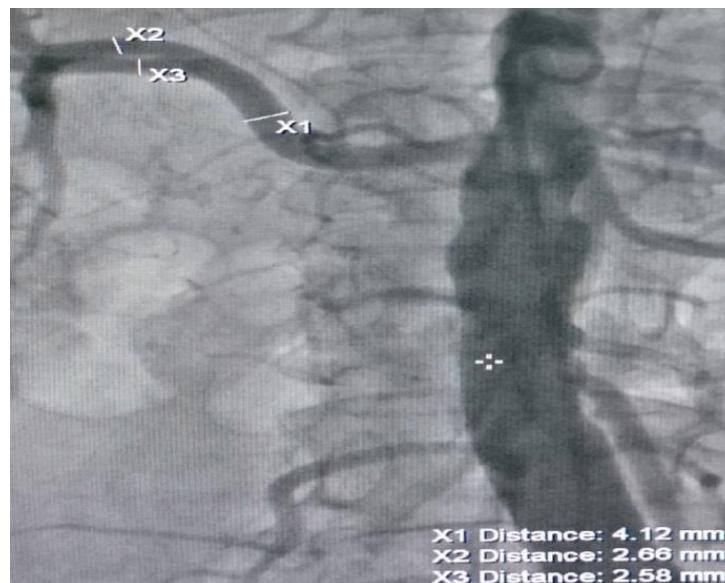


Рисунок 10 – Истинная бифуркация почечной артерии на равные ветви с диаметром менее 4 мм

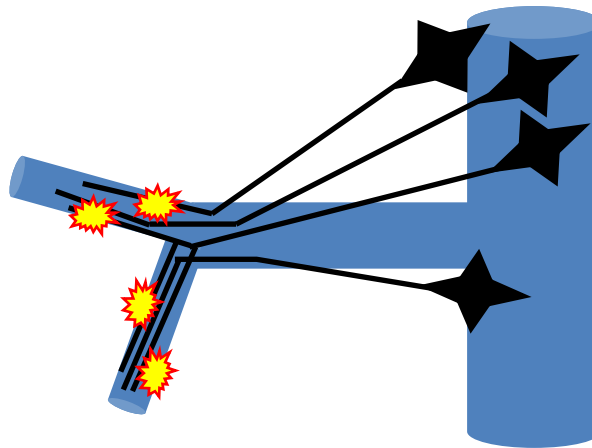


Рисунок 11 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае истинной бифуркации на 2 ветви с диаметром менее 4 мм

В случае трифуркации сегментарные ветви практически всегда имеют размер менее 4 мм и количество абляций будет по 2 в каждой артерии – всего 6 (рисунки 12, 13).

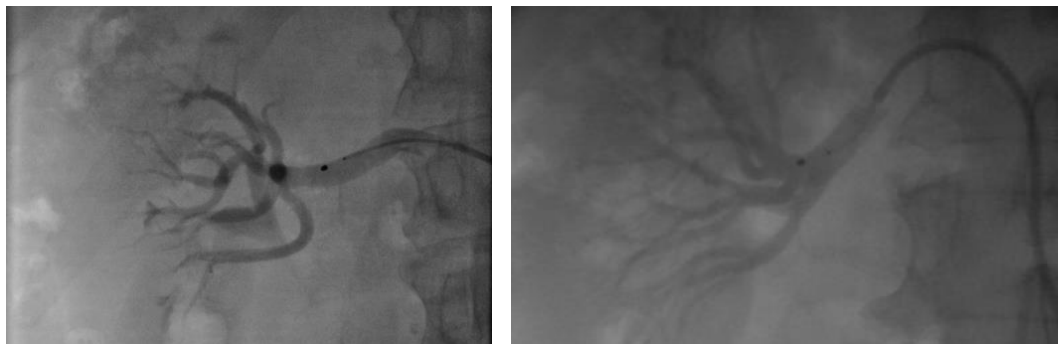


Рисунок 12 – Варианты трифуркации почечной артерии

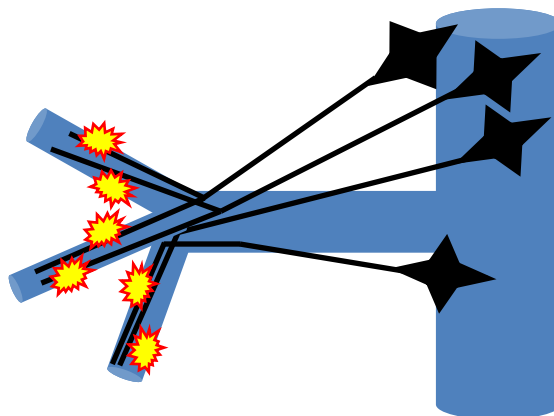


Рисунок 13 – Пространственная модель дистальной симпатической денервации почек в случае трифуркации почечной артерии

Также во всех случаях, когда проводилась абляция узкой ветви с помощью воздействия только в двух точках, целесообразно сделать дополнительно, по крайней мере, 2 воздействия в дистальной части общего ствола перед бифуркацией для компенсации возможно не полностью кругового покрытия ветви при таком воздействии, а также, если какая-либо из ветвей была слишком узкой для проведения абляции, и воздействие в ней не выполнялось, т.е. если абляция в сегментарных ветвях оказалась недостаточно полной.

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 воздействия, тогда как в короткой сегментарной ветви 1-го порядка диаметром 4 мм и более это не представляется возможным (рисунки 14, 15).

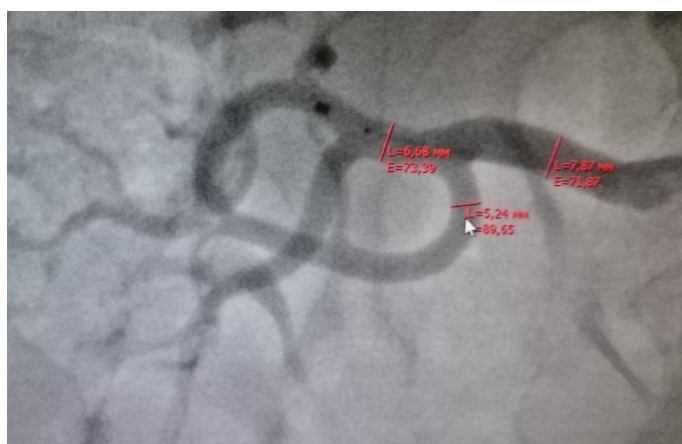


Рисунок 14 – Раннее деление сегментарной ветви

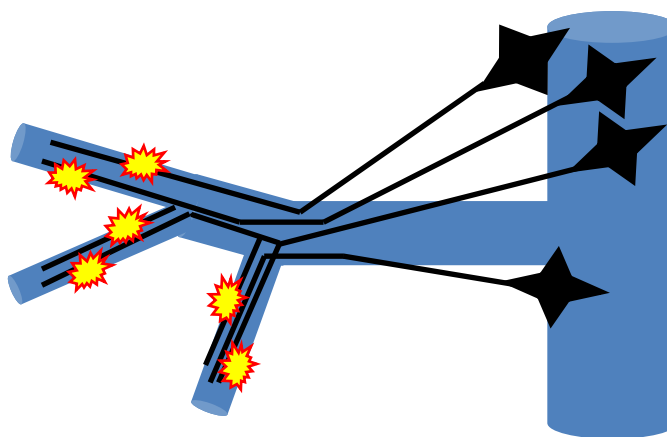


Рисунок 15 – Схема дистальной симпатической денервации почек при раннем делении сегментарной ветви

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 части 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.

### **3.3 Методика катетеризации почечной артерии**

**для селективной эндоваскулярной денервации ее сегментарных ветвей с использованием ренальных электродов**

Дистальный характер вмешательства требует изменения методики катетеризации почечной артерии. Стандартная катетеризация почечной артерии, например для проведения селективной ангиографии, представляет собой установку проводникового катетера в место отхождения артерии от аорты – устье. Она может выполняться как с помощью проводника (0,35 мм) для неспецифических катетеров, так и за счет специальной формы катетера, например RDC (renal double curve) – ренальный с двойной кривизной, который

в соответствии со своим названием имеет 2 изгиба: концевой малого радиуса – для попадания в устье почечной артерии и опорный изгиб большого радиуса для создания упора в противоположную стенку аорты, обеспечивающего прижимающую силу для концевой части и ее устойчивое положение в устье артерии.

