

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Рюмшина Надежда Игоревна

Магнитно-резонансная томография в оценке состояния почек, почечных артерий
и аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, леченных
ренальной денервацией

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель – д.м.н., профессор Усов В.Ю.

Научный консультант – д.м.н., профессор Мордовин В.Ф.

Томск – 2018

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Резистентная артериальная гипертония.....	13
1.1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии	13
1.1.2 Этиопатогенез резистентной артериальной гипертонии	13
1.2 Радиочастотная денервация симпатических сплетений почечных артерий – суть метода	16
1.2.1 Развитие методов десимпатизации почечных артерий	16
1.2.2 Ренальная денервация на современном этапе	17
1.3 Магнитно-резонансная томография в нефрологии и в диагностике артериальной гипертонии	20
1.3.1 Лучевые методы диагностики, применяемые в нефрологии.....	20
1.3.2 Методики МР-томографии для оценки функции почек.....	21
1.3.3 Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике патологии органов кровообращения	23
1.3.4 Методика проведения МР-томографии почек	25
1.4 Воздействие артериальной гипертонии на морфологию и функциональное состояние почек	28
1.5 Почечная патология и артериальная гипертония	31
1.5.1 Взаимоотношения почечных кист и гипертонии.....	32
1.5.2 Визуализация почечных кист при МР-томографии	33
1.6 Надпочечники и артериальная гипертония	35

1.7 Артериальные сосуды при резистентной артериальной гипертонии	38
1.7.1 Морфологические изменения стенки артериальных сосудов при гипертонии	38
1.7.2 Визуализация ремоделирования сосудов	40
1.7.3 Изменения в стенке почечных артерий после ренальной денервации ...	41
1.8 Оптимизация техники ренальной денервации. МР-доказательства	42
Глава 2. Материалы и методы.....	47
2.1 Общий протокол клинического исследования.....	47
2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование ...	49
2.3 Методика проведения ренальной денервации	54
2.4 Методика проведения магнитно-резонансной томографии почек	54
2.5 Статистический анализ данных	63
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение	65
3.1. Анализ МР-томографических размеров почек у пациентов с резистентной артериальной гипертонией	65
3.2. Оценка динамики артериального давления после ренальной денервации	66
3.3. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании эффективности симпатической ренальной денервации	69
3.4. Роль МР-томографически выявленных кист почек в прогнозе эффективности ренальной денервации	78
3.5. МР-визуализация изменений «органов-мишеней» после симпатической ренальной денервации	80
Заключение	96
Выводы	100

Практические рекомендации.....	101
Список сокращений	102
Список литературы	105

Введение

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным в мире заболеванием, поражающим жителей как развитых, так и развивающихся стран. Российская федерация не является исключением, где АГ является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. В настоящее время в России около 40,8% населения (более 42 млн. человек) страдают АГ. При этом знают о наличии у них заболевания 83,9–87,1%, принимают антигипертензивные препараты (АГП) 69,5% из них. Должным образом контролируют свое давление лишь 27,3%, а контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне 23,2% пациентов [75]. У гипертензии нет явных симптомов, кроме высокого АД. Поражаются жизненно важные органы, такие как головной мозг, сердце, кровеносные сосуды, сетчатка глаз, почки. АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране. По данным национальной статистики России среди мужчин 45-74 лет 87,5% смертей от ССЗ приходится на ИБС (ишемическая болезнь сердца) и инсульты [13, 75]. Изучение особенностей течения различных форм АГ является весьма актуальной проблемой с позиций понимания патогенеза заболевания, так и с позиций дальнейшего адекватного лечения гипертензии [77].

Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) является одним из видов АГ. Согласно современным представлениям, под резистентной или рефрактерной к терапии АГ понимается такое состояние, когда лечение пациента включает изменение образа жизни и назначение не менее трех антигипертензивных препаратов (один из которых должен быть диуретик) в максимально переносимых дозах, но при этом систолическое и/или диастолическое артериальное давление (АД) не снижается должным образом [55]. Распространенность РАГ довольно

высока и составляет 10-30% среди больных АГ [17]. Среди диагностических инструментов по выявлению РАГ можно выделить суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и сосудов, сцинтиграфию миокарда и почек, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, сердца, почек, ангиографию. Кроме этого, пациентам проводят широкий ряд лабораторных исследований. Все это позволяет довольно точно исключить вариант вторичной гипертонии, гипертонии «белого халата», «псевдорезистентной» и другие формы АГ.

Так как РАГ предполагает устойчивость к медикаментозной терапии, был предложен инвазивный метод лечения – радиочастотная абляция (РЧА) симпатических сплетений почечных артерий (ПА), или ренальная денервация (РД). Данный метод обоснован анатомически и морфологически [3, 51, 52, 53, 62, 79]. Одним из важнейших обсуждаемых проблемных моментов РД является вопрос о том, где именно анатомически и в каком объеме нужно ее выполнять. На основании морфологических исследований определено, что симпатические ганглии, иннервирующие почку, располагаются на аорте вблизи устья ПА, а их окончания подходят конусообразно к дистальной трети ПА и ее терминальным ветвям [3, 120, 138]. Однако данных по изучению взаимодействия и влияния места РЧ-воздействия на степень снижения АД недостаточно среди отечественной и зарубежной литературы. Хотя на сегодня уже достаточно хорошо сформулирована методика как таковая, степень повреждения ПА после РЧА до сих пор в клинических условиях не оценивается. Необходимо проводить исследование ПА – основного места вмешательства. МРТ с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) позволяет оценивать стенку ПА и интенсивность накопления контрастных препаратов, которая усиливается при воспалительных и фиброзных изменениях в эпителиальной ткани.

Известно, что почки являются одним из «органов-мишеней» гипертонии, и важным органом, поддерживающим и регулирующим АД. Данные по регуляции АД почками и НП широко представлены в литературе [34, 35, 8, 9, 61]. Также

имеются данные об изменениях почек и надпочечников развивающиеся при АГ [1, 19, 22, 30, 36, 37, 76], но они в основном обращают внимание на изменение биохимические показателей, гормонов, а не на морфологическую картину. Исследований по изменению их состояния после лечения, а особенно после инвазивных вмешательств, таких как, например РД, единицы [60, 62]. При МР-исследовании почек мы получаем полную анатомическую картину, которую можно использовать в прогностической оценке эффективности лечения больных РАГ. Патология почек является одним из этиопатогенетических факторов формирования АГ [55]. Кистозные поражения составляют до 50% от всех патологий почек [59] и довольно часто встречаются при обследовании лиц с РАГ. Есть небольшое количество публикаций по ретроспективному анализу взаимоотношения кист почек и АГ [98; 127; 139; 92; 110]. Вопрос влияния наличия почечных кист у пациентов с АГ на резистентность к лечению все еще остается малоизученным, несмотря на все возможности МРТ и других лучевых методов в их выявлении. Исходя из всего вышеизложенного, была сформулирована цель:

Цель работы

Изучить возможности магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в оценке состояния почек, как органов-мишеней резистентной артериальной гипертензии, а также в оценке динамики их изменений после радиочастотной симпатической ренальной денервации.

Задачи

1. Оценить анатомическое состояние и МР-томографические параметры почек, надпочечников у лиц с резистентной артериальной гипертензией при использовании парамагнитного контрастирования в течение года после проведения ренальной денервации.
2. Оценить влияние наличия паренхиматозных кист почек, выявленных при магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием, на

динамику артериального давления у лиц с резистентной артериальной гипертонией после проведения ренальной денервации.

3. Определить МР-томографические предикторы эффективности лечения резистентной артериальной гипертонии методом симпатической ренальной денервации.
4. Оценить состояние стенок аорты и почечных артерий у лиц с резистентной артериальной гипертонией методами магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием в течение года после проведения ренальной денервации.
5. Изучить корреляционные связи между МР-томографическими параметрами почек, надпочечников, патологией паренхимы почек по данным магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием и динамикой артериального давления у лиц с резистентной артериальной гипертонией после проведения симпатической ренальной денервации.

Научная новизна

1. Впервые комплексно изучены средствами магнитно-резонансной томографии с контрастированием состояние почек с их сосудистой системой у пациентов с резистентной артериальной гипертонией до и после лечения методом симпатической ренальной денервации.
2. Впервые были определены величины объемов надпочечников у лиц с резистентной артериальной гипертонией по оригинальной предложенной формуле по данным МР-томограмм.
3. Впервые были определены величины объемов почек и их коркового и мозгового веществ у лиц с резистентной артериальной гипертонией по оригинальной предложенной формуле по данным МР-томограмм.
4. Впервые проанализирована связь объема почек и их мозгового вещества с динамикой течения резистентной артериальной гипертонии и предложено использование магнитно-резонансной томографии с расчетом объема правой

почки и ее мозгового вещества в качестве метода прогнозирования эффективности лечения резистентной артериальной гипертензии методом ренальной денервации.

5. Впервые была проанализирована роль сформировавшихся в исходе предшествующей патологии почечных кист, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, в том числе с парамагнитным контрастированием, в снижении эффективности лечения и ухудшения прогноза при резистентной артериальной гипертензии.
6. Впервые методами магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием была МР-томографически доказана необходимость изменения области нанесения радиочастотных аблаций при ренальной денервации с проксимальной части ствола почечных артерий в дистальную их часть и сегментарные ветви.
7. Впервые визуально при магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием визуализирован и оценен в динамике РЧА-лечения компонент неоваскулогенеза в стенках артерий и инфраренальной аорты при резистентной артериальной гипертензии.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Доказана возможность прогностической оценки объемных показателей почек, определенных средствами магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием, эффективности лечения больных резистентной артериальной гипертензией методом симпатической ренальной денервации.
2. По данным МР-исследования разработана методика расчёта объема надпочечников, позволяющая с высокой точностью прижизненно определять увеличение их размеров при различных патологических состояниях.
3. Данными магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием верифицирована более высокая эффективность

симпатической ренальной денервации дистальной части ствола и сегментарных ветвей почечных артерий, чем проксимальный вариант денервации.

4. По данным магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием и расчетом показателей усиления интенсивности МР-сигнала визуально доказано наличие воспалительного компонента в стенках артерий при резистентной артериальной гипертонии.

Методология и методы исследования

Объект исследования – почки, надпочечники, почечные артерии, аорта. Предмет исследования – оценка определенных методами МРТ с парамагнитным контрастированием объемов почек и надпочечников в качестве прогностического показателя эффективности симпатической РД. Оценка прогностического влияния почечных кист, выявленных методами МРТ с парамагнитным контрастированием, на эффективность лечения больных РАГ методом симпатической РД. Определение методом контраст-усиленной МРТ наилучшей области для нанесения радиочастотных аблаций при симпатической РД почечных артерий.

Положения, выносимые на защиту

1. МР-томографические показатели – объем правой почки и ее мозгового вещества при резистентной артериальной гипертонии являются прогностическими для оценки эффективности ренальной денервации по снижению артериального давления
2. Наличие кист в ткани почек с объемом более 1 см³ отрицательно влияет на эффективность ренальной денервации при резистентной артериальной гипертонии
3. При сходной степени наносимого тканеповреждающего воздействия, симпатическая ренальная денервация, осуществленная в дистальной части почечных артерий и их сегментарных ветвях, имеет более выраженный эффект по снижению артериального давления при резистентной артериальной гипертонии, нежели ее проксимальный вариант

4. Методами магнитно-резонансной томографии с контрастированием определяется воспалительный компонент в стенке аорты при резистентной гипертонии, который сохраняется после симпатической ренальной денервации почечных артерий

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных количественных методов исследования, строгим доказательным дизайном диссертационного исследования. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов, Санкт-Петербург, 2017; конференции молодых ученых «День открытых дверей Томского НИМЦ: встреча у кардиологов», Томск, 2017; Конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины», Томск, 2018; в виде стендового доклада на Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2018.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Внедрение результатов

Разработанные в рамках диссертационного исследования способ количественной оценки анатомических объемов почек и надпочечников по данным МРТ и способ количественной оценки фильтрационной и эвакуаторной функции почек по данным динамической МРТ с парамагнитным

контрастированием внедрены в качестве новых медицинских технологий: «Технология количественной оценки анатомических объемов почек и надпочечников по данным МР-томографии» в 2015 г. в ФГБУ «НИИ кардиологии» г. Томск, «Технология количественной оценки фильтрационной и эвакуаторной функции почек по данным динамической магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием» в 2017 г. в НИИ кардиологии ТНИМЦ, г. Томск.

Личное участие

Личный вклад соискателя заключался в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач диссертационной работы, анализе литературы по теме исследования, в обработке, анализе и интерпретации полученных данных, в подготовке научных публикаций, докладов и презентаций на научных конференциях по материалам диссертационной работы, во внедрении в практику результатов диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (аналитический обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, указателя литературы, включающего 145 источника, из них 82 отечественных и 63 иностранных. Работа содержит 18 таблиц и 38 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Резистентная артериальная гипертония

1.1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии

ССЗ вот уже многие десятилетия остается основной причиной заболеваемости и смертности среди населения мира. По оценкам, в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ИБС и 6,7 миллиона человек в результате инсульта [63]. По прогнозам число смертельных исходов от ССЗ будет только нарастать, и к 2030 году составит 23 миллиона человек (более 32% от всех смертей). АГ имеет весьма вариабельные данные по распространенности. Например, в России за период 2003–2005 года она составила 39,5%, что свидетельствует примерно о сорока миллионах больных [66]. При этом знают о наличии у них заболевания 83,9 – 87,1% людей, а лечатся лишь 69,5% из них, эффективно лечатся и поддерживают АД на целевом уровне еще меньший процент пациентов [75].

1.1.2 Этиопатогенез резистентной артериальной гипертонии

Распространенность РАГ довольно высока и, в зависимости от популяции и качества медицинского обследования, по имеющимся публикациям, составляет 10-30% среди больных АГ [17]. АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами разных классов в адекватных дозах (антагонист минералокортикоидных рецепторов в этот список не входит) не позволяет снизить показатели САД и ДАД до <140 и 90 мм.рт.ст., соответственно. При этом имеются и другие провоцирующие факторы развития РАГ. Например, низкая приверженность к лечению со стороны пациента, несоблюдение режима питания, низкая физическая активность, отсутствие отказа от вредных привычек и

т.д. [55, 75]. Исследователи вопроса обращают внимание на то обстоятельство, что резистентность к терапии может быть связана как с методологией измерения АД, характером гипотензивной терапии, отношением пациента к выполнению рекомендаций врача, так и с патогенетическими особенностями самой АГ. В первом случае подбор схемы гипотензивного лечения в специализированном стационаре позволяет добиться удовлетворительного контроля АД, и такие случаи трактуются как «псевдорезистентность». Во втором случае, даже направленный подбор комбинации гипотензивных средств может не привести к полной нормализации АД и снижению риска развития сосудистых осложнений – так называемая «истинная» резистентность [37]. Имеются публикации, доказывающие необходимость тщательного диагностического алгоритма каждого пациента с вероятным диагнозом РАГ. Так было показано, что у 8,8% больных после оценки приверженности к медикаментозному лечению и его коррекции, а также широкого ряда инструментальных методов диагностики были выявлены вторичные причины, которые вполне устранимы, без применения такого сложного и дорогостоящего метода, как РД [42].

Среди патогенетических причин развития РАГ исследователи выделяют тесную связь с развитием хронической гиперволемии, в том числе при развитии ХПН с нарушением водо– и азотовыделительной функции почек [105]. Среди других причин часто называют ишемию мозгового вещества почек с последующей активацией РААС и САС почек, декомпенсацией простагландин-синтетической функции пораженной почки при острых и хронических нефрогенных и вазоренальных поражениях и заболеваниях [107, 69, 106], а также увеличение реактивности резистивных сосудов к катехоламинам и вазопрессорам белкового происхождения, увеличения объема внутрисосудистой и внеклеточной жидкости [22]. Специалисты-нефрологи считают характерным для паренхиматозных заболеваний почек высокий уровень АД, не снижающийся при назначении комбинированной АГТ [46].

По итогам ретроспективного когортного исследования, проведенного при поддержке Американской Ассоциации Сердца (АНА) в 2002–2006 гг., среди 205750 больных с АГ через 1,5 года от начала наблюдения резистентность к терапии констатирована у 1,9% пациентов. В основном это были мужчины, лица старшей возрастной группы и больные, страдавшие СД [20]. В клинических рекомендациях четко разграничиваются понятия РАГ и симптоматическая АГ. Так вторичная АГ развивается при следующих заболеваниях: паренхиматозные заболевания почек, стеноз почечной артерии, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома, синдром Кушинга. [55], а самыми частыми причинами являются вазоренальная патология и опухоли НП. Можно с уверенностью полагать, что частота только заболеваний НП среди гипертоников достигает примерно до 10%, а вазоренальная гипертензия встречается еще чаще [76], в пожилом возрасте в 75% при атеросклерозе ПА, в молодом возрасте при фибромускулярной дисплазии в 25% [75]. В таких случаях показано детальное обследование «органов-мишеней», так как при рефрактерной АГ в них часто наблюдаются выраженные изменения. Необходимо исключать вторичные формы АГ, которые служат причиной рефрактерности к АГТ. К основным причинам развития рефрактерности к медикаментозной терапии обычно относят:

- Отсутствие приверженности лечению (несоблюдение режима приема и доз назначенных препаратов)
- Нарушение или отказ от рекомендаций по изменению ОЖ: прибавка массы тела, злоупотребление алкоголем, продолжение курения
- Продолжающийся прием лекарственных средств, повышающих АД или снижающих эффективность АГТ (ГКС, нестероидные противовоспалительные препараты и др.)
- Не выявленные вторичные формы АГ
- Нелеченый синдром обструктивного апноэ во время сна
- Тяжелое поражение органов-мишеней

- Перегрузка объемом, обусловленная следующими причинами: избыточное потребление поваренной соли, неадекватная терапия диуретиками, прогрессирование ХПН, гиперальдостеронизм

Причины псевдорезистентности:

- изолированная клиническая АГ («гипертония белого халата»)
- использование при измерении АД манжеты несоответствующего размера (например, использование стандартной манжеты при окружности плеча >32 см)
- псевдогипертензия, особенно у пожилых [75].

Существует теория клеточно-энергетического дисбаланса, которая рассматривает причинную связь эссенциальной гипертензии с нарушением митохондриального энергообразования, уменьшением синтеза АТФ и тканевым дефицитом энергии. Повышение системного АД связано с появлением дефицита энергии в ткани мозга, активизирующего вазомоторные центры ствола мозга и эфферентную активность СНС [45]. Поэтому РАГ является достаточно спорным диагнозом, и многие специалисты считают его «недодиагностированным», из-за сложности выявления истинных причин повышенного давления, будь то вторичная патология или низкая приверженность пациента к лечению.

1.2 Радиочастотная денервация симпатических сплетений почечных артерий – суть метода

1.2.1 Развитие методов десимпатизации почечных артерий

В последние десятилетия одним из главных направлений для создания новых немедикаментозных методов лечения в кардиологии являются методики эндоваскулярного вмешательства, благодаря которым значительно выросла эффективность лечения целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Например, при РАГ при воздействии на структурные элементы симпатической нервной системы, которая с точки зрения физиологии играет главную роль в поддержании АД, можно добиться существенного снижения уровня АД и достичь целевых показателей [6].

Одной из таких технологий является метод симпатической РД ПА. Впервые способ симпатической денервации был предложен и применен J.B. Oldham в 1949 году, и заключался в открытой операции и удалении разных объемов симпатических элементов в верхнем этаже брюшной полости и нижних отделах грудной клетки – симпатэктомия. В связи с тяжелыми послеоперационными осложнениями метод не обрел широкого применения [125]. Однако дальнейшее развитие эндоваскулярных методов лечения позволило применить данный способ в качестве интервенционного лечения больных с РАГ, благодаря внедрению уникальной системы внутрисосудистой РЧ аппаратуры Symplisity (Medtronic, USA) [23]. Суть метода заключается в нанесении радиочастотных аппликаций со стороны эндотелия ПА, благодаря чему разрушаются симпатические нервные окончания и уменьшаются симпатическая активация почек, выработка ренина и снижается АД.