Особенностью катетеризации артерии при проведении дистальной денервации сегментарных ветвей почечной артерии является необходимость глубокой интубации почечной артерии проводниковым катетером. В отличие от вмешательств при атеросклерозе почечных артерий, который в большей части локализуется в области устья, при денервации сегментарных ветвей проводниковый катетер целесообразно проводить на значительное расстояние в т.ч. и в сегментарные ветви, что имеет ряд преимуществ. Первое – более устойчивое положение электрода, что особенно важно при аблации передней/задней стенок сосуда, когда наблюдается значительное скольжение электрода при пульсации артерии и в результате этого плохой контакт с тканью. При глубокой интубации артерии проводниковый катетер ограничивает свободу пульсового движения электрода внутри сосуда (рисунок 16).



Рисунок 16 – Катетер заведен до с\3 ПА, хорошая фиксация

Другим важным преимуществом является то, что глубокая катетеризация артерии обеспечивает формирование более интенсивного рентгенконтрастного изображения за счет введения контраста непосредственно вблизи контакта электрода со стенкой сосуда, в идеале – селективное «тугое» заполнение соответствующей ветви, с возможностью более детального и четкого изображения этих ветвей в режиме киносъемки, с целью максимально точной верификации положения электрода в сегментарной ветви.

Денервация на уровне сегментарных артерий может выполняться и при атеросклеротическом поражении ствола артерии. Очень часто мы встречались с нестенозирующим атеросклерозом проксимальной трети почечных артерий. В таких ситуациях, используя нашу методику, становится возможным уверенно и безопасно проводить абляции не беспокоясь о том, что можно повредить измененную атеросклерозом стенку почечной артерии воздействуя на нее радиочастотной энергией (рисунки 17–19).



Рисунок 17 – Нестенозирующий атеросклероз устья почечной артерии справа и верхней почечной артерии слева



Рисунок 18 – Катетер заведен за стенозированный участок. Абляции наносятся в д\3 ствола почечной артерии слева





Рисунок 19 – Катетер заведен за стенозированный участок.  
Абляции наносятся в д\3 ствола почечной артерии справа

Абляционный ренальный катетер имеет управляемую концевую часть. С помощью элементов рукоятки катетера оператор может сгибать концевую часть катетера. Эта особенность функционального дизайна абляционных катетеров была разработана для родительских эндокардиальных электродов как необходимость для установки концевой части катетера внутри камер сердца в проекции проводящих путей, и сохранилась в дизайне ренальных электродов. Данная функциональность позволяет вводить катетер в почечную артерию без использования проводника, поскольку в данном случае сама управляемая часть абляционного катетера исполняет роль проводника. Применение такой техники катетеризации позволяет существенно уменьшить время ее выполнения, количество контраста и дозу облучения пациента, т.е. увеличить безопасность вмешательства.

### **3.4 Программа рациональной анестезии для эндоваскулярной ренальной денервации**

В отличие от большинства эндоваскулярных вмешательств процедура ренальной денервации сопровождается выраженной афферентной ноцицептивной импульсацией в сочетании с рефлекторными явлениями вазоспазма. Характерной

особенностью является комбинация болевых импульсов из места сосудистого доступа и непосредственно из зоны вмешательства, т.е. комбинация поверхностной соматической боли и истинной локализованной висцеральной, а в некоторых случаях еще и иррадиирующей висцеральной болью. Также в подавляющем большинстве случаев ренальная денервация сопровождается интенсивной рефлекторной стимуляцией вегетативной нервной системы с развитием ее дисфункции, что проявляется выраженными колебаниями артериального давления и частоты сердечных сокращений, тошнотой, рвотой, потливостью, психоэмоциональным возбуждением. При оценке уровня боли по цифровой шкале подавляющее большинство опрошенных оценили боль в 6–8 баллов. Таким образом, эндоваскулярная ренальная денервация требует эффективного анестезиологического пособия. При этом, сегодня отсутствуют какие-либо специальные программы или рекомендации по анестезиологическому обеспечению эндоваскулярных вмешательств. Это обусловлено тем, что эндоваскулярные процедуры, по большей части, не сопровождаются интенсивной болью, требующей анестезии. Ренальная денервация, по сути, составляет одно из немногих исключений. Применение для ренальной денервации протоколов анестезии, разработанных для хирургических вмешательств, очевидно, является избыточным и нерациональным. Таким образом, имеется острая необходимость в создании специальных программ рациональной анестезии для ренальной денервации.

Исходя из вышеописанной комбинации интенсивной ноцицептивной импульсации и вегетативной стимуляции, характерных для процедуры эндоваскулярной ренальной денервации, в рамках данной темы была разработана оригинальная программа рационального анестезиологического пособия, комбинирующая стратегии мультимодальной периоперационной анальгезии и рациональной седации. Стратегия мультимодальной пери-операционной анальгезии – достижение адекватного обезболивания за счет комбинации эффектов различных анальгетиков, что позволяет назначать их в меньших дозах и соответственно, получить снижение частоты побочных эффектов [71].

Первичный процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности на окончаниях чувствительных нервов – трансдукция. Наряду с трансдукцией ноцицепцию составляют еще 3 физиологических процесса: трансмиссия, модуляция, перцепция. Трансмиссия – проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервов. Модуляция – это процесс, при котором ноцицептивная трансмиссия модифицируется под влиянием нейрональных воздействий. Перцепция является финальным процессом, при котором трансдукция, трансмиссия и модуляция, взаимодействуя с индивидуальными физиологическими особенностями личности, создают конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль. Целью мультимодальной интраоперационной анальгезии является полная антиноцицепция: ингибирование не только процессов трансдукции, но также модуляции и перцепции. В прямом соответствии с данной концепцией в разработанной нами программе рационального анестезиологического пособия мы использовали малые дозы опиоида (фентанил 0,015 мкг/кг/мин) и  $\alpha_2$  – агониста центрального действия нефопама (болюс 20 мг), что обеспечивает максимальное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Фентанил подавляет передачу болевых импульсов в коре головного мозга на уровне пре- и постсинаптических опиоидных рецепторов. Нефопам – подавляет передачу болевых импульсов в коре головного мозга на уровне пре- и постсинаптических  $\alpha_2$  – рецепторов – используется в виде однократного введения в дозе 20 мг в/м за 30 минут до вмешательства [7, 27, 40].

Для подавления эмоционального компонента боли использовалась непрерывная инфузия пропофола в дозе 1–3 мг/кг/ч.

Мы сравнили эффективность и безопасность описанной программы рационального анестезиологического обеспечения с традиционной анестезией (фентанил 0,03 мкг/кг/мин + пропофол 1–3 мг/кг/ч) в рамках специального исследования группа рационального анестезиологического обеспечения составила 25 пациентов, группа традиционной анестезии – 26 пациентов, перенесших процедуру ренальной денервации. Эффективность интраоперационной анальгезии

оценивалась по визуально-аналоговой шкале VAS, а седации – по Ричмондской шкале возбуждения и медикаментозной седации (RASS). У пациентов группы рациональной анестезии отмечалась хорошая и удовлетворительная анальгезия VAS 3–4 балла, а также хорошая седация RASS –2–0 балла, аналогичные показателям в группе традиционной анестезии (VAS 2–4 и RASS –3–1), также наблюдалась нейровегетативная стабильность на период оперативного вмешательства, удовлетворительная интраоперационная атараксия и антеградная амнезия, не было зафиксировано ни одного случая угнетения дыхания, в то время как в группе традиционной анестезии их было 7. Также в группе рациональной анестезии было значительно меньше случаев рвоты (4 против 10), озноба (1 против 4), сохранения боли в послеоперационном периоде (3 против 7) по сравнению с традиционной анестезией. Таким образом, разработанная программа рациональной анестезии обеспечивала аналогичную анальгезию и седацию пациентов, но сопровождалась значительно меньшим количеством осложнений в сравнении с традиционной анестезией, что является очевидным следствием использования в 2 раза меньших доз опиоидов (в данном случае фентанила).

### **3.5 Методика нефропротекции при проведении селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального катетера**

Необходимой частью вмешательства является абдоминальная аортография для оценки состояния абдоминальной аорты и почечных артерий, которая позволяет определить анатомические показания и противопоказания к проведению ренальной денервации. Может быть использована стандартная методика – катетер проводился в абдоминальную аорту на уровень первого-второго поясничного позвонка (L1–L2) и с помощью автоматического иньектора выполнялась абдоминальная аортография, контрастное вещество в объеме 30 мл вводилось со скоростью 15 мл/с, скорость съемки может быть снижена до 10 кадров/с, что вполне достаточно для хорошей визуализации. Перед нанесением воздействий необходимо контролировать положение электрода по отношению

к стенке почечной артерии, в нашем исследовании мы использовали по 5 мл контрастного вещества при каждой новой локализации электрода. Контраст вводился в почечную артерию от руки с помощью шприца для в\м инъекций объемом 10 мл.

Исходя из необходимости введения значительного объема контраста при проведении ренальной денервации, что потенциально увеличивает нефротоксичность данного вмешательства мы разработали оригинальную методику комплексной нефропротекции специально 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. Нам удалось снизить общее количество вводимого контрастного вещества за счет его разведения физиологическим раствором в пропорции 1:2. При этом качество ангиографической картинки вполне достаточное для оценки состояния абдоминальной аорты и почечных артерий (рисунок 20).



Рисунок 20 – Контраст 100 % (слева), контраст в разведении 1:2 (справа)

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

#### **3.6.1 Дизайн исследования**

Для проверки предположения о том, что метод селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии обладает большей эффективностью, чем стандартный с равномерным распределением воздействий в общем стволе артерии было выполнено сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами (критерии отбора пациентов в исследование описан в главе 2).

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу стандартного и вышеописанного вмешательства в сегментарных ветвях почечных артерий. Непосредственно, рандомизация – назначение того или иного типа вмешательства в соответствии с ранее составленным планом, проводилась в рентгеноперационной оператором, выполняющим вмешательство, и тип проведенного вмешательства оставался неизвестным для пациентов и врачей, выполнявших оценку исходов, например, измерение давления, суточное мониторирование и т.д. Таким образом, был обеспечен двойной слепой характер испытания.

**Конечные точки.** Первичной конечной точкой исследования была разница в снижении среднесуточного систолического АД через 6 мес. Вторичными конечными точками были с различия в частоте осложнений, разность между изменениями скоростей кровотока в почечных артериях, удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина сыворотки и рСКФ через 6 мес. после вмешательства (показатели безопасности); разность в снижении среднесуточного диастолического АД через 6 мес., среднедневного, средненочного АД и офисного АД через 1 и 6 мес., ЭхоКГ через 6 мес. (показатели эффективности) (рисунок 21).

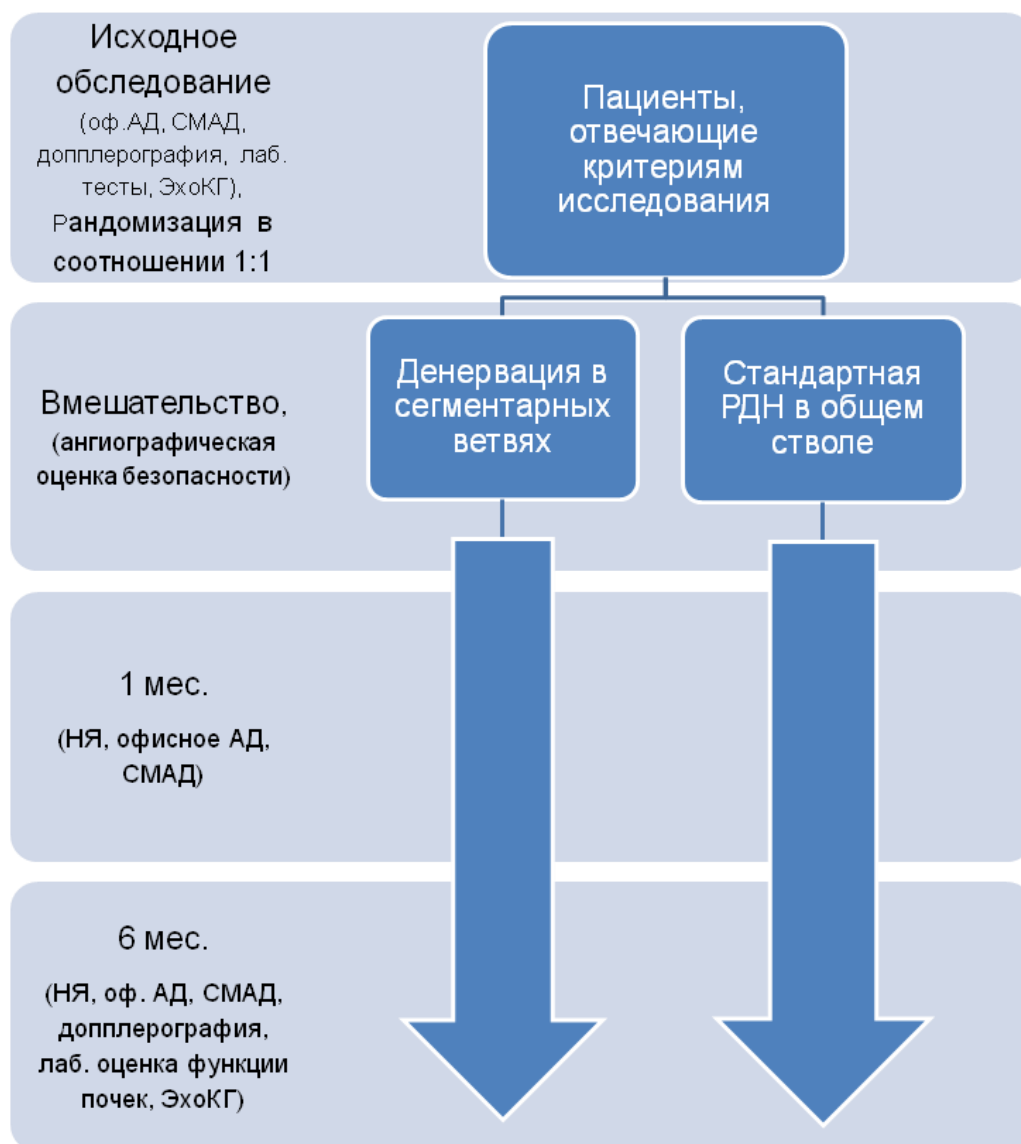


Рисунок 21 – Дизайн сравнительного исследования традиционного и анатомически оптимизированного метода РДН

### 3.6.2 Характеристика пациентов по группам

Селективная эндоваскулярная денервация сегментарных ветвей почечной артерии была выполнена у 25 пациентов, 26 пациентов было прооперировано по стандартной методике (группа сравнения). Клинически группы существенно не отличались, за исключением того, что в группе стандартной РДН была тенденция к более высоким значениям среднесуточного систолического АД. Также в этой группе была относительно выше исходная концентрация креатинина сыворотки и соответственно ниже скорость клубочковой фильтрации, чем у пациентов в

группе денервации сегментарных ветвей почечной артерии, тем не менее, оба показателя оставались в пределах нормы (таблица 8).

Таблица 8 – 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 с АД, 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    |
| Serum creatinine, мкмоль/Л                                                                                                                                                                                                                            | 78,4(±25,1)             | 90,0(±20,9)  | 0,01  |
| pСКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                           | 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> ИБС – ишемическая болезнь сердца; MDRD СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; 24-ч АД – среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторинга; P – уровень значимости различий, NS – незначимо |                         |              |       |

Технический успех вмешательства составил 100 %. В рамках оценки безопасности вмешательства было зарегистрировано единственное пери-операционное событие – псевдоаневризма бедренной артерии, что представляет собой осложнение пункции бедренной артерии, не связанное с РЧ-воздействием на почечные артерии. Также это осложнение не было связано с диаметром аблационного катетера, поскольку в обоих случаях использовался один и тот же проводниковый катетер диаметром 7 F (2,33 мм).