1.2.2 Ренальная денервация на современном этапе

Безопасность метода симпатической РД была многократно подтверждена, в том числе ультразвуковым способом [58]. Перфорация сосуда, расслоение стенки или развитие стеноза – основные возможные осложнения, развивающиеся после РД, были отмечены в менее 0,1% всех случаев.

Было опубликовано множество данных как отечественных, так и зарубежных, по результатам проведения РД. Первые данные были представлены Н. Krum [112], в которых отмечалось снижение офисного АД на -27/-17 мм.рт.ст через 12 месяцев после РД ($p=0,026$), но автор отметил важность подтверждения эффективности на более обширной выборке пациентов и более продолжительном периодом наблюдения за уровнем АД. Это было первое пилотное исследование, в то время как новый метод лечения требовал проведения многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, чтобы доказать его эффективность и в первую очередь безопасность. Для этой цели были

разработаны строгие критерии отбора пациентов и техники выполнения денервации, и проведены исследования Symplisity-HTN 1,2,3.

В рамках Symplisity- HTN 1, которые показали внушительный положительный эффект от РД, Worthley et al. представили результаты 46 пациентов со снижением офисного АД на -26/-10 мм.рт.ст к 6 месяцам ($p<0,0001$) [143]. Схожие данные были получены в исследовании российских ученых, в том числе под руководством Сулимова В. А. [68], а Н. Krum et al. представил данные 153 пациентов со снижением офисного АД на -33/-19 мм.рт.ст. к 12 месяцам [114]. Похожие результаты были получены в Symplisity- HTN 2, где уже проводилось сравнение с контрольными группами пациентов, которым проводили РД через полгода медикаментозного лечения. По достижении контрольной точки в 6 месяцев у 49 пациентов из группы РД отмечалось снижение офисного АД на -32/-12 мм.рт.ст, а в контрольной группе лишь -1/0 ($p<0,0001$). Однако по данным СМАД в 6 месяцев группы не имели статистических различий ($p=0,51$ для систолического и $p=0,75$ для диастолического АД). Через 12 месяцев эти группы уже не различались в снижении АД [95, 96, 113, 129]. Результаты этих исследований подтвердили безопасность процедуры РД, и выразили общее мнение о необходимости дальнейшего изучения продолжительной эффективности по снижению АД, а также о необходимости корректировки критериев включения/исключения в исследование и его контролируемости.

Четко следуя разработанным строгим критериям отбора пациентов [108], было проведено контролируемое рандомизированное исследование Symplisity- HTN 3. Barkis G.L. представили данные 319 пациентов группы РД и 48 из группы контроля, в которых отмечается уменьшение темпов снижения АД в группе РД с -18,9 в 6 месяцев до -15,5 мм.рт.ст в 12 месяцев, а по СМАД вообще не было получено значимых различий ($p=0,229$). При этом в контрольной группе офисное АД в 6 месяцев снизилось на -32 мм.рт.ст, а в 12 месяцев лишь на -21,4 мм.рт.ст. от исходного [85]. Похожие результаты были представлены в обзоре Nameed M.A., Dasgupta I. и в опубликованных данных Lobo M. – из 535 пациентов среднее

снижение систолического АД в 6 месяцев составило -14,1 мм.рт.ст. в группе РД и -11,7 мм.рт.ст. в группе контроля, в 12 месяцев -6,75 мм.рт.ст и -4,79 мм.рт.ст., соответственно [102, 117]. В одной из последних публикаций было сообщено, что на основании неэффективности РД по данным Symplisity- HTN 3 компании производители катетеров для данной процедуры закрываются, а в США на данный момент РД запрещена для лечения РАГ [136].

По результатам практически всех исследователей, как видно из представленных данных, офисное АД дает существенно более выраженный ответ на РД, чем среднесуточное. Однако именно среднесуточное АД общепризнанно является более качественным показателем эффективности проведения симпатической РД, так как отражает истинные изменения АД у пациентов с гипертонией.

Таким образом, было доказано, что симпатическая РД безопасная процедура сама по себе, но эффективного снижения АД у пациентов с РАГ не оказывает. Большинство исследователей связывают это с низкой оценкой приверженности лечению в предоперационный период и с корректировкой медикаментозного лечения во время проведения исследования, а также с анатомической неадекватностью участка радиочастотных аппликаций. Но, несмотря на неоднородность результатов, исследования Symplisity позволили выявить предикторы эффективности РД. Ими стали исходно высокие значения АД, прием антигипертензивных препаратов центрального действия, а также наличие сопутствующих состояний, таких как ожирение, СД 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна и ХБП [79].

С 2012 ведется «Global SYMPLISITY Registry» по оценке долгосрочной эффективности денервации ПА у пациентов с РАГ. В 2015 году были представлены первые результаты 998 пациентов, к 6 месяцам снижение САД которых составило -11,6 мм.рт.ст. офисного и -6,6 мм.рт.ст. по данным СМАД ($p < 0,001$) [86]. Не смотря на многочисленные исследования и публикации, остается открытым вопрос о корректности техники выполнения симпатической

РД. В любом случае, комбинированная терапия лучше, чем пролонгированное медикаментозное лечение без заметного гипотензивного эффекта. По результатам исследования DENERHTN (мультицентровое, проспективное, рандомизированное, открытое слепое исследование с контрольной точкой в 6 месяцев) 2012–2013 гг., проводимое в 15 медицинских центрах Франции в отношении приверженности к лечению АГТ, было доказано, что достигается лучший эффект по снижению АД у пациентов с РАГ при сочетании АГТ, независимо от уровня приверженности, с симпатической РД, чем только АГТ [101].

1.3 Магнитно-резонансная томография в нефрологии и в диагностике артериальной гипертонии

1.3.1 Лучевые методы диагностики, применяемые в нефрологии

Новые возможности в диагностике заболеваний мочевыделительной системы приходят в клиническую практику благодаря появлению новых методов МРТ в сочетании с контрастным усилением [81]. В качестве лучевых методов диагностики состояния почек используют также УЗИ, МСКТ для оценки анатомии, расположения и выявления ряда патологических состояний. Для оценки функции почек, а именно оценки клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, уродинамики, состояния паренхимы и кровоснабжения, методом выбора является динамическая нефросцинтиграфия. Данный метод позволяет обнаружить нарушения функции почек уже на начальных стадиях заболевания, когда другие методы еще малоинформативны [48]. Впрочем, наука не стоит на месте, и стали внедряться в диагностическую практику и другие методы для изучения функционального состояния почек. Так применяется целый ряд дополнительных методик МРТ, и в последнее время активно публикуются данные с результатами их использования в различных клинических направлениях.

1.3.2 Методики МР-томографии для оценки функции почек

В этот диагностический ряд входят:

- диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ). Диффузно-взвешенные магнитно-резонансные изображения (DW MRI) обеспечивают контрастность картинки, зависящей от случайного микроскопического движения протонов воды, которая может быть существенно изменена различными патологическими процессами. Диффузионно-взвешенная МРТ использует T2-взвешенные серии импульсы с двумя дополнительными градиентными импульсами, которые равны по величине и противоположны по направлению. Эти градиентные импульсы образуются в промежутке между возбуждением ядерных спинов и сбором данных. В результате, формирующиеся изображения более чувствительны к молекулярному движению воды в направлении применяемых дополнительных градиентов. Дополнительные градиентные импульсы приводят к ослаблению интенсивности сигнала вдоль оси, вдоль которой они применяются, что прямо пропорционально диффузии воды в этой области. Быстрая диффузия воды приводит к выраженному снижению сигнала, и изображение выглядит более темным. Помимо данных ряда ДВИ, есть еще один способ представить диффузионные данные, который называют кажущийся коэффициент диффузии (ADC). Он рассчитывается после получения диффузно-взвешенных изображений [145]. В качестве метода сравнения для оценки функции почек чаще всего используют значение СКФ. Корреляционные связи между СКФ и коэффициентом диффузии статистически значимы ($r=0,79$, $p<0,01$), а при оценке коэффициента диффузии у пациентов со сниженной СКФ и пациентов с нормальными показателями он составлял $2,05\pm0,33\times10^{-3}$ мм² и $2,44\pm0,24\times10^{-3}$ мм², соответственно ($p<0,05$) [91];
- BOLD, или контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом. Почечная BOLD MPT — метод, аналогичный функциональному изображению головного мозга, при котором определяется уровень мозговой активности [145]. BOLD MRI использует парамагнитные свойства

дезоксигемоглобина для получения чувствительных изображений к локальной концентрации кислорода в тканях. Таким образом, кислород в крови играет роль эндогенного контрастного вещества. Поскольку концентрация дезоксигемоглобина в крови увеличивается, время релаксации $T2^*$ протонов уменьшается, и в окружающих тканях происходит большая дефазировка. Это приводит к измерению потери сигнала в областях повышенного дезоксигемоглобина. Изменения кислородной насыщенности гемоглобина, связанные с изменениями pO^2 в крови, наиболее заметны при низких уровнях pO^2 . Это делает BOLD MRI идеально подходящим методом для измерения оксигенации в мозговом веществе почек, где pO^2 обычно находится в диапазоне от 15 до 20 мм рт.ст. [116];

- МР-перфузия. Перфузия крови является важнейшим и фундаментальным физиологическим процессом, который контролирует доставку питательных веществ в ткань и, таким образом, является очень важным параметром в оценке жизнеспособности и функции тканей. Обычные *in vivo* измерения перфузии основаны на введении экзогенных контрастных веществ и радиофармпрепаратов, которые затем обнаруживают различными методами визуализации, такими как рентгеновская КТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Существует ряд методик МРТ, предлагаемых для изображения и измерения тканевой перфузии.

1. методы, основанные на введении экзогенного контрастного агента;
2. методы, которые устраняют необходимость экзогенного контрастного введения [118]

- МРТ методика метки артериальных спинов (ASL MPT) – это новый метод, который использует магнитные свойства протонов воды в крови как эндогенный контрастный агент, и как таковой представляет собой неинвазивный метод измерения перфузии почек без воздействия ионизации радиационных или экзогенных контрастных препаратов [100]. Данная методика в сочетании с независимой от оператора полуавтоматической количественной оценкой показала высокую корреляцию и низкую дисперсию кортикальной, медуллярной и цельной

перфузии почек у здоровых субъектов. Этот метод облегчает понимание ряда условий патофизиологии перфузии почек, и является перспективным инструментом для оценки гемодинамических изменений почек во время терапевтических вмешательств [103];

- Динамическая контраст-усиленная МРТ. Метод визуализации перфузии с использованием введения экзогенных контрастных препаратов. Наиболее широко применяемым веществом-парамагнетиком является Гадолиний (Gd). В настоящее время одобренные и наиболее широко доступные МР-контрастные препараты это хелаты Gd, особенно гадопентетат димеглюмина (Magnevist), иногда называемый Gd-DTPA. Gd-DTPA является релаксирующим веществом, потому что он уменьшает времена релаксации T1 и T2. Высокий магнитный момент гадолиния (Gd) изменяет восприимчивость крови по сравнению с окружающей водой в тканях и возникающими градиентами магнитного поля вызывают потерю сигнала [118]. Разумеется, применяется он в связанном виде с различными агентами. Например, это могут быть альбумин, связанный с гадолинием (Gd-альбумин) для выявления источника протеинурии, гадолиний-связанный дендример (Gd-дендример), накопление которого отражает повреждение проксимального отдела трубочек в мозговом веществе, и сверхмалые частицы оксида железа (USPIO) с преимущественным накоплением в воспалительных участках почечной паренхимы [93]. Измерение МР-перфузии на основе динамики накопления Gd-содержащих веществ является достаточно точным методом, и хорошо коррелирует с радионуклидным методом, использующим ^{99m}Tc -DTPA ($R^2=0,76$, $p<0,001$), который является «золотым стандартом» измерения почечной функции [140]. Доказано, что наиболее высокая точность в измерении СКФ достигается при введении 0,02/0,025 ммоль/кг [119].

1.3.3 Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике патологии органов кровообращения

Магнитно-резонансная томография является неотъемлемым элементом в диагностике сердечно-сосудистой патологии. МРТ является эффективным

методом скрининга асимптоматического поражения органов и вторичных причин гипертензии. По опубликованным в 2017 г. данным Burchell et al после проведения МРТ у больных с повышенным АД в 15% случаев были выявлены вторичные причины АГ [89].

В рамках диагностики при АГ ведущую роль играет МРТ сердца, аорты, где определяются гипертрофия и увеличение массы левого желудочка [65], увеличение объема левого предсердия, фиброзные изменения в стенках [43], ПИКС, атеросклеротические и аневризматические изменения аорты [71, 70]. Кроме того, оценивается динамика массы миокарда ЛЖ при гипертензии в процессе лечения. Опубликованы данные о выраженном регрессе ГЛЖ после проведения РД по данным МРТ сердца с контрастированием [121, 44, 88]. По результатам МР-исследования оценивается состояние «органов-мишеней» и проводится дифференциальная диагностика с вторичной АГ. Так визуализируются специфические изменения ткани головного мозга при микроциркуляторных нарушениях, определяются кистозные и паренхиматозные заболевания почек, аденомы и феохромоцитомы надпочечников, приводящие к развитию симптоматической АГ [34, 10, 18]. В отношении МРТ почек при РАГ, можно отметить лишь факт наличия некоторых критериев отбора кандидатов для РД. Эти критерии включают: определение проходимости почечных артерий и выявление противопоказаний, таких как наличие дополнительных ПА, малый диаметр основных стволов и дополнительных артерий, малая длина ПА, наличие гемодинамически значимых стенозов [16], а также диагностика сморщенной почки. Однако даже эти параметры, прежде всего, определяют при УЗ-доплерографии, а МРТ назначают в качестве вспомогательного исследования, хотя она несколько не уступает в диагностической ценности. МРА без контрастирования позволяет точно выявлять заболевания сосудов почек, таких как фиброзно-мышечная дисплазия (чувствительность 68%) [83], расслоение стенки артерии и венозный тромбоз, в дополнение к точному количественному определению сужения просвета сосуда, таких как стеноз почечной артерии

(чувствительность 100%, специфичность 88% в сравнении с внутривенной ангиографией). Чувствительность МРА в выявлении дополнительных почечных артерий составляет более 90% [83]. Сегодня МРА считается самым рентабельным инструментом для диагностики реноваскулярной гипертензии, специфичность и чувствительность которого приближается к 100% по разным данным [84]. Одновременная оценка почечного кровотока и перфузии на МРТ позволяет с точностью диагностировать паренхиматозную почечную патологию [133]. При этом количественный анализ не используется, тем более нет антропометрических критериев перспективного прогноза эффективности проводимой РД. Основываясь на определении АГ, как повышенного АД, оценка эффективности лечения проводится по степени снижения АД до целевого уровня (140/90 мм.рт.ст), а РД считается эффективно проведенной при снижении среднесуточного систолического АД на 10 и более мм.рт.ст от исходного [49, 50]. Данный показатель сравнивается со всевозможными параметрами, как предполагается, оказывающими влияние на процесс.

1.3.4 Методика проведения МР-томографии почек

Исследование почек на МР-томографах является довольно рутинным методом диагностики. Однако описание зачастую включает лишь определение размеров (длина, ширина) и измерение толщины коркового слоя. Расчетом объемов всей почки и отдельных ее составляющих обычно пренебрегают. Однако на современном этапе развития диагностического оборудования и разработки всевозможных видов программного обеспечения вполне возможно и такие сложные расчеты перевести в рутинную практику. В литературе описано много исследований, в которых используется понятие объем почек – объем одной почки / общий объем почек [135, 111, 131, 141]. Эти публикации основываются на вычислении объема почек при поликистозе (аутосомно-доминантном/рецессивном варианте). Но считается вполне приемлемым применение этих методов при иных патологиях почек и при внепочечной патологии. Например,

данные по расчёту объемов почек посредством МРТ в диагностике РАГ на данный момент не достаточно изучены.

Среди существующих способов измерения объема почек на МР-томографах можно выделить следующие (рисунок 1):

1. Рисование вручную (планиметрия). Контур почки обводится вручную, образуя полилинию, состоящую из множества точек на всех смежных срезах. Объем вычисляется как сумма площади поверхности всех контуров почек, умноженная на толщину среза. Ошибка количественной оценки составляет менее 0,26%, поэтому данный метод считается эталонным для вычисления объема.

2. Рисование «свободной рукой» (Osirix free-hand). Более быстрый метод сегментации почек, который не требует размещения последовательных точек на границе почек. Каждая почка обводится путем свободного рисования его контура на всех смежных срезах. Объем вычисляется, как сумма площади поверхности всех контуров почек, умноженная на толщину среза.

3. Полуавтоматическая планиметрия (Livewire tool). Начиная с выбранной вручную начальной точки, программа автоматически идентифицирует границу почки, когда оператор перемещает курсор мыши в интересующей области, затем программа распознает правильную границу сегмента, оператор помещает новую начальную точку для подтверждения выбора, и этот процесс повторяется до тех пор, пока почка не будет полностью сегментирована. После объем вычисляется, как сумма контуров почки, умноженная на толщину среза.

4. Стереология. Производится подсчет числа пересечений случайно помещенной сетки над органом, содержащей кресты, размещенные в 3D-сетке с шагом 16×16 мм, толщина среза 16 мм для МР-изображения. Объем вычисляется, как количество точек, умноженное на площадь квадрата сетки и толщину среза.

5. Метод срединного среза. Каждая почка обводится на срезе, который соответствует срединному, путем рисования вручную, и её объем оценивается путем умножения площади срединного среза на общее количество срезов,

покрывающих почку, на толщину среза и на эмпирически определенный коэффициент (0,637 для правой почки, 0,624 для левой почки).

6. Метод эллипсоида. Для каждой почки отдельно измеряется длина (как в сагиттальной, так и в коронарной проекции), ширина и глубина (в аксиальной проекции). Объем рассчитывается, используя следующую формулу:

Объем = длина (средняя длина сагиттальной и коронарной) $\times$ ширина $\times$ глубина $\times (\pi/6)$ [135].