Выполнение аблаций в сегментарных ветвях почечной артерии не сопровождалось значимыми стенозами или другими критическими повреждениями, т.е. оказалось безопасным (рисунок 22).

Через 6 мес. наблюдения были обследованы 44 (23 из группы денервации сегментарных артерий, 21 из группы стандартного вмешательства).

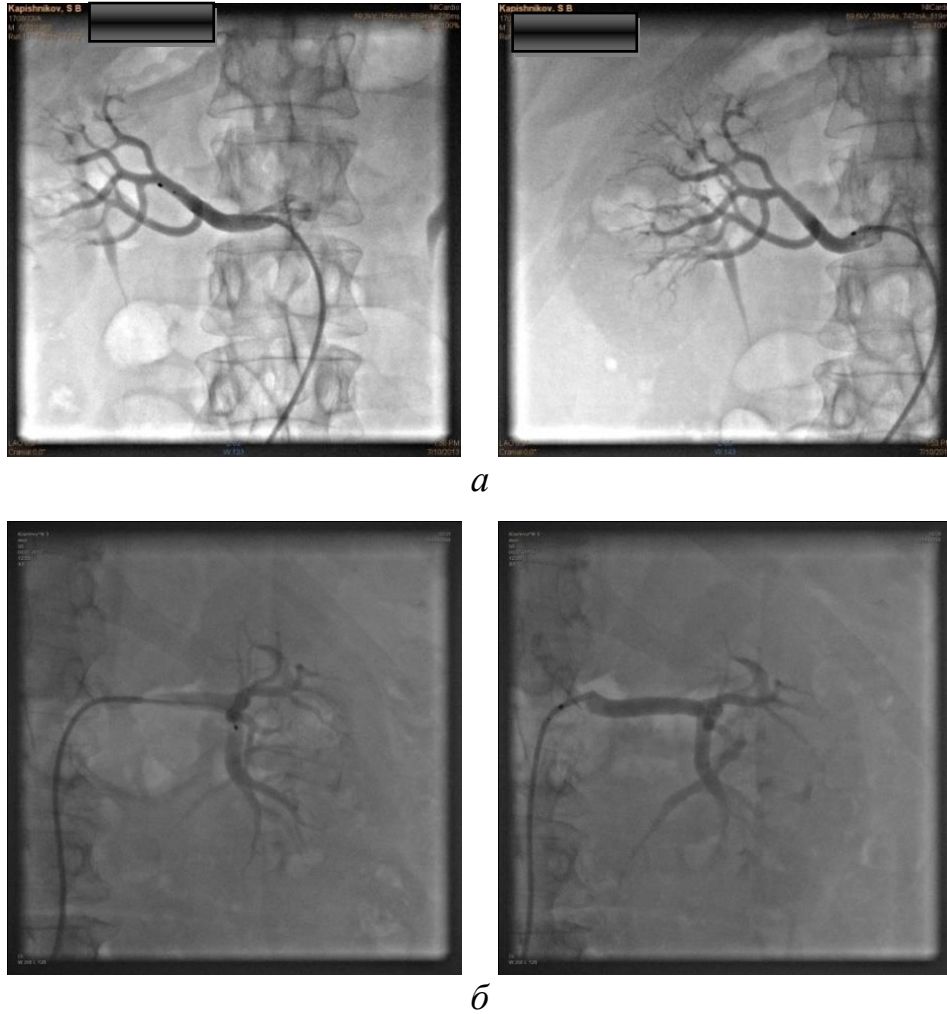
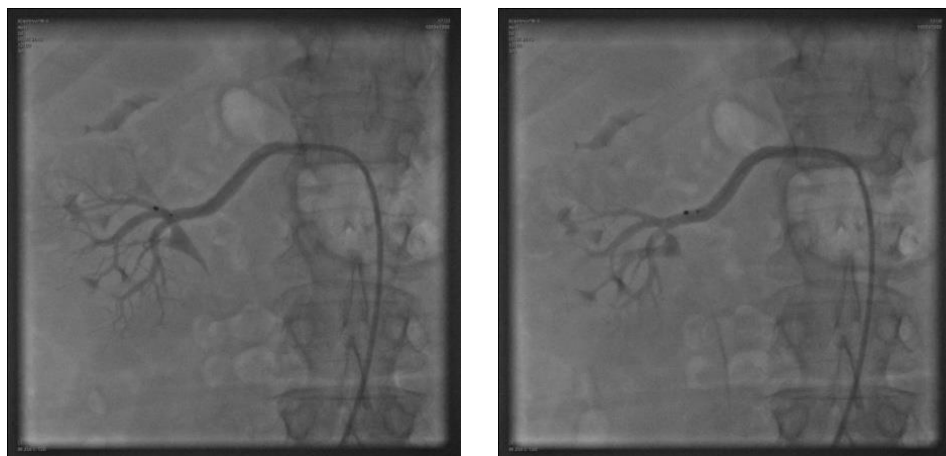


Рисунок 22 (начало, окончание см. на с. 84) – Аблации в сегментарных ветвях почечной артерии (а, б, в). Слева – позиция электрода во время аблации, справа – контрольный снимок после воздействия: контуры артерии в месте контакта с электродом – без изменений



6

Рисунок 22 (окончание)

### **3.6.3 Оценка клинической безопасности селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального катетера**

Через 6 мес. наблюдения новых нежелательных событий, связанных с вмешательством (т.е. отдаленных осложнений), выявлено не было как в группе денервации сегментарных ветвей, так и в группе традиционного вмешательства. Таким образом, клинически оба метода показали высокую безопасность.

Поскольку постпункционная ложная аневризма была единственным осложнением вмешательства, статистический сравнительный анализ частот событий между группами оказался невозможен. Поэтому для оценки безопасности был использован метод сравнения с критерием объективной оценки – objective performance criterion (OPC), представляющим собой среднюю частоту осложнений в исследованиях с аналогичным или близкими по риску вмешательствами, рассчитываемом на основе систематизированного анализа ранее проведенных исследований. В данном случае в качестве такого критерия объективной оценки был использован OPC, разработанный авторами исследования Symplicity HTN-3 на основе систематизированного анализа исследований со стентированием почечных артерий – средняя частота больших осложнений (смерть, почечная недостаточность, тромбоэмболическое поражение органов-мишеней и т.д.), которая имела значение 9,8 %. В нашем случае больших осложнений не было вообще, а для одного события в группе из 23 человек

соответствующая частота осложнений в группе денервации сегментарных ветвей была  $1/23=4,3\%$ , т.е. явно меньше, чем ОРС  $9,8\%$ . Учитывая малую численность группы данная оценка требует осторожности в интерпретации, поскольку в случае возникновения хотя бы одного события у следующих 6 пациентов оценка частоты осложнений будет принципиально другая:  $2/29=6,8\%$ . Взвешенная интерпретация данной оценки – данный метод денервации сегментарных ветвей является, по крайней мере, не более опасным, чем стентирование почечных артерий.

### 3.6.4 Оценка безопасности аблационного воздействия на сегментарные ветви почечной артерии

Ультразвуковое исследование не выявило значимых нарушений функции почечных артерий, в том числе сегментарных ветвей через 6 мес. после РДН (таблицы 9–11).

Таблица 9 – Изменение значений резистивного индекса после вмешательства по данным доплерографии после селективной эндоваскулярной денервацией сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренального катетера

| показатель                                                           |    | Ствол правой ПА | Ствол левой ПА | Сегм.<br>ветви справа | Сегм.<br>ветви слева |
|----------------------------------------------------------------------|----|-----------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| Исход                                                                | M  | 0,68            | 0,72           | 0,63                  | 0,61                 |
|                                                                      | SD | $\pm 0,06$      | $\pm 0,22$     | $\pm 0,07$            | $\pm 0,07$           |
| 6 мес.                                                               | M  | 0,67            | 0,67           | 0,61                  | 0,61                 |
|                                                                      | SD | $\pm 0,06$      | $\pm 0,06$     | $\pm 0,08$            | $\pm 0,07$           |
| <i>Примечание.</i> M – среднее значение; SD – стандартное отклонение |    |                 |                |                       |                      |

Таблица 10 – Изменение значений резистивного индекса через 6 мес. после вмешательства по данным доплерографии почечных артерий у пациентов со стандартной РДН

| показатель                                                           |    | Ствол правой ПА | Ствол левой ПА | Сегм.<br>ветви справа | Сегм.<br>ветви слева |
|----------------------------------------------------------------------|----|-----------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| Исход                                                                | M  | 0,68            | 0,71           | 0,65                  | 0,66                 |
|                                                                      | SD | $\pm 0,07$      | $\pm 0,08$     | $\pm 0,10$            | $\pm 0,09$           |
| 6 мес.                                                               | M  | 0,69            | 0,68           | 0,63                  | 0,61                 |
|                                                                      | SD | $\pm 0,08$      | $\pm 0,08$     | $\pm 0,08$            | $\pm 0,09$           |
| <i>Примечание.</i> M – среднее значение; SD – стандартное отклонение |    |                 |                |                       |                      |

Таблица 11 – Значимость изменений резистивного индекса через 6 мес. после вмешательства у пациентов обеих групп

| Вид ренальной денервации                                                                                                               |   | Ствол правой ПА | Ствол левой ПА | Сегм. ветви справа | Сегм. ветви слева |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|----------------|--------------------|-------------------|
| Сегментарная                                                                                                                           | М | –0,9 %          | –0,4 %         | –1,4 %             | 0,2 %             |
|                                                                                                                                        | р | NS              | NS             | NS                 | NS                |
| Стандартная                                                                                                                            | М | 0,4 %           | –2,3 %         | –2,6 %             | –4,1 %            |
|                                                                                                                                        | р | NS              | NS             | NS                 | NS                |
| <i>Примечание.</i> М – среднее значение; р – статистическая значимость различий до и через 6 мес. после вмешательства; NS – не значимо |   |                 |                |                    |                   |

Отсутствие изменений кровотока в сегментарных ветвях почечной артерии после избирательного воздействия на них свидетельствует об их устойчивости к такому воздействию и его высокой безопасности.

### **3.6.5 Оценка эффективности селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального катетера**

Среднесуточное АД снизилось значительно в группе денервации сегментарных ветвей почечной артерии и только немного – в группе стандартного вмешательства (таблица 12). По абсолютному значению среднее снижение среднесуточного САД в группе денервации сегментарных ветвей было более, чем в 2 раза больше по сравнению с группой стандартного вмешательства. Офисное АД снизилось значительно в обеих группах, при этом степень снижения в группе дистальной РДН была больше, однако, эти различия не были статистически значимыми из-за большой случайной вариабельности значений офисного АД.

Значительная разница в снижении АД между денервацией сегментарных ветвей и стандартной РДН была практически одинаковой как в периоды дневной активности, так и ночного сна, т.е. не зависела от фазы активности (таблица 13).

Таблица 12 – Снижение АД в группах стандартной РДН и денервации сегментарных ветвей через 6 мес. после вмешательства

| Показатели 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 |
| <i>Примечание.</i> М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$ |                  |                 |       |

Таблица 13 – Снижение дневных и ночных значений АД в группах стандартной РДН и денервации сегментарных ветвей через 6 мес. после вмешательства

| Показатели АД     | Сегментарная РДН | Стандартная РДН | Разница | р     |
|-------------------|------------------|-----------------|---------|-------|
|                   | М(±SD)           | М(±SD)          |         |       |
| Среднедневное САД | –23,0(±21,3)     | –10,7(±19,1)    | 12,3    | 0,053 |
| Среднедневное ДАД | –12,2(±14,0)     | –6,2(±9,8)      | 6,0     | 0,011 |
| Среднenoчное САД  | –19,7(±20,0)     | –8,0(±21,2)     | 11,7    | 0,067 |
| Среднenoчное ДАД  | –8,8(±12,5)      | –4,2(±12,1)     | 4,6     | 0,226 |

ЧСС исходно была невысокой и существенно не изменилась ни в одной из групп (таблица 14).

Таблица 14 –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)      |
| <i>Примечание.</i> М – среднее значение; SD – стандартное отклонение |                  |                 |

Таким образом, все показатели АД значительно больше (в 2–3 раза) снизились после селективной денервации сегментарных ветвей почечной артерии,

чем после традиционной равномерной денервации в стволе почечной артерии при том же уровне безопасности.

### **3.6.6 Влияние послеоперационных изменений в сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии на результаты сравнения эффективности двух методов РДН**

Несмотря на рандомизированный характер назначения исследуемого и референсного методов вмешательства, влияние одного важного фактора все еще остается неконтролируемым. Это – послеоперационные изменения в сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии. Несмотря на то, что всем пациентам было рекомендовано придерживаться фармакотерапии, подобранной до вмешательства у 85 % пациентов в группе дистальной денервации и у 70 % пациентов в группе традиционного типа вмешательства произошли изменения этой терапии. Для оценки возможного влияния этих изменений на конечные результаты сравнения эффективности двух методов РДН мы выполнили сравнительный анализ количества принимаемых антигипертензивных препаратов в исследуемых группах исходно и через 6 мес. лечения. Исходно пациенты из группы дистальной РДН получали несколько меньше антигипертензивных препаратов, чем в группе традиционного вмешательства:  $4,0 \pm 1,1$  против  $4,2 \pm 0,9$  соответственно, хотя различия не были статистически значимыми. Через 6 мес. лечения 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, превосходство дистальной РДН в отношении снижения АД по сравнению с традиционной формой вмешательства не могло быть обусловлено послеоперационными изменениями сопутствующей антигипертензивной фармакотерапии. Наоборот, в отсутствие таких изменений (одностороннего увеличения числа принимаемых препаратов в группе традиционного вмешательства) такое превосходство (различия в эффективности) могло бы быть еще больше.

### 3.6.7 Влияние денервации сегментарных ветвей почечных артерий на пульсовое АД и вариабельность АД

Пульсовое АД определяется пассивной жесткостью стенок артериальной системы, в то время как вариабельность АД в значительной степени зависит динамических изменений тонуса артерий. У пациентов с АГ жесткость артериальной стенки определяется главным образом сосудистым ремоделингом – структурными изменениями мышечного слоя артерий с перераспределением мышечных клеток вокруг оси сосуда в более плотную конструкцию с меньшим просветом. Вариабельность АД зависит от уровня активности центрального отдела СНС, чем выше центральная активность СНС, тем больше колебания АД. Денервация сегментарных ветвей почечных артерий привела к выраженному снижению пульсового АД, при этом значительно больше, чем традиционный способ вмешательства (таблица 15).

Таблица 15 – Изменения пульсового АД через 6 мес. после вмешательства

| АД               | Сегментарная РДН   | Стандартная РДН   | p     |
|------------------|--------------------|-------------------|-------|
| Пульсовое АД     | M( $\pm$ SD)       | M( $\pm$ SD)      |       |
| Офисное          | -12,7( $\pm$ 17,8) | -9,3( $\pm$ 15,6) | NS    |
| Среднесуточное   | -10,7( $\pm$ 9,1)  | -4,1( $\pm$ 11,6) | 0,042 |
| Среднедневное    | -10,7( $\pm$ 9,5)  | -4,4( $\pm$ 11,8) | 0,057 |
| Средноночное сАД | -10,8( $\pm$ 9,8)  | -4,0( $\pm$ 11,9) | 0,044 |

Вариабельность АД изменилась незначительно, больше для диастолического АД, что возможно свидетельствует об отсутствии эффекта вмешательства на центральную активность СНС (таблица 16).

Таблица 16 – Изменения вариабельности АД по данным СМАД через 6 мес. после вмешательства

| Вариабельность АД | Сегментарная РДН | Стандартная РДН  |
|-------------------|------------------|------------------|
|                   | M( $\pm$ SD)     | M( $\pm$ SD)     |
| 24-ч САД          | -1,1( $\pm$ 5,1) | -1,8( $\pm$ 5,1) |
| 24-чДАД           | 0,6( $\pm$ 3,3)  | -2,0( $\pm$ 3,8) |
| ДневногоСАД       | -0,9( $\pm$ 5,0) | -1,5( $\pm$ 5,0) |
| ДневногоДАД       | 1,1( $\pm$ 3,5)  | -2,2( $\pm$ 4,3) |
| НочногоСАД        | -2,3( $\pm$ 4,7) | -1,4( $\pm$ 2,8) |
| НочногоДАД        | -0,5( $\pm$ 3,8) | -1,3( $\pm$ 2,6) |

Отсутствие изменений вариабельности АД также может быть тривиальным эффектом большого случайного разброса индивидуальных значений АД.