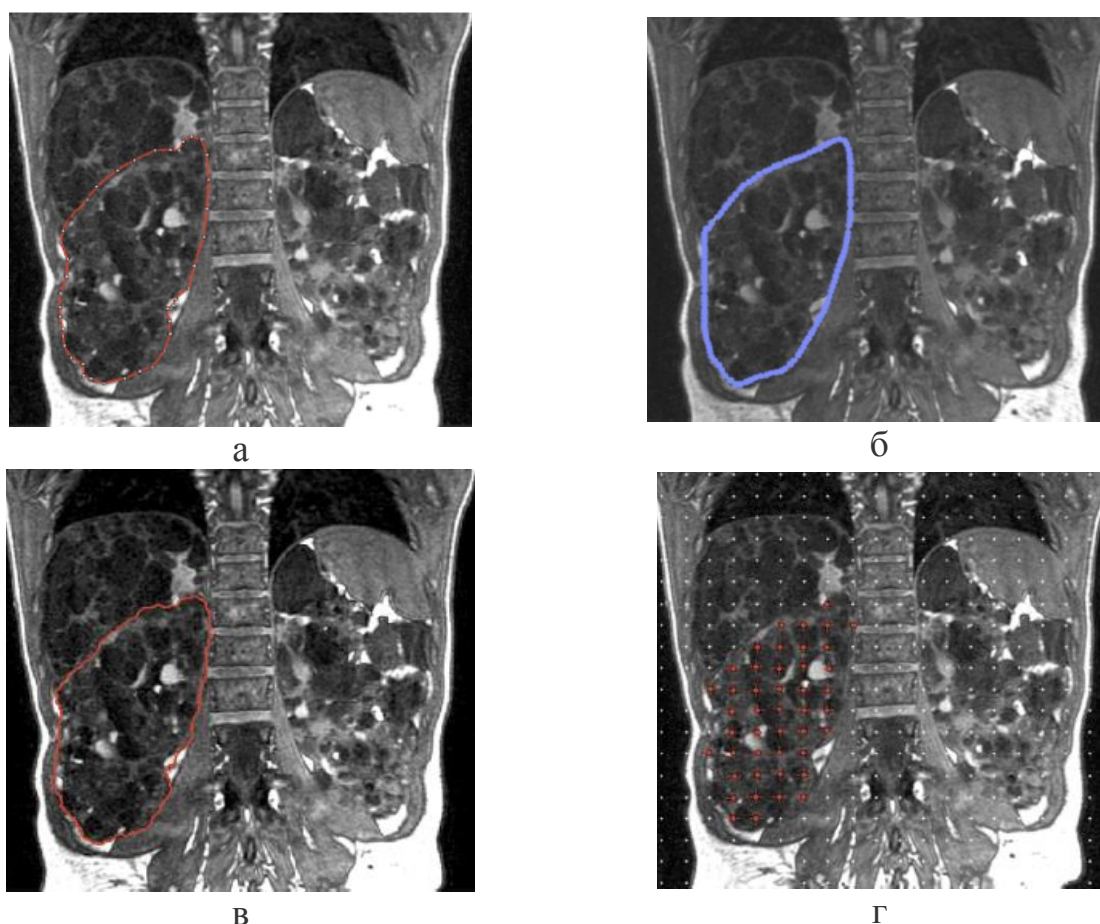


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Коронарная проекция T1-ВИ. Представлены методики измерения объема почки. а – рисование вручную – планиметрия, б – рисование «свободной рукой», в – полуавтоматическая планиметрия, г – стереология

Известно, что аналогично по формуле эллипсоида рассчитывается объем почек при УЗИ. Погрешность истинных размеров почки при ультразвуковом

исследовании оценивается в пределах 5,6–8,9%, в основном в сторону их уменьшения. Различные ультразвуковые аппараты снабжены программами, дающими возможность определять объем почки в полуавтоматическом режиме с машинным выполнением расчетов. При значительных морфологических изменениях почки (кисты, опухоли, гематомы и т.п.) погрешность при подсчете объема увеличивается. Ультразвуковые аппараты с функцией трехмерной реконструкции снабжены программой вычисления объема структур сложной формы, которая основана на алгоритме автоматического обозначения контуров структур при их трехмерной реконструкции [28].

Однако, есть данные, что измеренные посредством 3D-УЗИ почечные объемы остаются недооцененными в сравнении с МР-измерениями, следовательно, сравнивать объемы определенные УЗИ и МРТ нужно с осторожностью, а в динамическом наблюдении использовать только один метод [109]. Применение математической модели эллипсоида для расчета объема почек при МР-томографии дает большую точность при относительной простоте выполнения. Используя данный метод, была показана достоверность данных полученных при использовании формулы эллипсоида для измерения объема почек на МРТ, в сравнении с использованием воксельного метода [100]. К вопросу по каким изображениям лучше оценивать размеры и вычислять объем – по T1 или T2 – есть данные, что объемы почек, оцененные на T2 и T1-ВИ сопоставимы, статистически значимых различий между ними не выявлено. Эти результаты показывают, что можно использовать взвешенные изображения T2, но не первоочередно к взвешенным изображениям T1 для измерения объема почек [141].

1.4 Воздействие артериальной гипертонии на морфологию и функциональное состояние почек

Еще на заре возникновения учения об АГ была установлена тесная связь ее с почечной патологией. Сегодня открыто множество механизмов формирования и закрепления АГ, которые в той или иной степени «завязаны» на почках, и в то же

время остается масса вопросов и противоречий. У многих больных АГ осложняется ремоделированием почек, которое сопровождается их структурной и функциональной перестройкой с формированием нефросклероза и ХПН. Наиболее важным фактором почечного повреждения является системная гипертензия, длительное действие которой на почки ведет к развитию прегломерулярного артериолосклероза, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [107].

Избыточная активность почечной РААС и эндотелиновой системы также участвует в ремоделировании почек, оказывая негативное влияние не только на гемодинамические механизмы прогрессирования нефропатии, но и прямо вмешиваясь в процессы склерозирования почечной ткани. Постоянное воздействие системной гипертензии и дисбаланса нейрогуморальных систем вызывает структурное ремоделирование резистивных сосудов почек в виде гипертрофии гладкомышечных клеток, избыточной продукции белков внеклеточного матрикса, гиперплазии интимы и других морфологических дефектов, которые в итоге приводят к развитию прегломерулярного артериолосклероза. У больных склонных к нарушению липидного обмена в результате выраженной деформации и утолщения стенок сосудов может преобладать ишемическое повреждение почек с последующим формированием диффузного гломерулосклероза [31]. При несоблюдении лицами с АГ режима, в частности избыточного потребления поваренной соли, происходят иные механизмы развития и поддержания высокого АД с поражением «органов-мишеней», и почки поражаются в первую очередь [5].

Для большинства пациентов более характерен другой гемодинамический механизм прогрессирования гипертонической нефропатии, который проявляется в развитии внутриклубочковой гипертензии и феномена гиперфилтрации, также вызывающих склероз клубочков с последующей потерей функции канальцев. В модельных экспериментах внутриклубочковая гипертензия выявляется уже на ранних этапах развития АГ еще до повышения системного АД [137]. С одной

стороны, гиперфльтрация – это компенсаторный механизм, но с другой, она приводит к повышенной нагрузке на клубочки. При длительном повышении гидростатического давления в капиллярах клубочков развиваются не только функциональные, но и морфологические изменения: поражение эпителия и субэпителиальной области, повышение содержания мезангиального матрикса, с развитием в дальнейшем нефросклероза. Структурные изменения в клубочках и артериолах приводят к нарушению клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, что способствует усиленному пассажу альбумина из плазмы крови. На ранней стадии патологического процесса в почках микроальбуминурия (МАУ) обратима, однако ее уровень более 200 мг/сут свидетельствует о необратимом повреждении гломерулярной мембраны почек [30].

В формировании внутриклубочковой гипертензии участвует ряд механизмов, включающихся на разных стадиях заболевания. Основным нейрогуморальным фактором является избыточная активность почечной РАС с гиперпродукцией АТ-2, который взаимодействуя с АТ1-рецепторами гладкой мускулатуры эфферентных артериол, способствует повышению внутриклубочкового давления. Благодаря этому объем клубочковой фильтрации у больных первоначально оказывается повышенным, а впоследствии на фоне выраженного сужения прегломерулярных сосудов длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, снижаясь лишь при формировании ХПН. На более поздних этапах ГБ к этому механизму внутриклубочковой гипертензии присоединяется потеря эластичности склерозированных резистивных сосудов коры с нарушением ауторегуляции почечного кровотока и прямой передачей повышенного АД на капилляры клубочков, которая значительно ускоряет процессы склерозирования почечной ткани [134].

Зная эти морфологические изменения и их необратимость в большинстве случаев, можно объяснить одну из возможных причин отсутствия положительной динамики снижения АД у лиц с РАГ. Поэтому очень важными является ранняя диагностика и своевременное корректное медикаментозное лечение гипертонии.

В качестве диагностических методик используются лабораторные и инструментальные данные. Микроскопия мочевого осадка в общем анализе мочи помогает обнаружить эритроциты, лейкоциты, цилиндры, клетки эпителия. О патологии почек также свидетельствует протеинурия. Определение относительной плотности мочи и концентрации креатинина в сыворотке крови позволяет судить о функциональном состоянии почек. Эти исследования являются скрининговыми и должны проводиться всем больным АГ. Важное диагностическое значение имеют КТ и МРТ почек [75].

1.5 Почечная патология и артериальная гипертензия

Патология почек – наиболее частая причина вторичной АГ. Довольно часто приводятся данные о неправильной постановке диагноза РАГ, потому что не была выявлена патология почек. В таких случаях более корректным является диагноз вторичной (ренопаренхиматозной) формы АГ, которая является следствием патологии почек. Они составляют 2–5% среди всех форм АГ. Исследователи приводят данные о диагностике симптоматических АГ при РАГ с частотой 11–45%; при этом доля больных первичной АГ превышает 55% [22]. У лиц с хроническими заболеваниями почек частота возникновения АГ в среднем составляет 60% и зависит от характера патологии почек, достигая 87% при диабетической нефропатии, 74% – поликистозах почек, 63% – хронических пиелонефритах (ХП), 62% – хронических интерстициальных нефропатиях, 54% – гломерулонефритах.

Симптоматические АГ, связанные с поражением почек, становятся широко распространенной причиной рефрактерного течения АГ. По результатам зарубежных исследований, распространенность рефрактерного течения АГ при хронических заболеваниях почек достигает 20–50%, что связывают с комплексными и многофакторными механизмами, участвующими в патогенезе АГ при этой патологии [77].

При этом семиотика диагностированных поражений почек и органов МВС у пациентов со стабильной и рефрактерной АГ примерно схожа. Различия касаются в основном частоты и выраженности нарушений выделительной функции почек по данным методов динамической сцинтиграфии почек [22]. Это обуславливает важность тщательного обследования пациентов с высокими цифрами АД, в том числе и методами МРТ.

1.5.1 Взаимоотношения почечных кист и гипертензии

Наиболее частые доброкачественные образования почек – кисты, обнаруживаются более чем у 50% популяции в возрасте старше 50 лет [59]. Кистозная патология почек занимает отдельную нишу в развитии АГ и влиянии на эффективность лечения. При компрессии кистой почечной паренхимы, а именно внутрпочечных сосудов, развивается локальная ишемия почек, происходит гиперактивация РААС, анатомически локализованной преимущественно в почках, являющейся важнейшим патогенетическим звеном формирования АГ. Секреция ренина регулируется несколькими механизмами, не являющимися взаимоисключающими, среди которых – СНС, стимулирующая секрецию ренина в результате активации β -адренорецепторов почечного нерва [30, 77].

Возможное возрастное уменьшение числа действующих нефронов приводит к запуску механизмов развития гипертензии. Так же есть данные о том, что стенка кисты и ткань вокруг кисты содержат клетки, вырабатывающие ренин. Из-за чего повышается содержание ренина в сегментарной почечной вене. Таким образом, после гемифренэктомии нормализуется уровень ренина в крови, что ведет к нормализации АД. Существует мнение, что гипертензия индуцирует почечную дисфункцию, которая приводит к образованию в них кист. Кроме того, есть исследования, показывающие об устранении АГ после почечной кистэктомии или чрезкожной декомпрессии кисты [98].

В последнее время было проведено много исследований по изучению взаимосвязи почечных кист и гипертонии. Так, большинство ученых сходятся во мнении, что кисты в почках чаще встречаются у мужчин, в возрасте старше 50 лет, с высоким уровнем сывороточного креатинина и низкой СКФ, с наличием гипертонии и СД 2 типа [127, 139; 92; 110]. Однако [127] не выявили достоверных различий в связи «гипертония – наличие почечных кист». В то время как [139, 92] показали статистическую достоверность повышенного риска развития гипертонии у пациентов с почечными кистами по сравнению с лицами без кист. Выявлены и дополнительные критерии риска развития гипертонии, такие как двустороннее поражение почек, две и более кисты и диаметр более 1 см [110] и диаметр более 2 см и наличие более чем одной кисты [128].

Есть предположение о причине более частой встречаемости простых почечных кист у мужчин: частичная мочевая обструкция вследствие гипертрофии/гиперплазии предстательной железы может быть предрасполагающим фактором к развитию почечной кисты [90]. Из всего вышеизложенного следует вывод о тесной доказанной связи между почечными кистами и гипертонией, а в рамках лечения РАГ методом РЧА симпатических сплетений почечных артерий о низкой эффективности данной процедуры у лиц с кистами.

1.5.2 Визуализация почечных кист при МР-томографии

МРТ является высокоэффективным методом выявления и характеристики любых кистозных структур. Это связано со способностью метода выявлять жидкость на основании различий МР-сигнала, связанных с длинными значениями T_1 и T_2 , присущими воде. Если в содержимом кисты имеется белок или кровь, отмечаются соответствующие изменения характеристик МР-сигнала от содержимого кисты. Простые (солитарные) кисты почек очень хорошо видны при МРТ, и даже мелкие кисты (2–3 мм) выявляются при помощи этого метода без каких-либо затруднений. МРТ позволяет получить точную информацию о

размерах кисты, ее местоположении и соотношении с соседними структурами. Оценку МР-картины при этом, по общему мнению, лучше проводить на T2-ВИ, являющихся более демонстративными [2]. Для описания МР-картины кистозного поражения почек применяется классификация, предложенная Bosniak М.А. (1986), который выделил 4 класса кист на основании радиологических данных (рисунок 2). Согласно этой классификации выделяют:

- I. Простые доброкачественные кисты, имеющие правильную форму, ровные стенки и гомогенное содержимое.
- II. Кисты размером менее 3 см в диаметре, с 1 или 2 перегородками; единичными кальцификатами в стенках или перегородках.
- III. Кисты с толстыми, неоднородными стенками; неравномерной кальцификацией; единичные пристеночные дополнительные структуры.
- IV. Гетерогенные кистозные структуры с толстыми, накапливающими контрастный препарат стенками, имеющие дополнительные солидные включения [87].

В настоящее время классификация модифицирована, и введена еще одна **категория IIF** (follow-up) – кисты с четким ровным контуром, некоторой неоднородностью содержимого, могут содержать тонкие перегородки, незначительно утолщенные стенки, иметь минимальное усиление тонкостенной перегородки. К этой же категории относятся гиперинтенсивные кисты, расположенные интратенально, размерами более 3 см в диаметре, но не накапливающие контрастный препарат [64, 142].

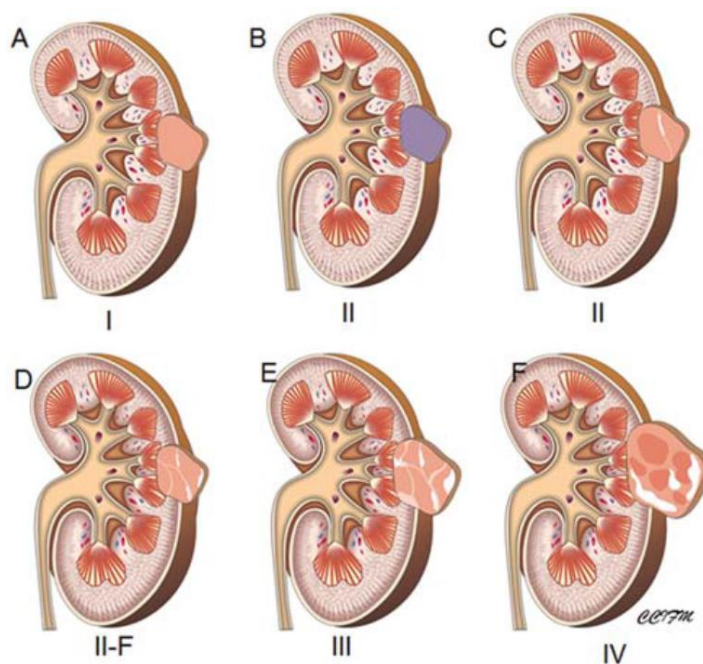


Рисунок 2. Схематическое изображение основных критериев, обнаруживаемых при магнитно-резонансной томографии по Bosniak при кистозных поражениях почек. А: Класс I. В and С: Класс II, гиперинтенсивность на В. D: Класс IIF. E: Класс III. F: Класс IV [123]

1.6 Надпочечники и артериальная гипертензия

НП, являясь эндокринными железами внутренней секреции, оказывают свой весомый вклад в регуляции АД. По данным литературы частота только заболеваний НП среди гипертоников достигает примерно до 8% [36] — 10% [76]. Морфофункционально НП состоят из двух самостоятельных эндокринных желез — мозгового и коркового веществ, имеющих различное эмбриональное происхождение [19].

В рамках влияния на АД интересен вырабатываемый корковым веществом НП альдостерон, который участвует в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Функцией системы РААС является регуляция гомеостаза воды, электролитов и поддержание системного АД. Схематическое изображение взаимосвязей РААС с ее «органами-мишенями» приведено на рисунке 3.

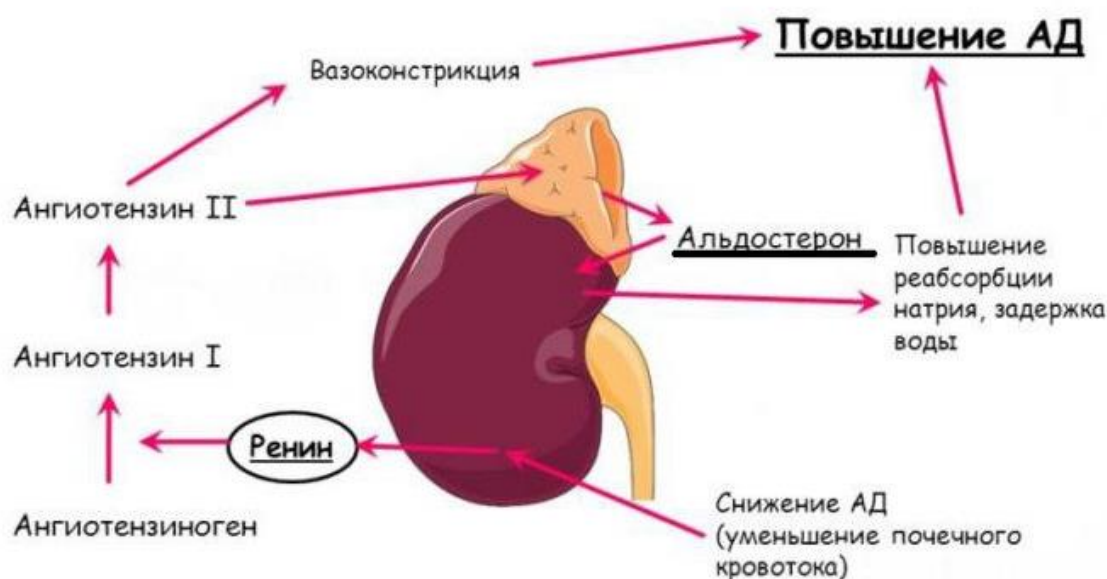


Рисунок 3. Схематическое изображение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12]

АТ II, который сам по себе является наиболее мощным физиологическим вазоконстриктором, стимулирует синтез альдостерона, главным «органом-мишенью» которого является почка, где он усиливает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках [19].

Повышенная секреция альдостерона является результатом стимулирующего воздействия на клубочковую зону коры НП ренин-ангиотензиновых факторов при всевозможных почечных патологиях. Альдостерон, являясь наиболее сильным минералокортикоидом, в свою очередь способствует развитию гипертонии за счет нарушения обмена натрия не столько путем задержки выделения его с мочой, сколько путем накопления его в стенках артериол, что ведет к повышению их тонуса и усиливает реакции на другие прессорные вещества [80]. Исходя из этого, можно сказать, что гиперактивация СНС, а также гиперфункция коры НП приводит к стойкому повышению АД.

В мозговом веществе НП вырабатывается адреналин. В отличие от него норадреналин является нейромедиатором и преимущественно (80%)

обнаруживается в органах, иннервируемых СНС [19], в том числе и в почках. Избыточной секрецией катехоламинов характеризуется феохромоцитома – опухоль мозгового вещества НП. С феохромоцитомой связано около 1% случаев АГ, которая при этом носит кризовый характер течения [19], когда повышение АД достигает до 200 и выше мм.рт.ст. Поэтому очень важным при постановке диагноза РАГ является исключение симптоматической АГ, а именно патологии со стороны НП. В этом в первую очередь помогает анализ гормонального профиля, а завершают диагностический поиск инструментальные методы, такие как КТ и МРТ. УЗИ важно для скрининга, но в точности анатомического положения весьма уступает томографическим методам, поскольку зачастую образования НП принимают за патологию верхнего полюса почки. В связи с широким внедрением в клиническую практику на протяжении последних десятилетий визуализирующих методов (КТ, МРТ) диагностические и терапевтические проблемы нередко возникают при случайном обнаружении морфологических изменений эндокринных желез при отсутствии каких-либо клинических симптомов. Наибольшие проблемы в этом плане возникают при случайно выявленных объемных образованиях (инциденталомах) НП [19], частота встречаемости которых возросла до 7% [26]. Кортиковое и мозговое вещества при КТ и МРТ не дифференцируются. Оба метода позволяют определить размеры НП, выявить патологические образования и оценить их размер и форму. В первую очередь визуализация НП показана при заболеваниях, сопровождающихся гиперкортицизмом. При подозрении на злокачественные опухоли НП предпочтение следует отдавать МРТ, которая позволяет охарактеризовать взаимоотношение НП с окружающими структурами [19].

Изменение формы, размеров НП у больных гипертонией с патологоанатомической точки зрения давно установленный факт, однако степень этих изменений и их характер могут быть различными. При МРТ выявляются следующие патологические образования НП: узловая гиперплазия, гипертрофия, аденома, феохромоцитома, аденопатия (формы изменения НП, отличающиеся от

нормальной томографической картины и мелкоузловой, или диффузной гиперплазии) [35], а также кисты, псевдокисты, абсцессы, кровоизлияния, инфаркты, лимфома и метастатическое поражение [33]. Все эти изменения могут располагаться с одной стороны, либо иметь двусторонний характер. Несмотря на это, НП в плане МР-визуализации остаются недостаточно изученными, особенно у лиц с РАГ.

1.7 Артериальные сосуды при резистентной артериальной гипертонии

1.7.1 Морфологические изменения стенки артериальных сосудов при гипертонии

Как уже отмечалось выше, артерии являются одними из основных «органов-мишеней» при АГ. О процессах, происходящих в стенках сосудов при длительно текущей гипертонии, широко известно и подробно описано в литературе. Так у больных ССЗ происходят значительные изменения морфофункциональных свойств периферических артерий, нарастающие по мере длительности заболевания [74]. Происходящее на фоне длительного и стойкого повышения АД сосудистое ремоделирование способствует формированию и прогрессированию органной патологии, а также вносит свой вклад в развитие ассоциированных клинических состояний [47]. В настоящее время под ремоделированием понимают компенсаторно-приспособительную модификацию функции и морфологии сосудов в условиях длительного повышения АД. Этот процесс включает две стадии: 1) стадия функциональных изменений сосудов, обусловленная сосудосуживающими реакциями в ответ на трансмуральное давление и нейрогормональную стимуляцию; 2) морфологическая стадия, которая характеризуется структурным уменьшением просвета сосудов вследствие утолщения их медиального слоя [99]. Ремоделированию подвержены как артерии среднего и крупного калибра, так и резистивные сосуды (артериолы, мелкие артерии), определяющие величину общего периферического сосудистого

сопротивления и, следовательно, в наибольшей мере влияющие на уровень АД, при этом отмечается общность изменений в макро– и микрососудах [47].

Механизмы, запускающие процесс ремоделирования, достаточно многообразны. В первую очередь, это комплекс нейрогуморальных факторов, среди которых основное значение отводится РААС, а также нарушения функций эндотелия, приводящие к смещению баланса медиаторов в сторону вазоконстрикторов и повышению сосудистого тонуса [104, 144, 122]. Изменению гемодинамических условий принадлежит значительная роль в ремоделировании сосудов при АГ. Гемодинамические условия изменяются за счет влияния на сосудистую стенку таких факторов, как скорость кровотока, внутрисосудистое давление и давление со стороны окружающих тканей. Доказано, что повышение АД при хронической АГ само по себе способствует развитию гипертрофии сосудистой стенки [94], а так же увеличению толщины интима медиа [24]. В основе сосудистого ремоделирования лежит взаимодействие процессов клеточного роста, гибели и миграции клеток, воспаления, фиброза, образования и деградации внеклеточного матрикса [124]. Большую роль в развитии структурных изменений сосудистой стенки отводят взаимоотношению процессов пролиферации гладкомышечных клеток и их апоптоза [132].

Исследователи условно выделяют три типа ремоделирования сосудов при АГ.

1. Первый тип (гипертрофия стенок) характеризуется увеличением отношения толщина стенки/просвет сосуда в ответ на длительное повышение АД, либо за счет гипертрофии мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки, либо за счет перестройки ее клеточных и неклеточных элементов и отмечается преимущественно в артериях мышечного типа (бедренная, плечевая, лучевая, мелкие резистивные сосуды).
2. Второй тип (дилатация и общее увеличение сосуда с формированием аневризм). За счет стабильно повышенной скорости кровотока или уменьшения клеточного состава сосудистой стенки и активного протеолиза компонентов матрикса наблюдаются выраженное увеличение внутреннего и

наружного диаметров сосуда при незначительном изменении толщины стенки, дезорганизация клеточного и неклеточного компонентов сосудистой стенки, уменьшение отношения толщина стенки/просвет сосуда. Этот вариант характерен для сосудов эластического типа (аорта, сонная артерия).

3. Третий тип (разрежение сосудистой сети) формируется при длительном снижении кровотока и заключается в уменьшении толщины стенки сосуда, а также его внутреннего и наружного диаметров, полном анатомическом закрытии сосуда. Наблюдается в сосудах микроциркуляторного звена [47].

Поражение артерий крупного и среднего калибра, ассоциированное с эссенциальной АГ, характеризуется следующими основными морфологическими изменениями: гипертрофией и/или гиперплазией гладкомышечных клеток с утолщением медиальной оболочки сосудистой стенки, уменьшением соотношения эластин/коллаген, сужением диаметра просвета артерии, увеличением внеклеточного матрикса, нередко повреждением эндотелиального слоя, быстрым развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса [115]. Указанные морфологические изменения артерий крупного и среднего калибра в комплексе с высоким тонусом гладкой мускулатуры сосудов приводят к характерным изменениям свойств стенки этих сосудов – снижению ее эластичности [47].

1.7.2 Визуализация ремоделирования сосудов

Процесс ремоделирования качественно изучен и в УЗД по изменению временных параметров скорости кровотока, повышению индексов сосудистого сопротивления в почечных сосудах различного калибра [38, 15]. При этом существует зависимость степени АГ и тяжести изменений происходящих в почечных сосудах, и более тяжелая форма АГ, вероятно, способствует более тяжелым сосудистым изменениям в почках [78]. Дисфункция эндотелия сосудов является независимым предиктором развития АГ в течение 5 лет у лиц с исходно нормальным уровнем АД. Дисфункция эндотелия – это один из наиболее ранних

обратимых этапов сосудистого ремоделирования. Доказано, что функция эндотелия значительно ухудшается уже на ранних стадиях развития АГ. Назначение гипотензивных препаратов с течением времени способно несколько улучшать функцию эндотелия у гипертензивных пациентов. Имеются данные, что эндотелиальная дисфункция является фактором риска развития поражения «органов-мишеней» и формирования осложнений со стороны ССС у пациентов с АГ. С другой стороны, нет единого мнения, является ли АГ причиной дисфункции эндотелия, дисфункция приводит к повышению АД, или эти два фактора взаимодействуют друг с другом, образуя так называемый «порочный круг патогенеза» [11].

Столь широко изученная морфология сосудов при АГ, на МРТ представлена гиперинтенсивным отеком стенки на T2-ВИ или усилению сигнала от стенки при T1-ВИ с контрастированием и подавлением сигнала от жировой ткани. Контрастирование позволяет провести ангиографическое исследование стенотических и аневризматических поражений и других осложнений, например расслаивания стенки сосуда [59]. Роль МРТ ПА при РАГ, как представлено выше, весьма ограничена и состоит в определении критериев исключения для проведения РД. С помощью МРТ с парамагнитным контрастированием можно визуально определить всю морфологию, происходящих в ПА процессов при РАГ и в динамике после РЧА.

1.7.3 Изменения в стенке почечных артерий после ренальной денервации

Существуют данные по экспериментальному изучению процессов, происходящих в стенке ПА при РЧ воздействии. Интактные ПА человека – артерии мышечного типа с мощной мышечной оболочкой и двумя эластическими мембранами. В адвентиции по всему периметру артерий определяются крупные нервы с хорошо выраженным эпиневрием. Значительная часть нервных волокон, входящих в их состав, являются безмиелиновыми. Отличительной особенностью этих нервов является присутствие в их составе тел крупных нейроцитов. Другая

группа нервов, проходящих в адвентиции ПА, состоит, главным образом, из миелиновых нервных волокон и не содержит тел нейроцитов. В эксперименте в зоне воздействия РЧА происходило набухание эндотелиоцитов и их десквамация в просвет ПА. В мышечной оболочке наблюдались выраженные деструктивные изменения: гибель гладких миоцитов, расслоение мышечных пучков и образование между ними межмышечных щелей. Однако наиболее выраженные морфологические изменения определялись в адвентиции. Они характеризовались резким расширением периневральных пространств, компрессией симпатических нервов и гибелью нейроцитов, находящихся в их составе. Таким образом, при определённом режиме использования РЧА в зоне её воздействия удаётся сохранить гистологическую структуру стенки ПА. При этом происходит морфологически значимая деструкция нервных проводников и тел нейроцитов, локализованных в их адвентиции. Это свидетельствует об успешной денервации ПА с помощью катетерной абляции [54]. Однако данных по использованию МРТ в диагностике состояния стенок ПА после РД среди доступной литературы – единицы [62]. При этом МРТ позволяет визуализировать деформацию стенки в месте аппликации, просвет сосуда и степень его сужения, хорошо определяются воспалительные и фиброзные изменения стенок, а также возможные осложнения от процедуры, такие как расслоение стенки или стеноз.

1.8 Оптимизация техники ренальной денервации. МР-доказательства

На основании морфологических исследований определено, что симпатические ганглии, иннервирующие почку, располагаются на аорте вблизи устья ПА, а их окончания подходят конусообразно к дистальной трети ПА и ее терминальным ветвям (рисунок 4).

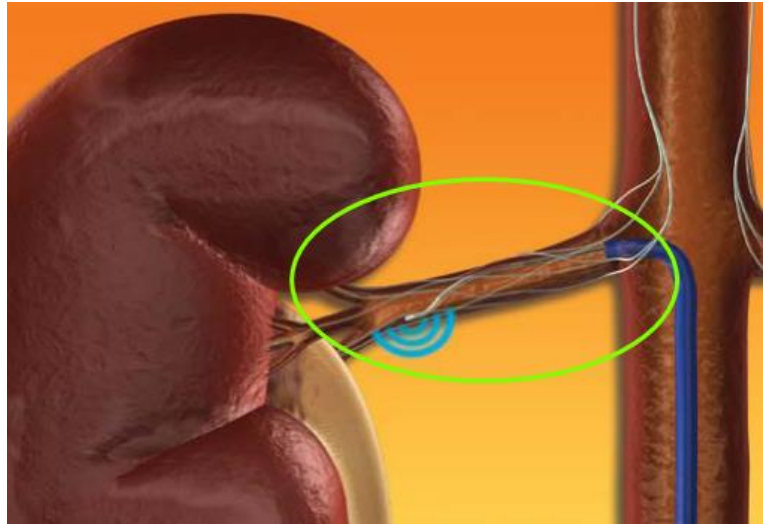


Рисунок 4. Схематическое изображение хода симпатических нервных волокон вдоль почечной артерии с указанием места радиочастотного воздействия [62]

Кроме того, очень важно знать с какой стороны ПА необходимо наносить РЧА, какой мощности подавать энергию, чтобы она достигла нервное окончание (рисунок 5).

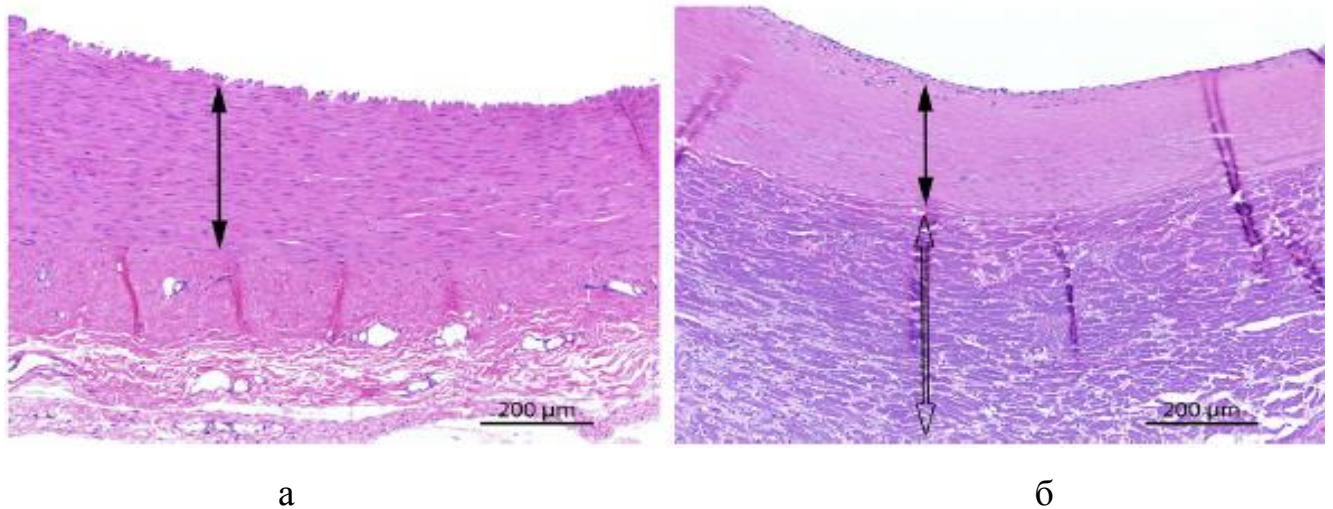


Рисунок 5. Гистологические изображения нормальной артериальной стенки (а), показывающие нормальную толщину артерий (двуглавая стрелка). Аналогичное изображение архитектуры стенки почечной артерии после циклов радиочастотной обработки с гиалинизированной средой (б, черная двуглавая стрелка) и некрозом окружающей соединительной ткани (амфотильное с базофильным окрашиванием денатурированного коллагена; б, прозрачная двуглавая стрелка) [138]

А ведь было доказано, что нервные окончания неравномерно распределены по ходу ствола ПА. По данным аутопсийных материалов было показано, что наибольшая плотность нервных окончаний характерна для проксимальной части ствола ПА, а ближе к просвету они располагаются именно в дистальной части в передней и задней стенке ствола ПА (рисунок 6 и 7).

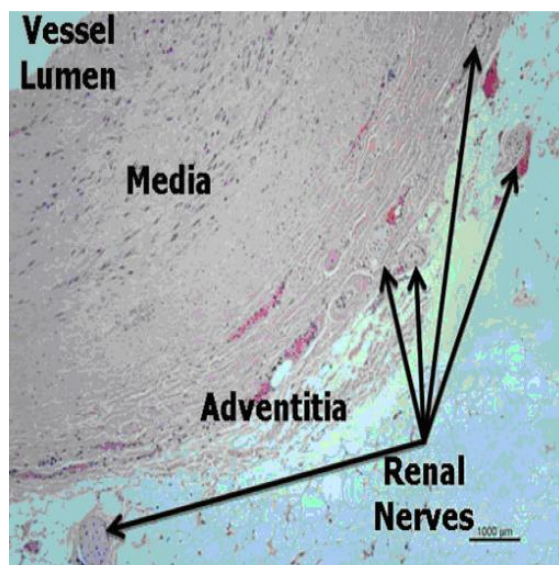


Рисунок 6. Гистологический микропрепарат стенки почечной артерии, окраска гематоксилин-эозин. Стрелками указано расположение симпатических нервов в стенке почечной артерии. Vessel lumen – просвет сосуда; media – средний слой; adventitia – поверхностный слой; Renal nerves – почечные симпатические нервы [62]

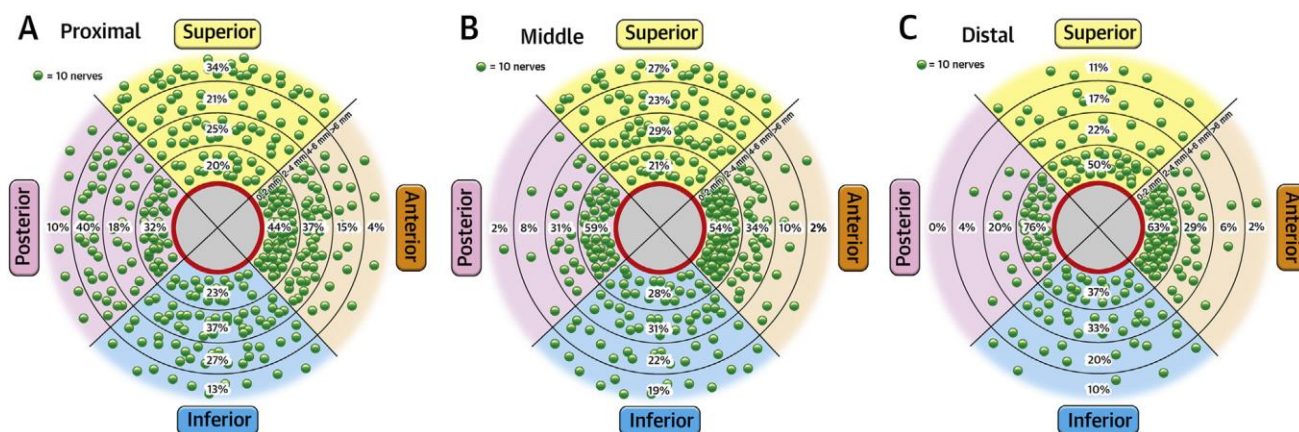


Рисунок 7. Схематическое изображение распределения и плотности симпатических нервных окончаний в стенке почечной артерии (распределение

нервов, стратифицированных по общему числу (каждая зеленая точка представляет собой 10 нервов), относительное число в процентах на сегмент и расстояние от просвета в (А) проксимальной, (В) средней и (С) дистальной части ПА) [120]

Учитывая анатомию симпатической НС и данные по морфологии почечных симпатических нервов, в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии ТНИМЦ проведено исследование по визуализации повреждения ПА после РД у больных РАГ методом МРТ с контрастным усилением. По величине ИУ интенсивности накопления контрастного препарата-парамагнетика проведена оценка повреждения стенки ПА, и выявлено, что ИУ имеет наиболее высокое значение в средней и дистальной части ствола ПА. Также показана значимая корреляция АД с ИУ средней и дистальной части ствола ПА [62]. Этим было визуально доказано обоснование коррекции методики РД с переносом места воздействия в дистальную часть ствола ПА.

Основываясь на результатах исследований Symplisity-1,2,3, морфологических данных и теоретической базе, в НИИ Кардиологии ТНИМЦ была предложена оптимизация стандартного протокола симпатической РД. Заключалась она в выполнении аблаций предсердными катетерами вместо почечных, нанесение аппликаций в дистальную часть и сегментарные ветви ПА [51]. Схематическое изображение классической (проксимальной) методики и модифицированной дистальной методики представлено на рисунке 8.