### **3.7 Оценка риска поражения почек при селективной эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий с использованием ренального катетера**

Для оценки риска поражения почек при дистальной ренальной денервации была выполнена клиническая оценка состояния почек (общий анализ мочи, суточный белок, ультразвуковое исследование почек, сцинтиграфия почек) в первые дни после вмешательства, а также изменения основных показателей функции почек: удельный вес мочи, суточная экскреция белка, уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD (pСКФ) через 6 мес. после вмешательства.

Ни в одной из групп не было выявлено случаев постоперационной контрастной нефропатии или других клинических поражений почек.

По данным 6-месячного наблюдения также не было обнаружено клинически значимых изменений показателей функции почек (таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Изменение значений удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе селективной денервации сегментарных ветвей почечной артерии с использованием ренальных электродов

| Временной показатель                                                                                                   |    | Уд. вес мочи | Протеинурия 24 ч | Креатинин | рСКФ  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|------------------|-----------|-------|
| Исход                                                                                                                  | М  | 1020,2       | 0,13             | 78,4      | 85,7  |
|                                                                                                                        | SD | ±5,4         | ±0,20            | ±25,1     | ±23,2 |
| 6 мес.                                                                                                                 | М  | 1019,5       | 0,20             | 84,3      | 80,2  |
|                                                                                                                        | SD | ±6,5         | ±0,27            | ±21,2     | ±17,7 |
| <i>Примечание.</i> М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации |    |              |                  |           |       |

Таблица 18 – Изменение значений удельного веса мочи, суточной протеинурии, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе стандартного вмешательства

| Временной показатель                                                                                                   |    | Уд. вес мочи | Протеинурия 24 ч | Креатинин | рСКФ  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|------------------|-----------|-------|
| Исход                                                                                                                  | М  | 1021,3       | 0,16             | 90,0      | 70,6  |
|                                                                                                                        | SD | ±5,4         | ±0,30            | ±20,9     | ±13,3 |
| 6 мес.                                                                                                                 | М  | 1019,1       | 0,26             | 91,2      | 67,5  |
|                                                                                                                        | SD | ±6,4         | ±0,50            | ±25,4     | ±14,3 |
| <i>Примечание.</i> М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации |    |              |                  |           |       |

Полученные данные свидетельствуют об одинаково высокой безопасности обоих методов вмешательства и отсутствии более высокого риска поражения почек при дистальном, частично внутривнепочечном вмешательстве.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

С момента первого представления в 2009 г. и вплоть до 2014 г. развитие ренальной денервации представляло собой удивительно успешный пример трансляции фундаментальных знаний патофизиологических механизмов развития гипертонии в семейство суперсовременных высокотехнологических методов лечения, обещавших скорую победу над одним из самых социально значимых заболеваний в мире – АГ [14, 32, 33, 41, 35, 47, 48]. 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 продемонстрировать отсутствие какого-либо значимого гипотензивного эффекта данного вмешательства у пациентов с АГ, резистентной к фармакотерапии. Полная неожиданность таких результатов и отсутствие каких-либо внятных объяснений такой практически полной неэффективности широко разрекламированного лечения повлекло за собой существенное разочарование и чрезмерно консервативную интерпретацию результатов исследования как провала данного подхода в целом. Большинство компаний и исследовательских групп, активно занимавшихся разработкой РДН, либо полностью прекратили, либо приостановили свою активность в данном направлении. Аналогичным образом радикально сократилась и клиническая практика РДН.

Истинная причина неудачи метода ренальной денервации в том виде, как он был предложен, была очевидна с самого начала [84]. Непосредственно методика выполнения вмешательства заключалась в 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 внутри ствола почечной артерии. Однако уже с 20-х годов прошлого века известно, что почечное сплетение имеет веерообразную форму с широким

основанием, направленным к аорте и вершиной, сходящейся к воротам почек, что означает неодинаковую доступность нервов для эндоваскулярной абляции 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, транссосудистые воздействия малоэффективны в проксимальной части артерии и максимально эффективны в дистальной части артерии – в области ворот почек [3].

В 2010–2013 гг. в НИИ кардиологии г. Томска был разработан метод ренальной денервации с использованием родительских эндокардиальных систем. В рамках этой работы было продемонстрировано, что воздействия в дистальной части артерии более эффективны, чем стандартная методика, был разработан метод избирательной дистальной денервации. Учитывая существенные различия в геометрии электродов и параметрах подачи энергии между эндокардиальными и ренальными системами, эти результаты невозможно автоматически перенести на последние. Адаптация методики ренальной денервации для ренальных систем несомненно требует независимых испытаний в отношении эффективности, а особенно безопасности.

В данной работе было предложено и испытано несколько решений по оптимизации методики ренальной денервации для ренальных систем. Во-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-третьих, альтернативный способ распределения точек абляции по окружности артерии, позволяющий сократить минимальную длину сосуда, требуемую для полностью кругового воздействия.

В ходе данной работы был выполнен большой объем ангиографических исследований, включавший обзорную рентгенографию брюшной аорты и ее ветвей, селективную ангиографию почечных артерий, а также специфически для

данной работы дополнительный большой массив изображений дистальной части почечной артерии, как результат ангиографической верификации каждого положения электрода в ходе процедуры (по 6–12 на каждую артерию). Такой уникальный объем высококонтрастных изображений позволил детально изучить анатомию дистальной части почечной артерии.

На основе анализа ангиографических изображений дистальной части почечной артерии были определены анатомические варианты деления ствола артерии на сегментарные ветви с позиций объема и сложности ренальной денервации, определяющие различную технику абляционного воздействия: типичная бифуркация, равномерная бифуркация с ветвями менее 4 мм, равномерная бифуркация с ветвями 4 мм и более, трифуркация и другие варианты атипичного/аномального деления. 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 эндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечной артерии, учитывающий анатомическую вариабельность формирования сегментарных ветвей почечной артерии.

По результатам клинического испытания абляционные воздействия с помощью ренального катетера в сегментарных ветвях почечной артерии, имеющих более узкий диаметр и склонность к спазмированию, не вызывали разрывов, перфораций или гемодинамически значимых деформаций (>50 %), т.е. были безопасны для артериальной стенки. Также не было выявлено случаев клинически значимого повреждения почек во время процедуры или стойкого снижения почечной функции после ее проведения. Денервация сегментарных ветвей почечной артерии не приводила к развитию контраст-индуцированной нефропатии. 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.

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.

Кроме непосредственно методики дистального аблационного воздействия, в рамках данной работы также 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 воздействия. По результатам наших испытаний манипуляции проводниковым катетером в дистальной части почечной артерии не сопровождались клинически значимыми повреждениями артериальной стенки. Использование аблационного электрода в качестве проводника при катетеризации почечной артерии позволяет уменьшить время катетеризации, соответственно, дозы облучения и вводимого контрастного препарата, что обеспечивает существенные преимущества данного подхода в сравнении со стандартным в плане уменьшения риска контрастной нефропатии.

Отдельного внимания заслуживает анестезиологическое обеспечение данного вмешательства. В отличие от большинства эндоваскулярных процедур ренальная денервация вызывает выраженную ноцицептивную стимуляцию в области аблационного воздействия и, вследствие этого, сопровождается сильной висцеральной болью. Кроме того, воздействия на симпатическую нервную систему активируют вегетативные рефлексy и вызывают дисфункцию вегетативной нервной системы с развитием выраженных колебаний АД, ЧСС и

вплоть до депрессии функции дыхания. Таким образом, для ренальной денервации необходимо полноценная анестезия. Какие-либо разработки или стандарты в отношении анестезиологического обеспечения процедуры ренальной денервации сегодня отсутствуют. Как правило, в данном случае используется программа анестезии, разработанная для непродолжительных или амбулаторных хирургических операций. По нашему мнению, такая анестезия является избыточной для ренальной денервации и сопровождается неоправданно высоким риском осложнений непосредственно от обезболивающих препаратов (в первую очередь опиоидов).