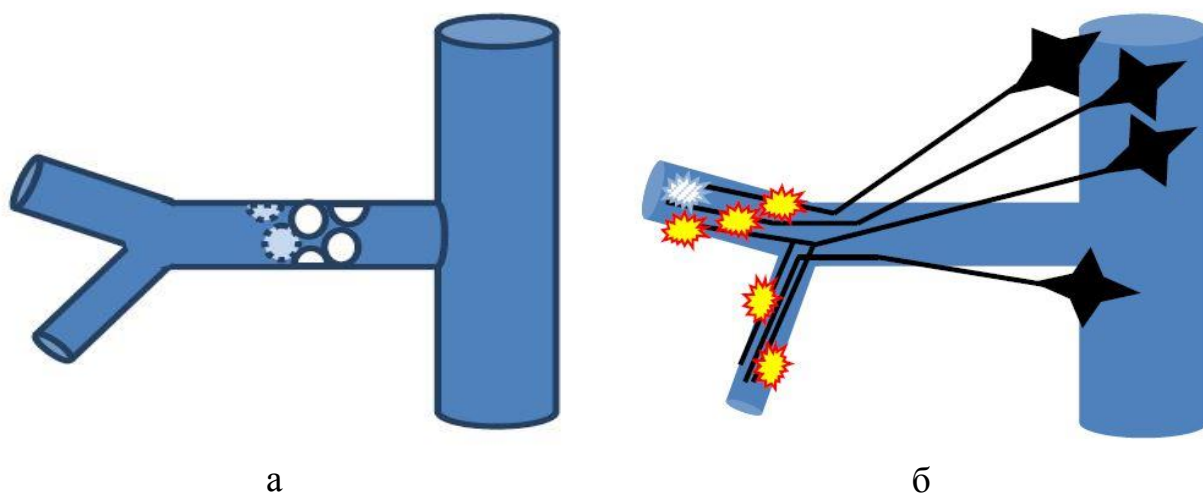


Рисунок 8. Схематическое изображение проксимального варианта РД (а) и дистального варианта РД (б). На схеме б видна аорта, располагающиеся на ней симпатические ганглии, отходящие веером симпатические нервы, которые конусообразно сходятся в дистальной части ствола ПА и ее сегментарных ветвях. Указаны точки РЧ воздействия [6]

Кроме того, опубликованы данные сотрудников отделения АГ и отделения рентгенхирургических методов лечения (НИИ кардиологии Томский НИМЦ), по апробации, безопасности и эффективности метода РД в данной модификации [6; 51; 52; 53]. Данная модификация метода РД широко внедрена в лечебную работу и подкреплена 3 новыми медицинскими технологиями.

С помощью МРТ с контрастным усилением и оригинальной разработанной методики измерения впервые визуально доказана необходимость изменения локализации для симпатической РД в дистальной части ПА и их сегментарных ветвях. Кроме того, появились первые работы по МР-исследованию стенки аорты у больных АГ, РАГ, которые показывают, что при АГ происходят процессы схожие с воспалением и имеют соответствующую МР-картину [73].

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Общий протокол клинического исследования

На базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ было выполнено ретроспективное исследование состояния органов-мишеней РАГ после ренальной денервации. 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 2012 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). Работа выполнялась на базе отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии» г. Томска в период с сентября 2014 по январь 2018 гг. Проведение исследования было одобрено и контролировалось комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Всего было оценено 208 МР-исследований 134 пациентов с верифицированным диагнозом РАГ, находящийся на стационарном лечении в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии ТНИМЦ. После отбора по качеству изображений, наличию исходного МР-исследования, и повторных госпитализаций больных с контрольными МР-исследованиями через 6 и 12 месяцев после РД в исследование был включен 31 пациент.

Дизайн исследования представлен на рисунке 9.



Рисунок 9. Дизайн исследования. МРТ – магнитно-резонансная томография; ИУ – индекс усиления

2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование был включен 31 пациент (основная группа), 12 мужчин и 19 женщин. Средний возраст составил $58,74 \pm 9,56$ лет. Пациентам проведено полное клинико-инструментальное обследование для исключения вторичных причин АГ согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов от 2013 года.

Средний стаж АГ всех пациентов составил 20 [12; 32] лет. При поступлении у 12 пациентов диагностирована ГБ II стадии, у 19 пациентов – III стадия заболевания (таблица 1).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель, единицы измерения		Процентное отношение
Всего больных		31
Пол, мужчины		12 (39%)
Возраст, годы		$58,74 \pm 9,56^*$
Количество лекарственных препаратов		$4,0 \pm 0,9^*$
Диагноз основной		
ГБ 2		12 (39%)
	АГ 1 ст	6 (50%)
	АГ 2 ст	4 (33,3%)
	АГ 3 ст	2 (16,7%)
ГБ 3		19 (61 %)
	АГ 1 ст	6 (31,6%)
	АГ 2 ст	4 (21,05%)
	АГ 3 ст	9 (47,4%)

Примечание – *данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение, ГБ2 – гипертоническая болезнь 2 стадия; ГБ3 – гипертоническая болезнь 3 стадия;

АГ 1 ст – артериальная гипертония 1 степени; АГ 2 ст – артериальная гипертония 2 степени; АГ 3 ст – артериальная гипертония 3 степени

Распространенность факторов риска среди обследуемых больных была следующей. Дислипидемия выявлена у 25 пациентов (80,6%). Ожирением страдали большинство больных – 22 (70,9%). Для определения степени ожирения использовался показатель индекса массы тела, средний уровень которого составил $33,24 \pm 5,5$. При этом избыточная масса тела наблюдалась у 6 (19,3%) пациентов, ожирение I степени у 13 (41,9%), II степени – у 5 (16,1 %) и III степени – у 4 (12,9%) человек (таблица 2).

Таблица 2. Факторы риска и сопутствующая патология пациентов

Диагноз	Количество пациентов(%)
Сахарный диабет 2 типа	12 (38,7%)
Гипертрофия левого желудочка	25 (80,6%)
Атеросклероз сонных артерий	24 (77,4%)
Ожирение	22 (70,9%)
Ишемическая болезнь сердца	16 (51,6%)
Дислипидемия	25 (80,6%)
Энцефалопатия, Хроническая ишемия мозга	25 (80,6%)
Гиперурикемия	7 (22,5%)
Гипергликемия	2 (4%)
Хроническая сердечная недостаточность	10 (32,3%)
Нарушения ритма сердца	3 (9,7%)
Гиперхолестеринемия	1 (3,2%)
Осложнения сахарного диабета 2 типа	3 (9,7%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1 (3,2%)
Патология щитовидной железы	1 (3,2%)
Мочекаменная болезнь	3 (9,7%)
Хроническая болезнь почек	3 (9,7%)
Патология желудочно-кишечного тракта	10 (32,3%)
Состояние после лечения с-г	4 (12, 9%)

Проведены лабораторные анализы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, суточный анализ мочи, гормональный профиль), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием почек, нефросцинтиграфия, МРТ почек с контрастированием. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты клинического и лабораторно-инструментального исследования

Показатель		Результат
ИМТ		$33,24 \pm 5,5^*$
Суточное систолическое АД, мм.рт.ст		$158,6 \pm 17,1^*$
Суточное диастолическое АД, мм.рт.ст.		$88,9 \pm 17^*$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		$71,31 \pm 15,9^*$
Креатинин, мкмоль/л		$85,06 \pm 19,2^*$
Сцинтиграфия почек	Функция в пределах нормы	3 (9,7%)
	Снижена эвакуаторная функция почек	6 (19,3%)
	Снижена фильтрационная функция почек	6 (19,3%)
	Снижены эвакуаторная и фильтрационная функция почек	12 (38,7%)
Дуплексное сканирование почек	Норма	16 (51,6%)
	Повышение ОПСС	8 (25,8%)
	Снижение ОПСС	2 (6,4%)
	Патология ПА	4 (12,9%)
Относительная плотность мочи		$1019,7 \pm 5,8^*$

Примечание – *данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение, ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более, в 100% случаев включавшую диуретик. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных ЛС на момент включения в исследование составило $4,0 \pm 0,9$. Количество пациентов, принимавших различное количество препаратов, представлено в таблице 4.

Таблица 4. Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов

Антигипертензивная терапия	Абсолютное количество	% отношение
3-компонентная схема	11	35,5
4-компонентная схема	12	38,7
5-компонентная схема	5	16,1
6-компонентная схема	3	9,7

Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 80 лет, верифицированный диагноз РАГ, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения (противопоказания к проведению МР-исследования):

Абсолютные – наличие электрокардиостимулятора (ЭКС) и других имплантируемых электронных устройств, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, наличие клипс сосудов головного мозга, ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования и системные воспалительные поражения, перенесенные травматические повреждения почечной ткани, аллергическая реакция на МР-контрастные препараты;

Относительные – неферромагнитные имплантаты внутреннего уха, сосудистые клипсы прочей локализации, необходимость в физиологическом мониторинге, вес более 130 кг, клаустрофобия, беременность.

Критерии исключения (противопоказания к проведению ренальной денервации): симптоматический характер АГ; рСКФ (MDRD) < 30 мл/мин/1,73 м²;

распространённые заболевания/поражения почечных артерий с вовлечением большей части общего ствола; анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты в анамнезе; высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний; беременность; другие состояния/заболевания, создающие (по мнению исследователя) высокий риск осложнений РД.

Эффективность выполненной РД оценивалась по снижению показателей АД, измеренных при СМАД. Для проведения суточного мониторинга АД использовалась система АВРМ-04 производства компании Medtiech, Венгрия. Одним из критериев включения для РД является уровень офисного систолического АД 170 и более мм.рт.ст. и целью РД при этом является достижение целевого уровня 140/90 мм.рт.ст., эффективным считается снижение среднесуточного систолического АД на 10 мм.рт.ст. и более [57].

В качестве группы сравнения для оценки изменений ИУ стенки аорты были отобраны 28 человек, проходивших амбулаторно МРТ ПОП. Группа была сопоставима по полу и возрасту – 11 мужчин и 17 женщин, средний возраст – $53,2 \pm 17,8$ лет. Перед проведением исследования все пациенты получили информационный лист участника исследования с подробным описанием предстоящего им исследования и с перечислением всех возможных рисков. Кроме того, пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение МРТ почек с контрастированием. После в устной форме у обследуемых дополнительно уточнялся анамнез по ССЗ (никто из пациентов группы сравнения не предъявлял жалобы, которые можно было бы отнести к патологии ССС), уточнялось наличие электрокардиостимулятора и других имплантируемых устройств, что является основным противопоказанием к проведению магнитно-резонансной томографии.

2.3 Методика проведения ренальной денервации

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).

Процедура включала четыре последовательных этапа: подготовительный, диагностический, лечебный и контрольный. После выполнения анестезиологического пособия и обеспечения чрезнажного доступа к бедренной артерии, аблационный катетер продвигался к почечной артерии и позиционировался в ней 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 [6]. Процедура выполнялась в обеих правой и левой ПА.

2.4 Методика проведения магнитно-резонансной томографии почек

МР-исследование проводилось в лаборатории магнитно-резонансной томографии НИИ кардиологии ТНИМЦ на магнитно-резонансном томографе «Titan Vantage» фирмы «Toshiba Medical», со сверхпроводящим магнитом с индукцией магнитного поля 1,5 Т.

Методика исследования: положение пациента лежа на спине, использование встроенных и наружных 4 и 8 канальных квадратурных катушек с распределенной фазой для достижения более высокого пространственного разрешения и более высокого соотношения сигнал/шум. В качестве контрастного препарата применялся Gd-содержащий контраст-парамагнетик 0,5 М Омнискан (Никомед). Внутривенное введение выполнялось в дозе 0,2 мл на 1 кг массы тела. Протокол МР-исследования был стандартным. МР-последовательности и их характеристики представлены в таблице 5. МРТ проводилась непосредственно до симпатической РД и в контрольные точки через 6 и 12 месяцев после РД. Обработка МР-изображений, описание МР-исследования проводилось с помощью программного обеспечения e-Film workstation 3.4 (Merge Healthcare, 2010).

Таблица 5. Протоколы сканирования и параметры импульсных последовательностей при МРТ почек

Импульсные последовательности	Плоскость среза	TR (мс)	TE (мс)	FOV (мм)	Матрица	Толщина среза, мм	Расстояние между срезами, мм
Локалайзер	Сагиттальная	45	5	50×50	256×128	7	0
T1-ВИ с подавлением сигнала от жира (FSat)	Коронарная	153	4	39×45	256×256	6	0,6
T2-ВИ	Коронарная	7500	91	40×45	256×256	6	0,6
T1-ВИ	Аксиальная	126	4	38×45	256×160	5	0,6
T2-ВИ	Аксиальная	11400	91	38×45	256×160	6	0,1
T-SLIP + 3D ангиография*	Аксиальная	5,2	2,6	37	256×256	3	-1,5
T1-ВИ (FSat) После контрастирования**	Коронарная	153	4	39×45	256×256	6	0,6
T1-ВИ После контрастирования**	Аксиальная	126	4	38×45	256×160	5	0,6

Примечание: ВИ – взвешенные изображения; TR – время релаксации; TE – время эхо; FOV – поле зрения

*Режим в аксиальной проекции с возможностью построения 3D изображения для визуализации ПА (бесконтрастная МР-ангиография)

**Внутривенное контрастирование. Применялся Gd-содержащий контраст-парамагнетик (0,5 М Омнискан производства Никомед), внутривенное введение выполнялось в дозе 0,2 мл на 1 кг массы тела

1. Первым этапом проводились стандартные измерения размеров почек, надпочечников, ПА. В коронарной проекции T1-ВИ определялись длина и ширина почек, толщина коркового и мозгового слоев почек, размеры чашечно-лоханочной системы (ЧЛС); в аксиальной проекции T1-ВИ определялась толщина почки (рисунок 10 а, б, в).

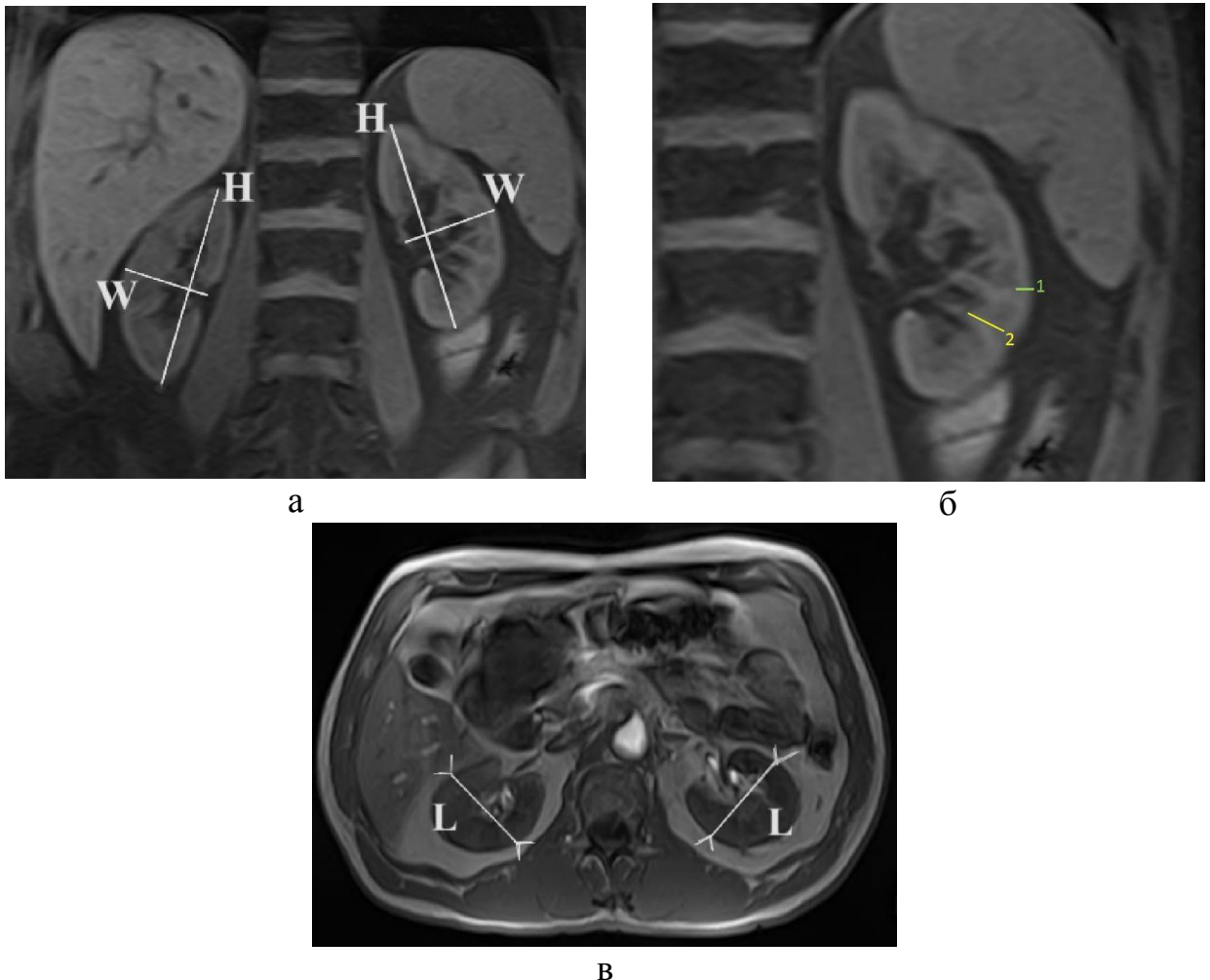


Рисунок 10. Магнитно-резонансная томография почек T1-ВИ во фронтальной (а, б) и аксиальной (в) проекциях. Методика измерения анатомических размеров почек, где Н – длина почки, W – ширина почки, L – толщина почки; 1–размер коркового вещества почки, 2– размер мозгового вещества почки

2. Следующим этапом было проведение расчетов объемов почек и их структурных составляющих по оригинальным формулам. На основании полученных значений рассчитывался объем каждой почки в см^3 по формуле объема эллипсоида (рисунок 11):

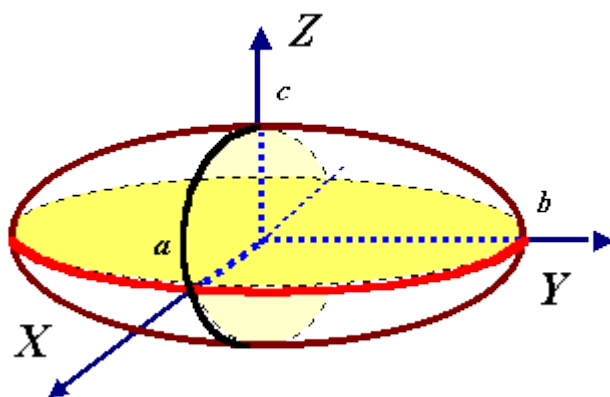


Рисунок 11. Схема формулы эллипсоида.

$$V=H \times W \times L \times 0,53$$

где H – длина, W – ширина, L – толщина, 0.53 – коэффициент ($\pi/6$).

Для вычисления объема коркового и мозгового веществ почек использовалась формула эллипсоида с изменениями: из длины, ширины и толщины почки вычитался максимальный размер коркового вещества, и по приведенной выше формуле рассчитывался объем мозгового вещества почки. Затем из общего объема почки вычитался объем мозгового вещества, так что полученное значение соответствовало объему коркового вещества почки в см^3 .

$$V=H\text{-cortex} \times W\text{-cortex} \times L\text{-cortex} \times 0,53$$

3. В аксиальных проекциях T1-ВИ определялись объемы надпочечников. Надпочечники на МР-изображениях обычно визуализируются в виде буквы «Y» или треугольного образования, расположенного кпереди и медиальнее верхних полюсов почек (рисунок 12).

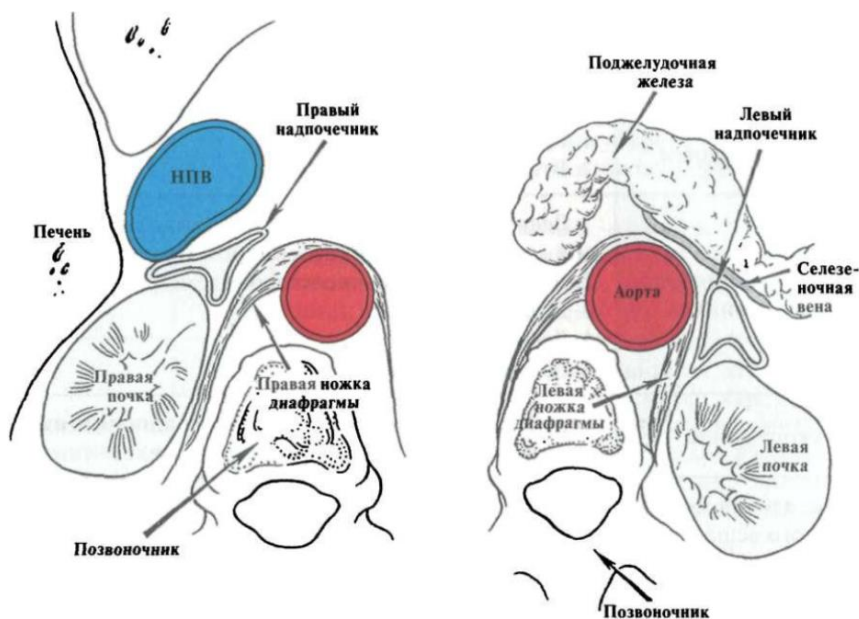


Рисунок 12. Схематическое изображение топографии надпочечников на магнитно-резонансной томограмме [19]

Исходя из анатомической формы и вида надпочечников на МР-срезах, для определения объема надпочечников использовалась следующая оригинальная формула:

$$V = S_1 \times w + S_2 \times w + S_3 \times w$$

где S – площадь треугольника (медиальная/латеральная ножки), w – толщина среза, включая расстояние между срезами. Суммировались изображения всех срезов, визуализирующих надпочечники. Пример измерения НП представлен на рисунке 13.

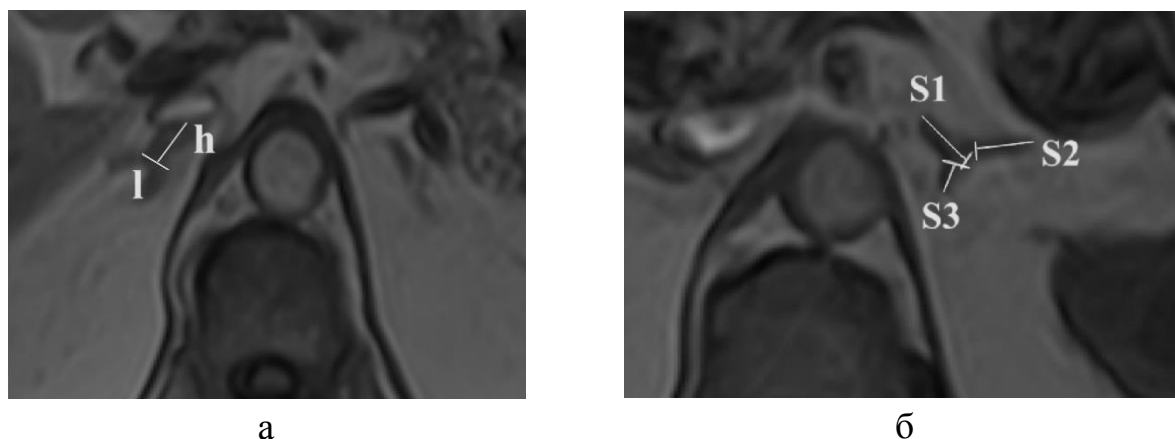


Рисунок 13. МР-томография надпочечников Т1-ВИ в аксиальной проекции.

Методика измерения размеров надпочечников. а – измерение длины (h) и основания (l) тела правого надпочечника; б – измерение площади (S1-3) левого надпочечника

В норме по данным литературы, основанных на патоморфологических данных больных гипертонией, масса НП составляет в среднем 4 г, что при переводе в объем составляет около $2,0\text{--}3,5\text{ см}^3$ [3]. В нашем исследовании были получены схожие значения объемов НП, что подтверждает валидность предложенного нами способа.

4. На аксиальных изображениях в режиме МР-ангиографии измерялся диаметр обеих ПА в их устье с дальнейшим просмотром всего ствола сосуда для исключения стеноза (рисунок 14).

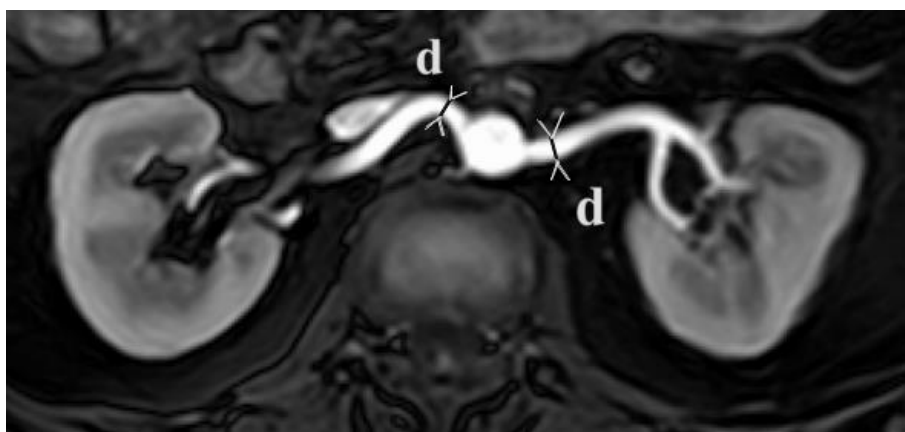


Рисунок 14. Магнитно-резонансная ангиография почечных артерий, аксиальная проекция, T-SLIP режим. Методика измерения диаметра (d) в устье ПА.
Визуальная оценка отсутствия стеноза

Наряду с этим измерялась интенсивность изображений стенок ПА с последующим расчетом ИУ (рисунок 15 а, б). Методика оценки состояния ПА включает в себя измерение интенсивности изображения в трех точках обеих ПА (устье, середина, дистальная часть) до и после введения контраста-парамагнетика, с последующим расчетом ИУ, как отношение постконтрастного изображения к исходному:

$$\text{ИУ} = \text{T1-ВИ}_{\text{контрастное}} / \text{T1-ВИ}_{\text{исходное}}$$

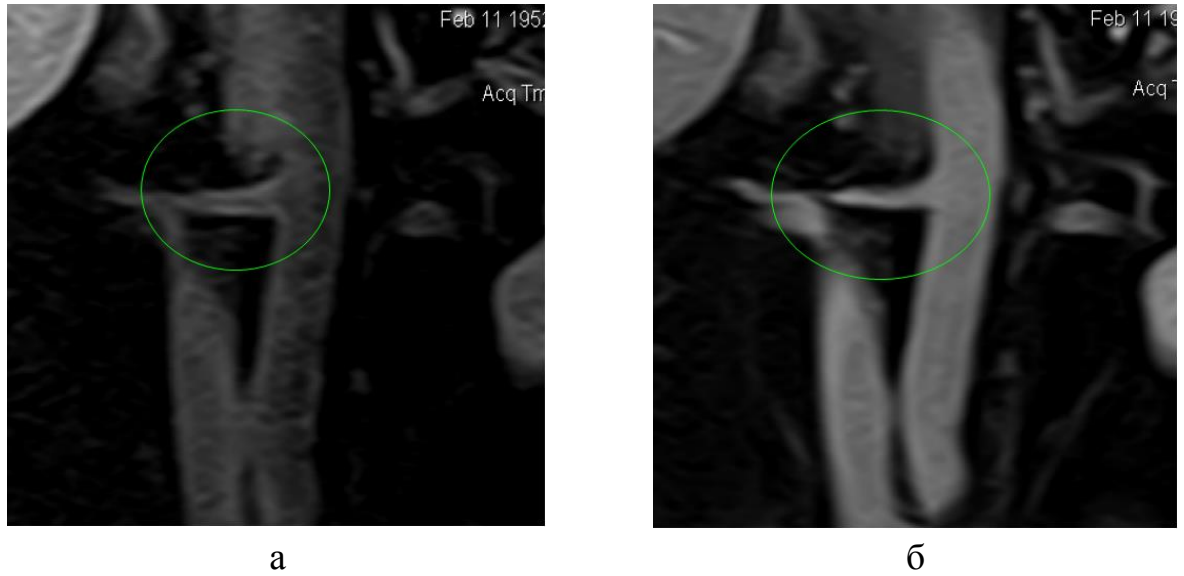


Рисунок 15. Магнитно-резонансная томография брюшной аорты и отходящих от нее почечных артерий в коронарной проекции на T1-ВИ до (а) и после (б) контрастирования. Выделена правая почечная артерия

5. Измерение диаметра аорты и интенсивности МР-сигнала стенки аорты проводилось на T1-ВИ в аксиальной проекции на уровне отхождения ПА исходно и после контрастирования (рисунок 16). Затем аналогично методике в ПА рассчитывался ИУ стенки аорты, как отношение постконтрастного изображения к исходному:

$$\text{ИУ} = \text{T1-ВИ}_{\text{контрастное}} / \text{T1-ВИ}_{\text{исходное}}$$

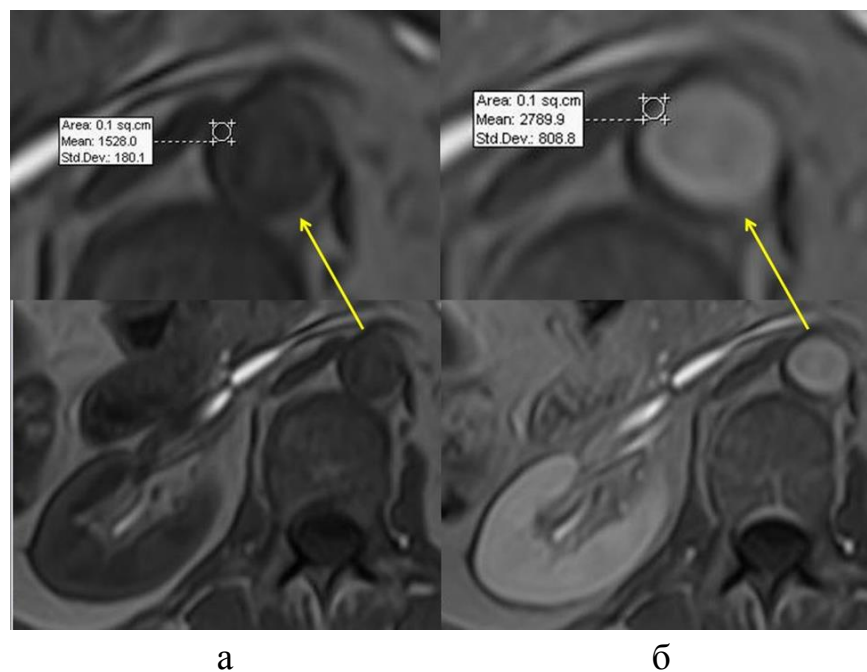


Рисунок 16. Магнитно-резонансная томография почек с контрастированием у пациента с резистентной артериальной гипертонией Т1-ВИ в аксиальной проекции на уровне отхождения почечных артерий от аорты. а – преконтрастное изображение аорты с измерением интенсивности сигнала ее стенки (выделенный участок), б – постконтрастное изображение аорты с измерением интенсивности сигнала ее стенки (выделенный участок)

Для выяснения, отличается интенсивность МР-сигнала стенки аорты у больных гипертонией людей от здоровых, были проведены МРТ у группы сравнения, которую составили 28 человек без ССЗ и с нормальным АД. Им проводили МРТ поясничного отдела позвоночника по поводу остеохондроза, где на Т1-ВИ также до и после контрастного усиления измерялись диаметр аорты на уровне отхождения ПА и рассчитывались ИУ стенки аорты (рисунок 17).

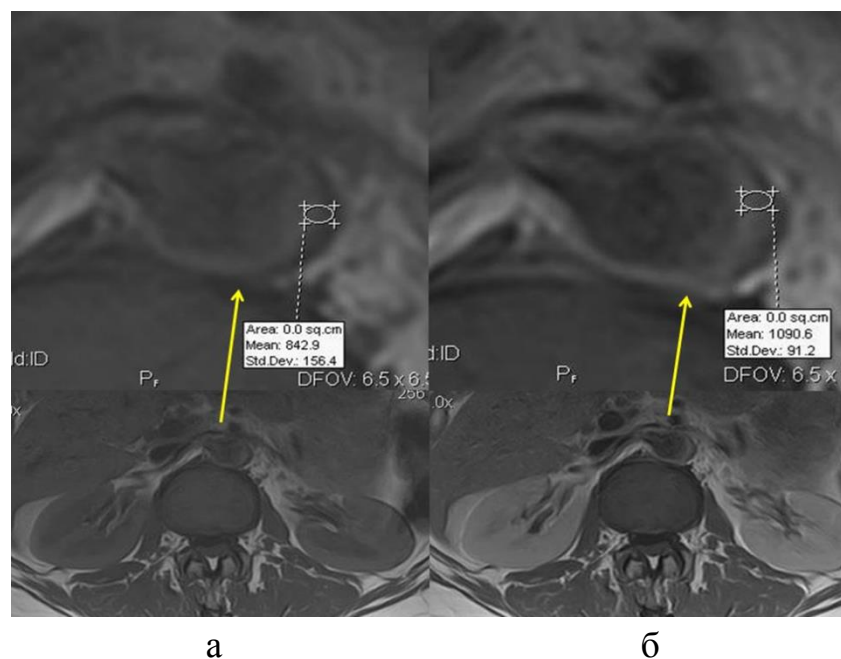


Рисунок 17. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника у пациента с остеохондрозом Т1-ВИ в аксиальной проекции на уровне отхождения на уровне отхождения почечных артерий от аорты. а – преконтрастное изображение аорты с измерением интенсивности сигнала ее стенки (выделенный участок), б – постконтрастное изображение аорты с измерением интенсивности сигнала ее стенки (выделенный участок)

6. На Т2-ВИ в коронарной и аксиальной проекциях проводился подсчет всех имеющихся почечных кист (рисунок 18) с измерением их диаметра.

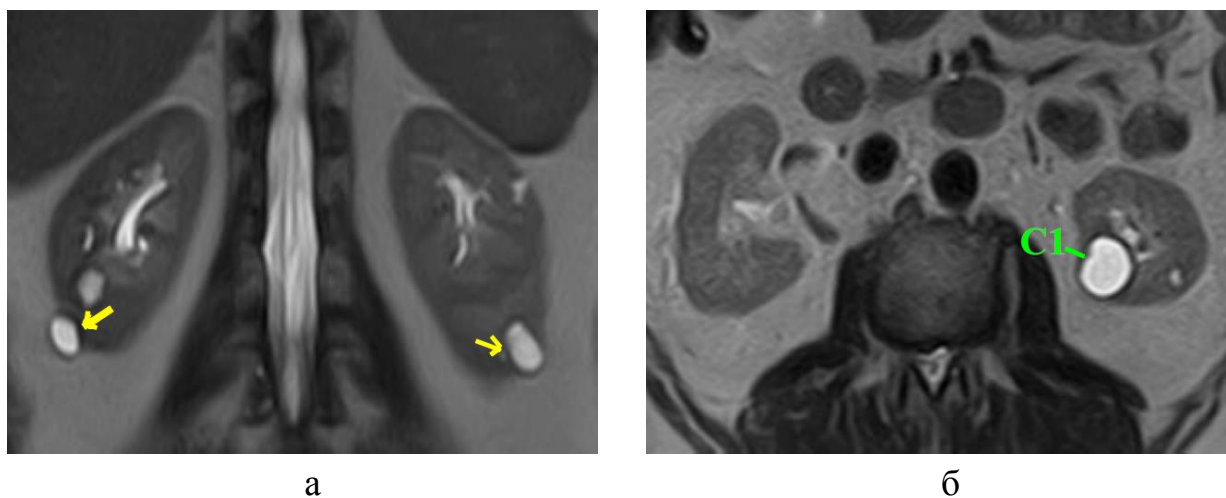


Рисунок 18. Магнитно-резонансная томография почек Т2-ВИ во фронтальной (а) и аксиальной (б) проекциях у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Желтые стрелки – двустороннее кистозное поражение почек; C1 – крупная киста левой почки

Так как кисты преимущественно имеют округлую форму, их объем вычислялся по формуле объема шара:

$$V=4/3\pi R^3$$

2.5 Статистический анализ данных

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (Dell, США), SPSS 17 (SPSS Inc, США), для численного анализа данных и построения научных графиков использовался пакет Origin 6.1 (OriginLab, США). Для описания количественных признаков использовались значения среднего и стандартного отклонения ($\bar{x} \pm \sigma$) в случае нормального их распределения, и в виде Me – медиана и [Q1;Q3] – межквартильный размах [Q1 – 25% квартиль, Q3 – 75% квартиль] при ненормальном распределении признака. Проверка значений на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью W-критерия согласия Шапиро-Уилка. Лишь часть полученных показателей согласовалась с нормальным законом распределения, поэтому дальнейшая обработка проводилась с использованием

непараметрических критериев. Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками проводилось с помощью Z критерия Фишера, между количественными признаками с помощью коэффициента линейной корреляции Спирмена (R). Для оценки различий в группах был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни для несвязанных парных признаков, Z критерий Вилкоксона для связанных парных признаков. Статистические результаты проверки гипотез и корреляционного анализа считались достоверными при $p < 0,05$. Для нахождения пороговых значений между исследуемыми величинами проводился ROC-анализ с построением кривых, статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1. Анализ МР-томографических размеров почек у пациентов с резистентной артериальной гипертонией

Пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном лечении в отделении АГ НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель д.м.н., профессор Мордовин В.Ф.). В представленном дизайне исследования были указаны контрольные точки – исходно до РД, через 6 месяцев и через 12 месяцев после РД. В указанные контрольные точки пациентам проводили МРТ с контрастированием со всеми расчетами, приведенными в главе 2 «Материалы и методы». Для выяснения насколько измерения почек на МР-томографах сопоставимы с измерениями на других визуализирующих аппаратах, было проведено сравнение данных литературы по рентгеновской, ультразвуковой и МР-визуализации. Были сравнены средние показатели в популяции.

Все рассчитанные нами МР-томографические размеры и объемы почек, надпочечников находились в диапазоне общепризнанных нормальных значений [59, 2]. Литературные данные по сравнению размеров почек, измеренных разными методами лучевой диагностики, представлены в таблице 6.

Данные исходных исследований и динамика наблюдения через 6 и 12 месяцев после симпатической РД представлены в таблице 7.

Таблица 6. Сравнение размеров почек, полученных различными методами диагностики

	*МРТ 1,5 Т	▲ МРТ 0,5 Т	■Рентген	◆УЗИ	●УЗИ
Длина почки, мм	104-110	99-111	118-138	75-120	99-114
Ширина почки, мм	52-53	50-61	53-66	45-65	47-56
Толщина почки, мм	58-59	49-53	52-65	36-56	38-59
Корковый слой, мм	8-10			20-25	15-19
Мозговой слой, мм	13-16				
Объем почки, см ³	168-189		250-340	300	150

Примечание: * - данные, полученные в ходе настоящего исследования; ▲ – Лукьяненко П.И., 2016 [34]; ■ – Ищенко Б.И., 2004 [25]; ◆ - Митьков В.В., 1996 [29]; ● – Квятковский Е.А., 2005 [28]

3.2. Оценка динамики артериального давления после ренальной денервации

Для анализа полученных результатов изучалась корреляционная связь МР-показателей и среднего САД, измеренного посредством суточного мониторирования. СМАД имеет ряд практических достоинств: дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и ночные часы; позволяет уточнить прогноз ССО; более тесно связано с изменениями в «органах-мишенях» исходно и наблюдаемой их динамикой в процессе лечения; более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет уменьшить эффект «белого халата» и плацебо. Резистентность к АГТ является одной из ситуаций, в которых выполнение СМАД наиболее целесообразно [75]. Среднесуточное САД является показателем эффективности проводимой терапии методом симпатической РД [52], и процедура оценивалась как успешная при снижении средних цифр САД на ≥ 10 мм рт. ст. [41].