В рамках данной работы была предложена и испытана оригинальная методика рациональной анестезии для ренальной денервации, в которой доза опиоидов была уменьшена за счет использования нефопама. По результатам испытаний данный подход в сравнении со стандартной анестезией при малых хирургических вмешательствах ожидаемо сопровождался меньшей частотой осложнений при одинаково эффективном уровне обезболивания.

Таким образом, одним из результатов данной работы стала первая в мире оригинальная программа рациональной анестезии для ренальной денервации и в целом для болезненных эндоваскулярных процедур.

## ВЫВОДЫ

1. Способ рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий является высокоэффективным 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 артерии, 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 рентгенконтрастных 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 ренгенконтрастной 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 вместо традиционной равномерного воздействия в стволе почечной артерии 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 с артериальной стенкой.

3. При проведении рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий рекомендуется разведение рентгенконтрастных 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 СОКРАЩЕНИЙ**

|      |                                              |
|------|----------------------------------------------|
| АГ   | артериальная гипертония                      |
| АД   | артериальное давление                        |
| АК   | антагонисты кальция                          |
| БРА  | блокатор рецепторов к ангиотензину           |
| ВВ   | венозный возврат                             |
| ВОЗ  | Всемирная организация здравоохранения        |
| ДАД  | диастолическое АД                            |
| ИАПФ | ингибитор ангиотензин-превращающего фермента |
| ОЦЖ  | объем циркулирующей жидкости                 |
| РААС | ренин-ангиотензин-альдостероновая система    |
| РДН  | ренальная денервация                         |
| РКИ  | рандомизированное клиническое исследование   |
| рСКФ | расчетная скорость клубочковой фильтрации    |
| РЧ   | радиочастотный                               |
| САД  | систолическое АД                             |
| СВ   | сердечный выброс                             |
| СДП  | симпатическая денервация почек               |
| СНС  | симпатическая нервная система                |
| ЧСС  | частота сердечных сокращений                 |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия, Л. А., Алекян Б. Г. Состояние эндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации (2004-2013 гг.) / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекян // Эндоваскулярная хирургия. – 2014. – Т. 1. – №. 1. – С. 6.
2. Бритов, А.Н. Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению / А.Н. Бритов, М.М. Быстрова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 2.
3. Баев, А. Е. Ренальная денервация. Оптимизация техники. Эффективность и безопасность / А.Е. Баев, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, А.Л. Крылов, Е.С. Ситкова // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – №. 35.
4. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 3 752 с.
5. Винтизенко, С.И. Возможности использования радиочастотной абляции в лечении резистентной артериальной гипертензии / С.И. Винтизенко, С.Е. Пекарский, В.И. Варваренко, В.Ф. Мордовин, А.Л. Крылов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – №. 24.
6. Волгина, Г.В. Острое повреждение почек рентгеноконтрастными средствами (контраст-индуцированная нефропатия) / Г.В. Волгина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, №. 1. – С. 74–75.
7. Волков, А.А. Оценка эффективности нефопама для послеоперационного обезболивания / А.А. Волков, Н.В. Изможерова, А.А. Попов // Universum: медицина и фармакология. – 2014. – № 7 (8).

8. Волковская, Л. А. Сочетание стенозирующего атеросклероза коронарных и почечных артерий - проблема практической кардиологии / Л. А Волковская, С. П. Мироненко, А. Г. Осиев // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №. 3.

9. Гончар, А.А. Рентгеноконтрастные препараты: показания, противопоказания, осложнения и способы контрастирования церебральных артерий / А.А. Гончар // Медицинские новости. – 2012. – № 12.

10. Гордиенко, А. Особенности медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией. Практические вопросы рациональной антигипертензивной терапии / А. Гордиенко, А. Барсуков, Д. Сердюков, М. Таланцева, Е. Стариенко // Врач. – 2011. – №. 14. – С. 41-44.

11. Данилов, Н.М. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий-инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России / Н.М. Данилов, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 51–54.

12. Доморадская, А.И. Контрастиндуцированная нефропатия: факторы риска / А.И. Доморадская // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 27–32.

13. Дундуа, Д.П. Контраст-индуцированная нефропатия в интервенционной кардиологии и ангиологии : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского МЗ РФ, М., 2010.

14. Заманов, Д.А. Ренальная абляция у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, 2016.

15. Звартау, Н.Э. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии быть или не быть? / Н.Э. Звартау, Д.А. Зверев, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, №. 2.
16. Ивана, М. Современный взгляд на вопросы профилактики контрастиндуцированной нефропатии / М. Ивана // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 2. – С. 61–65.
17. Иванова, Л.Н. Система кровообращения и артериальная гипертензия: биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / Л.Н. Иванова [и др.] – Новосибирск: Литрес, 2008.- 252с.
18. Кобалава, Ж.Д. Резистентная артериальная гипертензия: новое и неизменно значимое / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Сердце. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 123–132.
19. Козловская, И.Л. Лечение резистентной артериальной гипертензии: новые перспективы / И.Л. Козловская, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 25.
20. Контраст-индуцированная нефропатия / Л.П. Сарычев [и др.] // Урология = Урология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 60–65.
21. Контраст-индуцированная нефропатия: методы профилактики и лечения / Д.П. Дундуа [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – № 14.
22. Лященко, С.Н. Новые данные по компьютерно-томографической анатомии и топографии магистральных сосудов забрюшинного пространства / С. Н. Лященко, С. В. Чемезов, П.В. Нагорнов // Современные технологии в медицине. – 2011. – №. 1.
23. Марданян, А.В. Нефротоксичность и риск возникновения контраст-индуцированной нефропатии в зависимости от типа контрастного вещества у пациентов с умеренным нарушением функции почек / А.В. Марданян, С.А. Абугов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2013. – № 2. – С. 14 – 19.

24. Минушкина, Л.О. Резистентная артериальная гипертензия / Л.О. Минушкина // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2, № 14. – С. 26–31.
25. Миронова, О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия / О.Ю. Миронова // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 90-5
26. Мордовин, В. Ф. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией / В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, В.А. Личикаки, С.В. Трисс // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30. – №. 2.
27. Овечкин, А.М. Роль и место нефопама (Акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы) / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2011. – Т. 5, № 4.
28. Остроумова, О. Д. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, И. И. Копченков, Т. Ф. Гусева, О. В. Бондарец // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12. – №. 2. – С. 43-48.
29. 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 // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18. – №. 5.
30. Пекарский, С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных резистентной артериальной гипертонии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / С.Е. Пекарский. – Томск, 2015. – 119 с.
31. Персон, П.Б. Контраст-индуцированная нефропатия / П.Б. Персон // Медицинская визуализация. – 2009. – № 2. – С. 131–137.
32. Перспективы лечения артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4.

33. Применение радиочастотной абляции для почечной денервации у пациентов с резистентной гипертензией в Украине с использованием международных рекомендаций и сертифицированного оборудования / В.Н. Коваленко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4 (24).
34. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика / Н.К. Витько [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 29–34.
35. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертонии-результаты годичного наблюдения / Ю.Г. Матчин [и др.] // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – № 3.
36. Раптанова, В.А. Контраст-индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств) / В.А. Раптанова, А.А. Сперанская, С.Н. Прошин // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1.
37. Ринк, П.А. Контрастные средства для компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Основные принципы / П.А. Ринк, В.Е. Сеницын // Вестн. рентгенологии. – 1995. – №6. – С. 52-59.
38. Свиридов, Н.К. Рентгеноконтрастные средства для компьютерной томографии и перспективы их развития / Н.К. Свиридов, Ю.К. Наполов // Мед. визуализация 2002. – № 4 – С. 138-140.
39. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика / Б.А. Руденко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – № 5.
40. Сеницын, Ю.П. Подходы к обезболиванию в интраоперационном периоде / Ю.П. Сеницын // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 2.
41. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности / С.Е. Пекарский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 5.

42. Филатов, Д.Н. Неионные контрастные вещества (современный взгляд) / Д.Н. Филатов // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, №. 10. – С. 92–94.

43. Чазова, И.Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. –С. 4–10.

44. Чазова, И.Е. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева // Фарматека. – 2011. – № 5. – С. 8–13.