Таблица 7. Средние значения размеров почек, надпочечников, почечных артерий у исследуемой группы, полученные при магнитно-резонансной томографии

		Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p
Длина почки, мм	Правая	104 ± 14,82	102,58 ± 13,98	100,8 ± 13,02	0,254
	Левая	109,8 ± 11,91	106,83 ± 11,19	106,8 ± 9,9	0,0064
Ширина почки, мм	Правая	52,06 ± 6,34	51,28 ± 6	50,92 ± 6,3	0,416
	Левая	53,9 ± 7,68	53,28 ± 7,76	52,65 ± 7,69	0,855
Толщина почки, мм	Правая	58,8 ± 9,41	58,28 ± 7,7	59,38 ± 8,05	0,539
	Левая	59 ± 7,68	59,2 ± 7,53	58,29 ± 6,83	0,637
Толщина коркового слоя, мм	Правая	9,5 [8;10]*	9 [7,5;10]*	9 [7;10]*	0,101
	Левая	8 [8;10]*	8,5 [8;10]*	8 [8;10]*	0,976
Толщина мозгового слоя, мм	Правая	14,5 [13;16]*	15 [13;16]*	15,27 ± 2,13	0,505
	Левая	15 [14;16]*	15 [14;17]*	15 [14;16]*	0,782
Объем почки, см ³	Правая	168,7 ± 40,58	162,8 ± 38,48	161,79 ± 37,11	0,103
	Левая	189,3 ± 57,63	172,5 [135,9;220,5]*	161 [136;212,9]*	0,190
Объем коркового вещества, см ³	Правая	63,53 ± 19,64	53,25 [48;66,5]*	56,44 ± 18,77	0,026
	Левая	59,4 [46,5;85]*	57,35 [47;79,5]*	53,6 [47;71]*	0,355
Объем мозгового вещества, см ³	Правая	105 ± 25,69	104,03 ± 25,62	105,26 ± 24,7	0,927
	Левая	120 ± 36,01	112 [81,5;114,25]*	111,9 [86;138,9]*	0,942
Объем надпочечника, см ³	Правый	1,7 ± 0,72	1,7 [1,3;2,2]*	1,5 [1,3;1,95]*	0,361
	Левый	2,5 ± 0,96	2,35 [1,75;2,9]*	2,4 [1,9;3,1]*	0,716
Диаметр почечной артерии, мм	Правая	7 [6;7]*	6,87 ± 1,4	6,47 ± 1,44	0,118
	Левая	8 [7;8]*	8 [7;9]	7 [7;8]*	0,179

Примечание: статистически значимые различия показателей до ренальной денервации и через 12 месяцев выделены красным. *Данные неподчиняющиеся нормальному закону распределения представлены в виде Me – медиана и [Q1;Q3] – межквартильный размах [Q1 –25% квартиль, Q3 –75% квартиль]

В целом при анализе эффективности проводимого лечения было выяснено, что к 12 месяцам достигнуто целевое АД (САД 140 мм. рт. ст.) лишь у 9 из 31 (29%) пациентов, при этом эффективно снижено АД (при снижении среднесуточного систолического АД более 10 мм. рт. ст.) через 12 месяцев у 24 из 31 пациентов (77%) (рисунок 19), из них у всех мужчин – 12 человек, и у 12 женщин, а у 7 женщин РД не была эффективна.

После проведенного статистического анализа (точный критерий Фишера= - 2,351, $p=0,026$) выяснено, что пол влияет на эффективность РД, а именно, у мужчин в данной выборке РД оказалась эффективнее по снижению АД, чем у женщин.

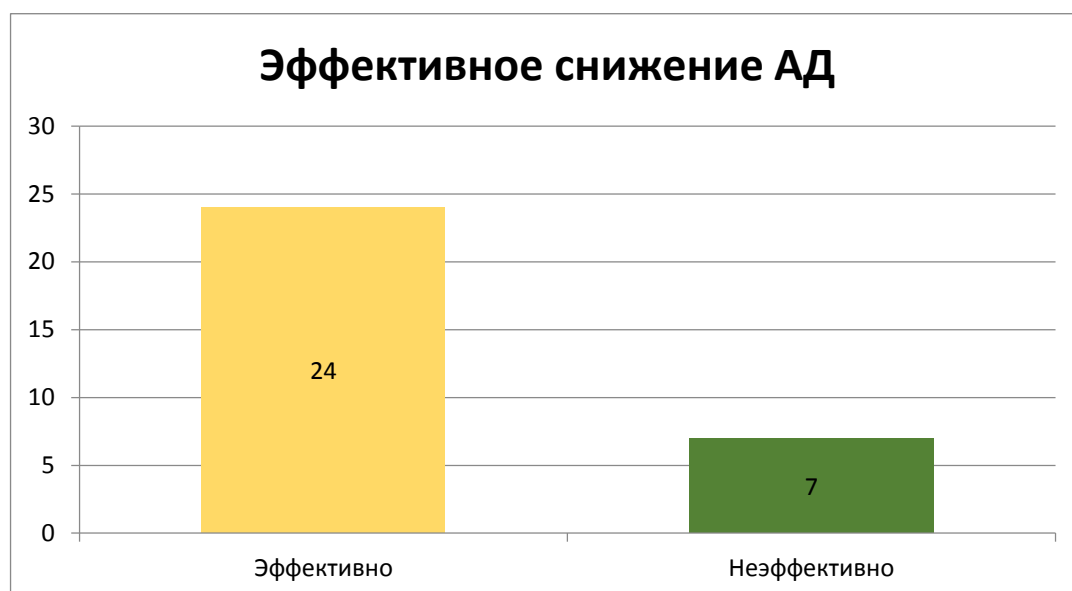


Рисунок 19. Количественное соотношение эффективности ренальной денервации через 12 месяцев

При оценке динамики среднесуточного САД (рисунок 20) оказалось, что через год после РЧА произошло статистически значимое его снижение в среднем по группе ($T=6,5$, $Z=4,65$, $p<0,001$).

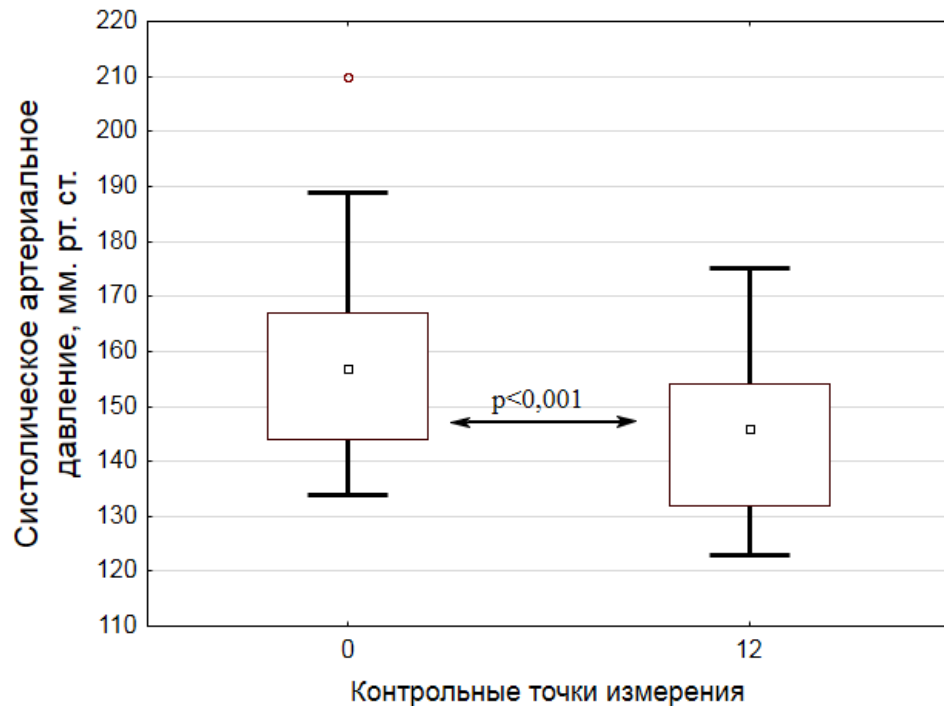


Рисунок 20. Динамика среднесуточного систолического артериального давления после РД. 0 – исходное суточное САД; 12 – суточное САД через год после РД. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

Результаты, полученные по данным МРТ почек, НП и артериальных сосудов было решено разделить на МР-критерии в прогнозировании эффекта от РД, и МР-визуализацию изменений в органах после симпатической РД.

3.3. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании эффективности симпатической ренальной денервации

В качестве прогностических данных были проанализированы показатели исходных МР-исследований пациентов с РАГ, полученные до проведения РД. В данном разделе в частности, проведен анализ взаимосвязи рассчитанных при МРТ объемов почек и их отдельных частей, почечных кист, НП и эффективности РД, оцениваемой по снижению среднесуточного САД более 10 мм рт ст.

Объем почек вычислялся по формуле эллипсоида, т.к. из всех существующих и описанных выше методик, данный метод был нам доступен в рамках программного обеспечения, и в то же время он обеспечивает физиологически и

клинически приемлемую точность. Цифры АД были получены из базы ведения пациентов отделения АГ НИИ кардиологии Томского НИМЦ с согласия заведующего док.мед.наук, профессора Мордовина В.Ф.

В результате проверки на достоверность отличия признаков выявлено, что достоверно различаются объем правой почки ($U=2,234$, $p<0,05$) (рисунок 21) и объем мозгового вещества правой почки ($U=2,839$, $p<0,05$) (рисунок 22), измеренные исходно относительно эффективности РД через 12 месяцев.

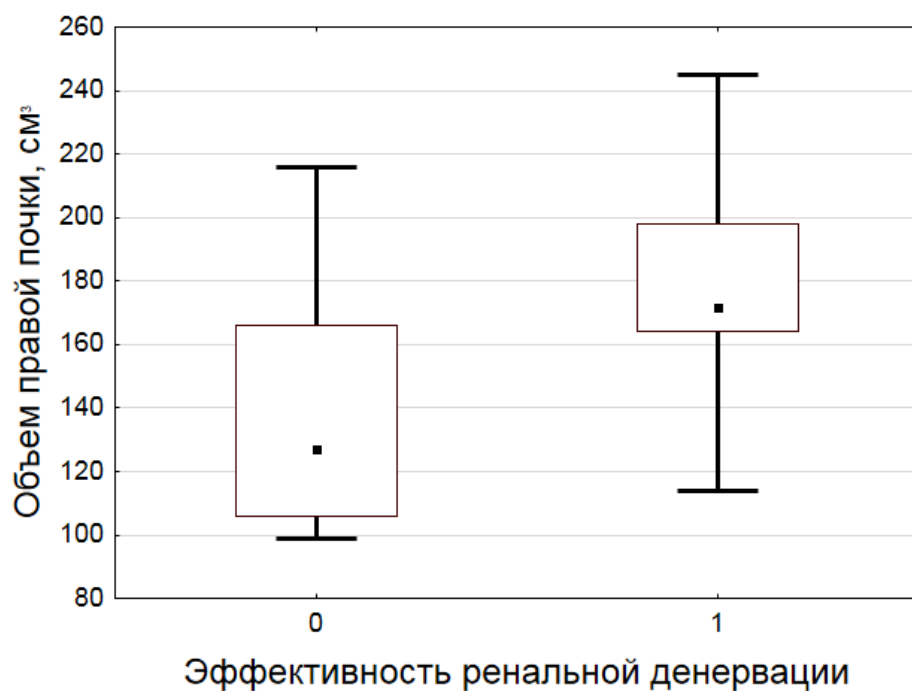


Рисунок 21. Различия объемов правых почек у лиц с выраженным эффектом (1) и у лиц без эффекта (0) от симпатической ренальной денервации. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

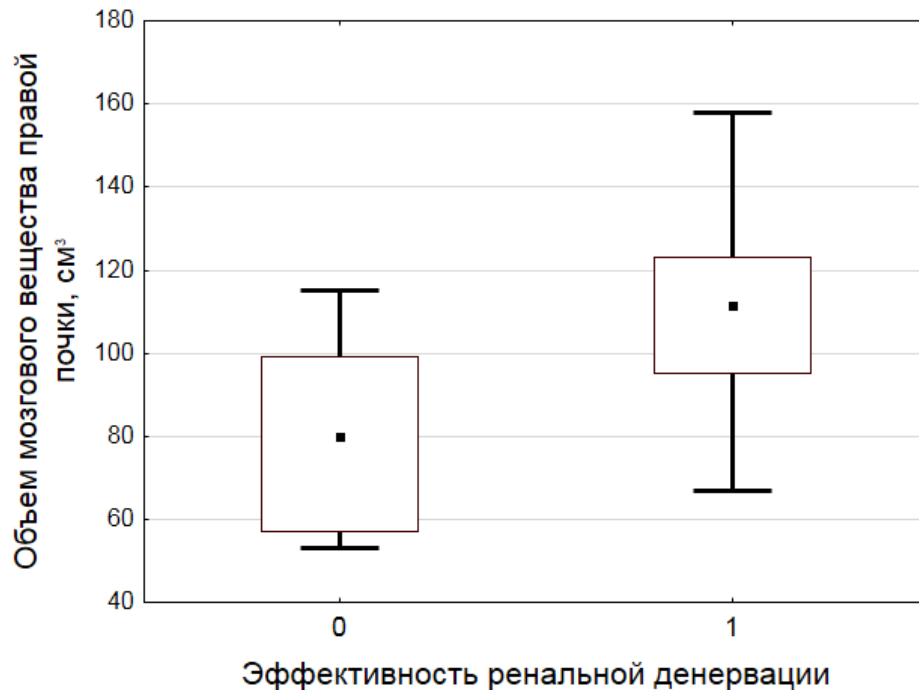


Рисунок 22. Различия объемов мозгового вещества правых почек у лиц с выраженным эффектом (1) и у лиц без эффекта (0) от симпатической ренальной денервации. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

Далее для последующих расчетов МР-критериев влияющих на эффективность РД у лиц с РАГ рассматривались именно эти показатели. По данным ROC-анализа было показано, что значение объема правой почки равное $137,5 \text{ см}^3$ имело пороговый характер с чувствительностью 90% и специфичностью 67% ($\text{AUC}=0,780$, $p<0,05$). На рисунке 23а видно, что подавляющее большинство пациентов, у которых наблюдался положительный эффект (1) после симпатической РД в виде снижения среднесуточного САД более чем на 10 мм.рт.ст., имеют объем почек больше $137,5 \text{ см}^3$, а у пациентов с меньшим объемом РД была неэффективна (0). С одной стороны, чем крупнее почка, тем больше она вырабатывает ренина и симпатических нервов к ней подходит больше, соответственно и вклад РААС и САС должен быть выше. Однако с другой стороны, весь механизм десимпатизации лучше работает на почках с нормальным и даже выше среднего объемом.

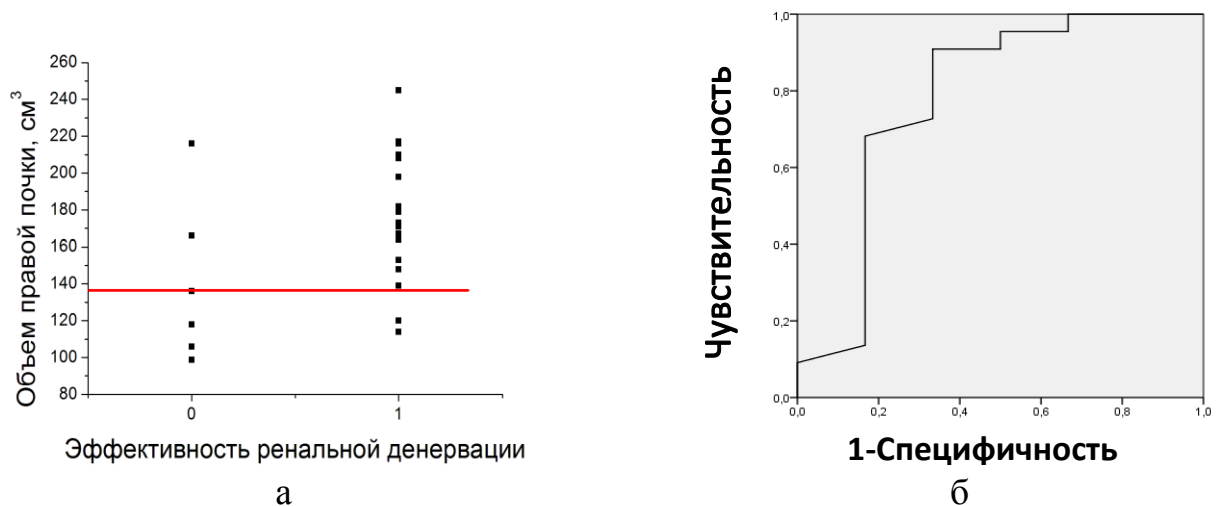


Рисунок 23. а – объем правой почки в зависимости от эффективности ренальной денервации. 0 – без эффекта, 1 – есть эффект; б – ROC-кривая, отражающая пороговый объем правой почки, определяемого по данным магнитно-резонансной томографии

При симпатической РД обрывается влияние САС на столь «крупный аппарат» по выработке ренина, и вся система по регуляции АД переходит с гиперактивации в нормальный режим. При этом, существуют публикации о пилотных исследованиях безопасности РД у пациентов с ХБП при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² [126]. Они показали отсутствие отрицательной динамики по уровню сывороточного креатинина и СКФ, тем самым доказав, что после РД функция почек не усугубляется ни за счет собственно денервации, ни за счет развития рентгеноконтрастной, или контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Развитие такого осложнения после введения рентгеновских контрастных препаратов является довольно частым явлением. Пациенты с РАГ в большинстве своем имеют факторы риска развития КИН, такие как возраст старше 65 лет, низкий базовый уровень рСКФ, сахарный диабет, низкий уровень сывороточного альбумина, гипертония [27]. Автор резюмирует, что на сегодняшний день пока рано говорить об активном улучшении функции почек на фоне РДН. Однако имеющиеся данные определенно свидетельствуют о том, что эта процедура безопасна даже у пациентов с достаточно тяжелой ХБП [67].

Аналогично по формуле эллипсоида, с изменениями, вычислялся и объем непосредственно коркового и мозгового веществ обеих почек. Достоверных различий между значениями объемов коры исходно и спустя 12 месяцев получено не было.

По данным ROC-анализа было показано, что значение объема мозгового вещества правой почки равное 86 см^3 имело пороговый характер с чувствительностью 86% и специфичностью 67% ($\text{AUC}=0,807$, $p<0,05$).