45. Чичкова, Т.Ю. Ренальная денервация: обзор / Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5, № 4.

46. Шаваров А.А. Симпатическая почечная денервация в лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией / А.А. Шаваров, В.В. Майсков, Ж.Д. Кобалава // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 1. – С. 74–84.

47. Шаваров, А.А. Радиочастотная симпатическая денервация почек: новая модификация старой методики лечения резистентной артериальной гипертензии / А.А. Шаваров, В.В. Майсков, Ж.Д. Кобалава // Kardiologiya. – 2013. – Т. 1. – С. 72–78.

48. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией сердца / Б. Стамбол [и др.] // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – № S1-1.

49. Anatomical Assessment of Sympathetic Peri-Arterial Renal Nerves in Man / K. Sakakura, E. Ladich, Q. Cheng [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – № 64. – P. 635–643.

50. Aspelin, P. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – T. 348. – №. 6. – P. 491-499.
51. 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*. – 2011. – Oct. 4.
52. Bernard, C. *Lecçons sur les Propriétés Physiologiques et les Altérations Pathologiques des Liquides de l'Organisme* / C. Bernard. – Paris: Baillière. – 1859. – Vol. 2.
53. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers / A. Persu, Y. Jin, M. Azizi [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2013. – Sep. 26.
54. Bramlage, P. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review / P. Bramlage, J. Hasford // *Cardiovasc Diabetol*. – 2009. – Mar. 27. – P. 8–18.
55. Byrd, L. Radiocontrastinduced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review / L. Byrd, R.L. Sherman // *Medicine*. – 1979. – Vol. 58. – P. 270–279.
56. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension – a multicentre safety and proof-of-principle cohort study / H. Krum, M. Schlaich, R. Whitbourn [et al.] // *Lancet*. – 2009. – № 373. – P. 1275–1281.
57. Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response / A. Jansen, X. Nguyen, V. Karpitsky [et al.] // *Science Magazine*. – 1995. – Oct. 27. – Vol. 5236 (270).
58. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure. - meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris [et al.] // *Am J Med*. – 2009. – № 122. – P. 290–300.

59. Davidson, C. J. et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA / C.J. Davidson, W.K. Laskey, J.B. Hermiller, J.K. Harrison // *Circulation*. – 2000. – T. 101. – №. 18. – P. 2172-2177.
60. DiBona, G.F. Differentiated sympathetic neural control of the kidney / G.F. DiBona, L.L. Sawin, S.Y. Jones // *Am. J. Physiol.* 271 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 40). – 1996. – P. 84–90.
61. Dobbs, W.A. Relative importance of nervous control of cardiac output and arterial pressure / W.A. Dobbs, J.W. Prather, A.C. Guyton // *Am J Cardiol*. – 1971. – № 27. – P. 507–512.
62. European Society of Urogenital Radiology et al. ESUR guidelines on contrast media. – 2008.
63. Frank, O. On the dynamics of cardiac muscle [in German] / O. Frank // *J Biol*. – 1895. – № 32. – P. 370–447.
64. Global burden of hypertension. Analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Jan. 15. – Vol. 365(9455). – P. 217–223.
65. Guyton, A.C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension / A.C. Guyton // *Hypertension*. – 1991. – Nov. 18. – (5 Suppl). – III49-53.
66. Guyton, A.C. Regulation of cardiac output / A.C. Guyton // *Anesthesiology*. – 1968. – № 29. – P. 314–326.
67. Heinrich, M. C. et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials // *Radiology*. – 2009. – T. 250. – №. 1. – C. 68-86.
68. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension / R.E. Katholi, P.L. Whitlow, S.R. Winternitz [et al.] // *Hypertension*. – 1982. – № 4 (suppl II). – II-166-II-174.
69. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients / Stacie L. Daugherty, David J. Powers, David J. Magid [et al.] // *Circulation*. – 2012. – № 125. – P. 1635–1642.

70. Katayama, H. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media / H. Katayama, K. Yamaguchi, T. Kozuka, T. Takashima, P. Seez, K. Matsuura // Radiology. – 1990. – T. 175. – №. 3. – P. 621-628.

71. Kehlet, H. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment / H. Kehlet, J. Dahl // Anesth Analg. – 1993. – Vol. 77. – P. 1048-56.

72. Kooiman, J. et al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging //European journal of radiology. – 2012. – T. 81. – №. 10. – C. 2554-2561.

73. Kopp, U.C. Neural Control of Renal Function / U.C. Kopp. – San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011.

74. Laporte Y. Brown-Séquard and the discovery of the vasoconstrictor nerves / Y. Laporte // J Hist Neurosci. – 1996. – Apr. – Vol. 5(1). – P. 21–25.

75. 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.

76. Mathers, C. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks / C. Mathers, G. Stevens, M. Mascarenhas. – Geneva: World Health Organization, 2009. – P. 11–18.

77. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model / K. Steigerwald, A. Titova, C. Malle [et al.] // J Hypertens. – 2012. – Nov. – № 30(11). – P. 2230–2239.

78. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980. Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5,4 million participants / G. Danaei [et al.] // The Lancet. – 2011. – № 377 (9765). – P. 68–577.

79. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials / M. C. Heinrich [et al.] // Radiology. – 2009. – T. 250. – №. 1. – P. 68-86.
80. Oldham, J. B. Denervation of the Kidney: Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 9th March, 1950 // Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 1950. – T. 7. – №. 3. – C. 222.
81. Page, I. H., Heuer G. J. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension // Journal of Clinical Investigation. – 1935. – T. 14. – №. 1. – C. 27.
82. Patterson, S.W. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles / S.W. Patterson, E.H. Starling // J. Physiol (Lond). – 1914. – № 48. – P. 357–379.
83. Pekarskiy, S.E. A rational anaesthesia care program for endovascular renal denervation / N.O Kemenshchikov, A.E. Baev // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2016. – T. 30. – P. S2-S3.
84. Poppen, J.L. The surgical treatment of essential hypertension / J.L. Poppen, C.J. Lemmon // Am Med Assoc. – 1947. – May. – № 3. – P. 134(1). 1–9.
85. Prather, J.W. Effect of blood volume, mean circulatory pressure, and stress relaxation on cardiac output / J.W. Prather, A.E. Taylor, A.C. Guyton // Am J Physiol. – 1969. – № 216. – P. 467–472.
86. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial for the CONVINCE Research Group / H.R. Black, W.J. Elliott, G. Grandits [et al.] // JAMA. – 2003. – № 289. – P. 2073–2082.
87. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity / S. Kassab, T. Kato, F.C. Wilkins [et al.] // Hypertension. – 1995. – № 25. – P. 893–897.

88. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies / C. Briguori, F. Airolidi, D. D'Andrea [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115 (10). – P. 1211-7.
89. 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.
90. Rihal, C.S. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention / C.S. Rihal, S.C. Textor, D.E. Grill // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2259–2264.
91. Smithwick, R.H. Surgical approach to the treatment of essential hypertension. Results of therapy (medical and surgical) / R.N. Smithwick, G.P. Whitelaw, D. Kinsey // *J Cardiol*. – 1962. – Jun. – № 9. – P. 893–899.
92. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials / V. Kunadian, A. Zaman, I. Spyridopoulos [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2011. – Vol. 79 (1). – P. 48–55.
93. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial / S.S. Brar, A.Y. Shen, M.B. Jorgensen [et al.] // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300 (9). – P. 1038-46.
94. Solomon, R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients // *Kidney international*. – 2005. – T. 68. – №. 5. – C. 2256-2263.
95. Stacul, F. et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast media safety committee guidelines // *European radiology*. – 2011. – T. 21. – №. 12. – C. 2527-2541.

96. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial) – a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2010. – № 376. – P. 1903–1909.
97. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension / D.L. Bhatt, D.E. Kandzari, W.W. O'Neill [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Apr. – № 10. – P. 1393–1401.
98. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. – the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – № 288. – P. 2981–2997.
99. The assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover / M. Esler, G. Jennings, P. Korner [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – № 11. – P. 3–20.
100. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure / Parati G., Esler M // *European heart journal*. – 2012. – T. 33. – №. 9. – C. 1058-1066.