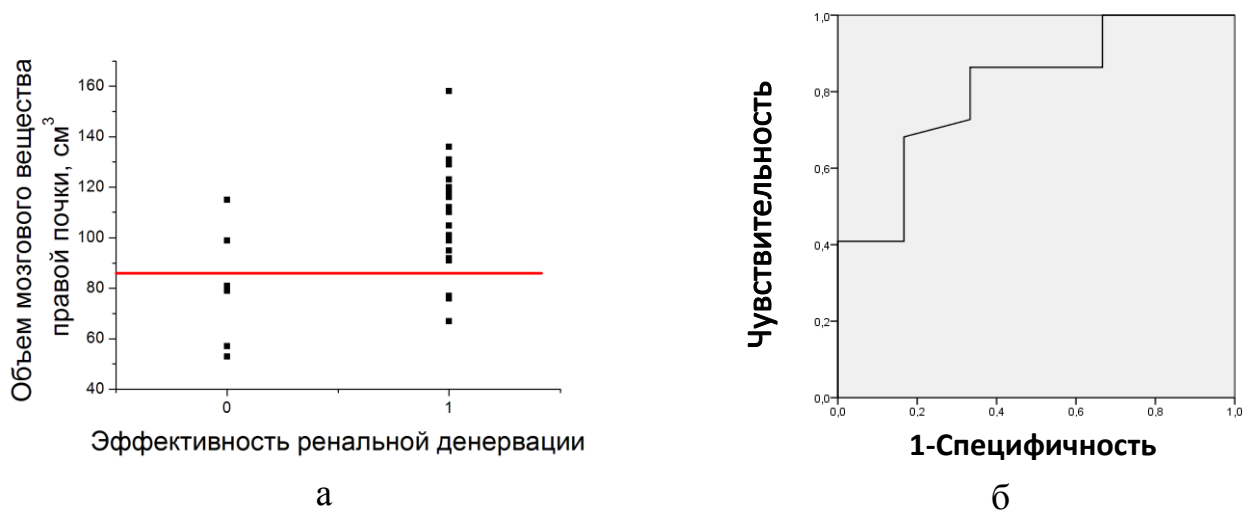


Рисунок 24. а – зависимость объема мозгового вещества правой почки от эффективности ренальной денервации. 0 – без эффекта, 1 – есть эффект; б – ROC-кривая, отражающая пороговый объем мозгового вещества правой почки, определяемого по данным магнитно-резонансной томографии

На рисунке 24а видно, что подавляющее большинство пациентов, у которых наблюдался положительный эффект (1) после симпатической РД в виде снижения среднесуточного САД более чем на 10 мм.рт.ст. , имеют объем мозгового вещества почек больше 86 см^3 , а у пациентов с меньшим объемом РД была неэффективна (0). По всей видимости, больший объем мозгового вещества производит механическую компрессию на кору, где в свою очередь стимулируется повышенный синтез ренина и происходит гиперактивация РААС. Необходимо дальнейшее изучение МР-томографических факторов, которые возможно вычислить для почек и их составляющих, оказывающих прямое

влияние на уровень АД у лиц с АГ, и в частности резистентной к медикаментозному лечению.

В связи с тем, что почка является «органом-мишенью» и для альдостерона, и для катехоламинов (рисунок 25), продуцируемых НП, становится вполне понятной и очевидной положительная взаимосвязь между объемами этих органов, определенных нами при МРТ (таблица 8).

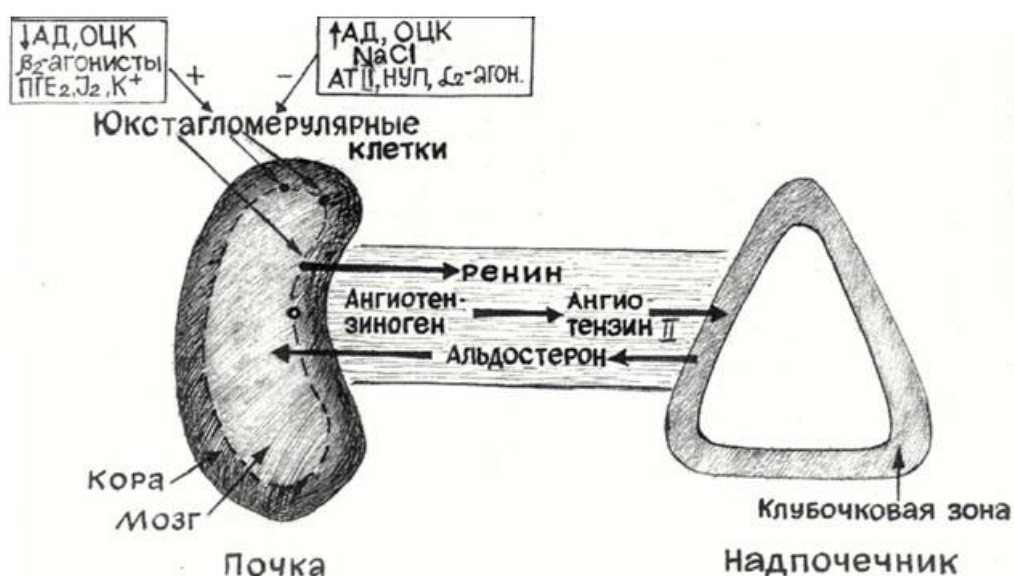


Рисунок 25. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Схематическое изображение. АД – артериальное давление; ОЦК – объем циркулирующей крови; ПГЕ – простагландин Е; АТ – ангиотензин; НУП – натрийуретический пептид [56]

Также становится понятным эффект от РД, прерывающей симпатическое влияние на почку (рисунок 26). Из схемы уходит стимулирующее влияние СНС через активацию β-адренорецепторов катехоламинами на выработку ренина почкой, чем нормализуется уровень АД. В тоже время нивелируется воздействие на гладкую мускулатуру сосудов, и не происходит сужения артериол почки, и как следствие снижается тонус сосудов и снижается АД. Значит, РД весьма вероятно будет успешной даже при наличии патологии со стороны НП, т.е. при патологии их гормональной активности.

Таблица 8. Связь между объемами почек и объемами надпочечников вычисленных при магнитно-резонансной томографии.

	V правой почки	V левой почки	V коры правой почки	V коры левой почки	V мозгового вещества правой почки	V мозгового вещества левой почки	V правого надпочечника	V левого надпочечника
V правой почки	1,000000	0,689259	0,841893	0,670571	0,884068	0,534288	0,432870	0,334581
V левой почки	0,689259	1,000000	0,721001	0,877675	0,593908	0,899083	0,496917	0,472212
V коры правой почки	0,841893	0,721001	1,000000	0,787561	0,549849	0,523853	0,511193	0,343106
V коры левой почки	0,670571	0,877675	0,787561	1,000000	0,476373	0,634373	0,550615	0,494336
V мозгового вещества правой почки	0,884068	0,593908	0,549849	0,476373	1,000000	0,546848	0,340964	0,278306
V мозгового вещества левой почки	0,534288	0,899083	0,523853	0,634373	0,546848	1,000000	0,353444	0,350612
V правого надпочечника	0,432870	0,496917	0,511193	0,550615	0,340964	0,353444	1,000000	0,604242
V левого надпочечника	0,334581	0,472212	0,343106	0,494336	0,278306	0,350612	0,604242	1,000000

Примечание. Значения ниже выделенной зоны дублируются; красным выделены статистически значимые показатели коэффициента корреляции Спирмена R при уровне $p < 0,05$

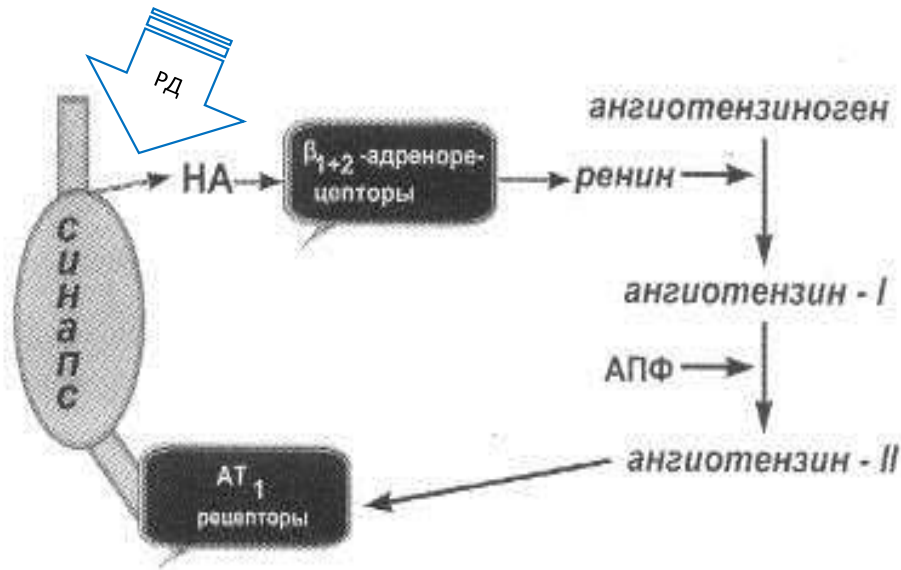


Рисунок 26. Схематическое изображение механизма действия симпатической ренальной денервации. РД – ренальная денервация; НА – норадреналин; АТ – ангиотензин; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент [6]

Сравнение исходных объемов НП с достигнутыми цифрами САД и с данными по снижению САД через 12 месяцев после РД не выявило достоверной корреляции между этими показателями. Для выявления объема НП, влияющего на эффективность проводимого лечения методом симпатической РД, пациенты были также разделены на две группы – на тех, у кого САД снизилось более 10 мм.рт.ст и на тех, у кого должного эффекта не наблюдалось. Между этими пациентами по объемам обоих НП не было выявлено достоверных отличий (таблица 9).

Таблица 9. Различия в объемах надпочечников у лиц с резистентной артериальной гипертонией относительно эффективности симпатической ренальной денервации

	Z критерий Вилкоксона	p-value
Правый надпочечник	-0,867833	0,385486
Левый надпочечник	-0,979812	0,327180

Примечание: p-value – статистическая значимость

Отсутствие достоверных отличий и корреляции между объемами НП и уровнем САД наиболее вероятно определяется физиологическими аспектами. Т.к. НП – это железы, продуцирующие гормоны, в первую очередь важен не их абсолютный размер, а уровень гормональной активности. Зачастую анатомически мелкая (до 1 см в диаметре) гормонально-активная аденома без значимого увеличения объема всего НП существенно изменяет его функцию. Напротив, при случайно выявленной диффузной гиперплазии НП его объем увеличивается в 1,5–2 раза от нормы, при этом изменений гормональной активности не происходит. Поэтому, вероятно, и не является пока возможным определить пороговый уровень именно объема НП, при котором эффект от медикаментозного или интервенционного вмешательства будет низким, так как слишком велика роль вырабатываемых ими гормонов.

По данным исследования С.Ю. Алябьевой и соавт. сочетание ИБС и ГБ сопровождается значительным увеличением массы НП [1]. Среди пациентов, включенных в исследование, такое сочетание (ИБС+ГБ) наблюдалось в 52% случаев, и лишь у 18% из них сопровождалось увеличенным объемом одного или обоих НП (более 2,5 см³). Среди пациентов без ИБС у 27% были нормальных размеров НП. Примечательно, что в остальных случаях (55%) не наблюдалось данной связи. Вероятно, среди нашей выборки пациентов наличие ИБС не играло ведущей роли в увеличении объемов НП.

Одностороннее влияние можно объяснить, вероятно, тем, что левый НП более свободно расположен, не «сдавливается» печенью, нижней полой веной и почкой, как правый, и его функционирование оказывает более существенный вклад в регуляции АД. Но это лишь предположение, в изученной литературе достоверно этот факт никак не поясняется.

3.4. Роль МР-томографически выявленных кист почек в прогнозе эффективности ренальной денервации

В исследуемой группе пациентов у 13 (42%) имелись кистозные изменения почек. Все выявленные кисты соответствовали I классу по Bosniak (простые доброкачественные кисты, имеющие правильную форму, ровную стенку и однородное содержимое). Далее по наличию кист все пациенты были разделены на две группы – группа с кистозными изменениями в почках и группа с интактными почками. После статистического анализа оказалось, что наличие кист в почках достоверно не влияет на эффективность РД (точный критерий Фишера=0,801, $p=0,67$), кроме того в обеих группах изменение САД через год после РД было статистически значимо (таблица 10).

Таблица. 10. Изменение систолического артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертонией после симпатической ренальной денервации в зависимости от наличия кист в почках

	Z критерий Вилкоксона	p-value
Кисты	3,44	0,0006*
Интактные	3,02	0,003*

Примечание: *статистически значимые показатели при $p<0,05$

Из этого следует, что само по себе наличие кисты в почке не оказывает достоверного влияния на снижение /повышение САД у больных РАГ, и после проведения РД положительный эффект не связан с кистозными изменениями как таковыми. На рисунке 27 показана динамика среднесуточного САД в этих группах.

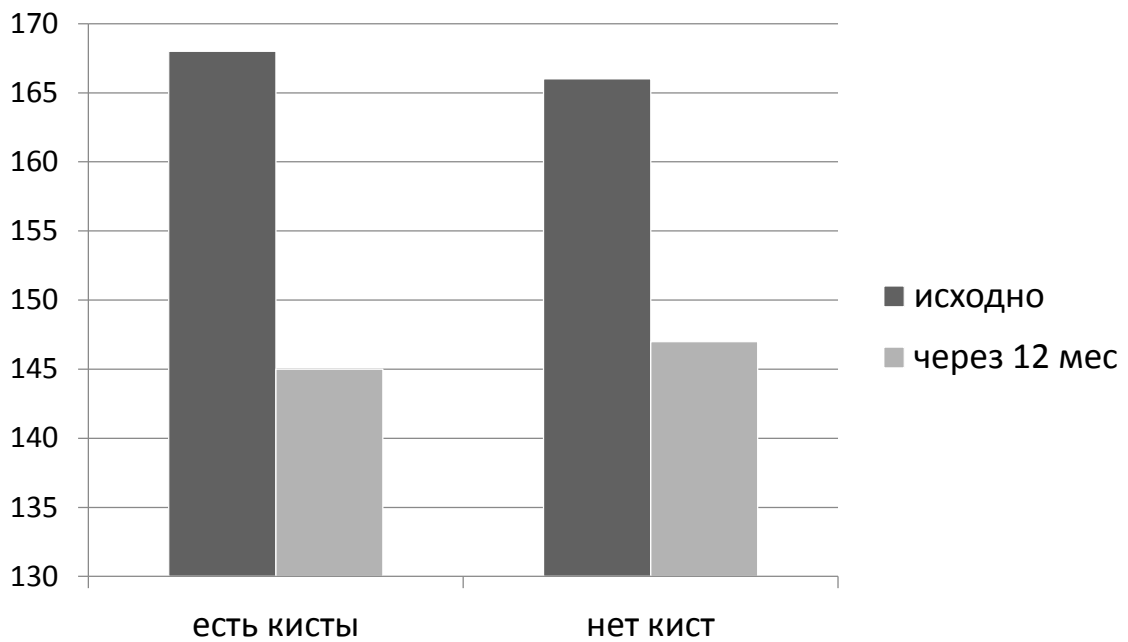


Рисунок 27. Динамика суточного систолического артериального давления после ренальной денервации

Однако в литературе приводятся данные об отрицательном влиянии почечных кист на снижение САД у лиц с РАГ [46, 69, 90, 92, 106, 110, 127, 128]. Поэтому потребовалось более детальное выделение точных критериев эффективности. Для этого в группе с почечными кистами проведено разделение по трем критериям – количество кист, их объем и локализация поражения. Двустороннее поражение почек ($p=0,0257$) и объем кист более 1 см^3 ($p=0,0325$) по данным исследования спустя 12 месяцев показали выраженные статистические различия и свое влияние на незначительное снижение абсолютных величин САД у пациентов данных групп (таблица 11).

Таким образом, в целом у пациентов с кистами в почках процедура РД также эффективна в сравнении с лицами без кист, если оценивать по необходимому снижению САД на 10 и более мм.рт.ст. Однако абсолютные цифры САД становятся ниже у лиц с интактными почками.

Таблица 11. Динамика систолического артериального давления в группах с почечными кистами

САД, мм.рт.ст.	1 группа		Р	2 группа		Р	3 группа		Р
	Одна	2 и >		1- стороннее	2- стороннее		< 1 см ³	> 1 см ³	
Исходно	151	162	0,19	153	164	0,19	155	159	0,79
6 мес.	146	147	0,97	144	149	0,59	147	146	0,98
12 мес.	137	147	0,10	137	149	0,02*	142	144	0,03*

Примечание: *- статистически значимые показатели при $p < 0,05$

Наличие кист в почках не оказывает достоверного влияния на снижение АД вероятно потому, что кисты очень вариабельны по размерам и могут составлять от 0,5 см³ до 5–10 см³, а также могут быть единичными или практически полностью выполнять паренхиму почек. Так же имеет существенное влияние двустороннее поражение почек, тогда происходит значимый функциональный и регуляторный дисбаланс. Возможно, необходимо учитывать занимаемый кистой объем от всего почечного объема, данный вопрос требует дальнейшего изучения, и исследование этого аспекта продолжается.

В вопросе о критериях успеха лечения методом РД, к тому же, пока остается спорным, можно ли считать успешным лечение при снижении среднесуточного САД с 210 до 199 мм.рт.ст, например, хотя оно снизилось более чем на 10 мм.рт.ст. и формально отвечает данному критерию успеха.

3.5. МР-визуализация изменений «органов-мишеней» после симпатической ренальной денервации

В качестве метода оценки эффективности, а в частности МР-визуализации изменений в «органах-мишенях» после симпатической РД, были проанализированы такие показатели МРТ, как ИУ интенсивности МР-сигнала от стенок аорты и ПА в динамике через 12 месяцев после РД, а также проанализированы корреляционные связи между ИУ, диаметром артерий и изменениями САД.

При оценке динамики объема почек в рамках безопасности РД не было выявлено достоверных отличий между исходными объемами и объемами в 12 месяцев по всем параметрам (см. выше табл. 5). Таким образом, визуальными методами МРТ доказана как минимум безопасность, а учитывая длительность наблюдения, и нефропротективный эффект РД, так как снижение симпатической активности не повлекло за собой морфологических изменений со стороны почек, как например вторичное сморщивание. Также не было выявлено послеоперационных осложнений непосредственно со стороны ПА в виде стенозов, аневризм и других сходных видов, не происходило изменения в кровоснабжении почек и не развивалось в первую очередь вторичное сморщивание. Относительно функции почек был проведен корреляционный анализ связи уровня сывороточного креатинина от объема почек и их составляющих в отдельности, результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Корреляция показателей объемов почек с уровнем сывороточного креатинина

Исходно	Креатинин исходно	р
V правой почки	-0,383868	p<0,05
V левой почки	-0,438573	p<0,05
V коры правой почки	-0,599625	p<0,05
V коры левой почки	-0,417065	p<0,05
V мозгового вещества правой почки	-0,157219	NS
V мозгового вещества левой почки	-0,358132	p<0,05
Через 12 месяцев	Креатинин в 12 месяцев	
V правой почки	-0,215654	NS
V левой почки	-0,350894	NS
V коры правой почки	-0,288815	NS
V коры левой почки	-0,511824	p<0,05
V мозгового вещества правой почки	-0,084102	NS
V мозгового вещества левой почки	-0,226642	NS

Примечание: NS – статистически не значимый показатель при p<0,05

В таблице 12 представлено, что исходно до лечения прослеживалась прочная достоверная связь между объемами и уровнем сывороточного креатинина, причем она носила отрицательный характер. Это означает, что при наличии крупных здоровых почек у пациентов отмечался низкий уровень креатинина, и наоборот, чем объем почек меньше, тем уровень креатинина был выше. Однако спустя 12 месяцев после симпатической РД корреляция между этими показателями перестала носить достоверный характер. Объяснить данный факт можно тем, что к этому времени вероятнее всего функционирование почек приходит в нормальное состояние после длительного стойкого повышения АД и оперативного вмешательства, поэтому сохраняется отрицательная корреляция, но достоверность ее не прослеживается. Это значит, что уровень креатинина будет зависеть не от объема почек как такового, а от иного фактора, например от количества сохранной паренхимы.

Достоверных отличий в объемах правого и левого НП исходно и через 12 месяцев после РЧА выявлено не было, что приведено в таблице 13.

Таблица 13. Изменение объемов надпочечников через 12 месяцев после ренальной денервации

	Z критерий Вилкоксона	p-value
Правый надпочечник	0,914	0,361
Левый надпочечник	0,342	0,733

Примечание: p-value – статистическая значимость при $p < 0,05$

Таким образом, визуально методами МРТ доказана безопасность и отсутствие морфологических изменений от РД, т.е. локальная десимпатизация почек достоверно не влияет на морфологию НП. При этом статистически достоверно левый НП обычно больше правого ($Z=4,51$, $p < 0,0001$) (рисунок 28), что не противоречит литературным данным [34, 35].

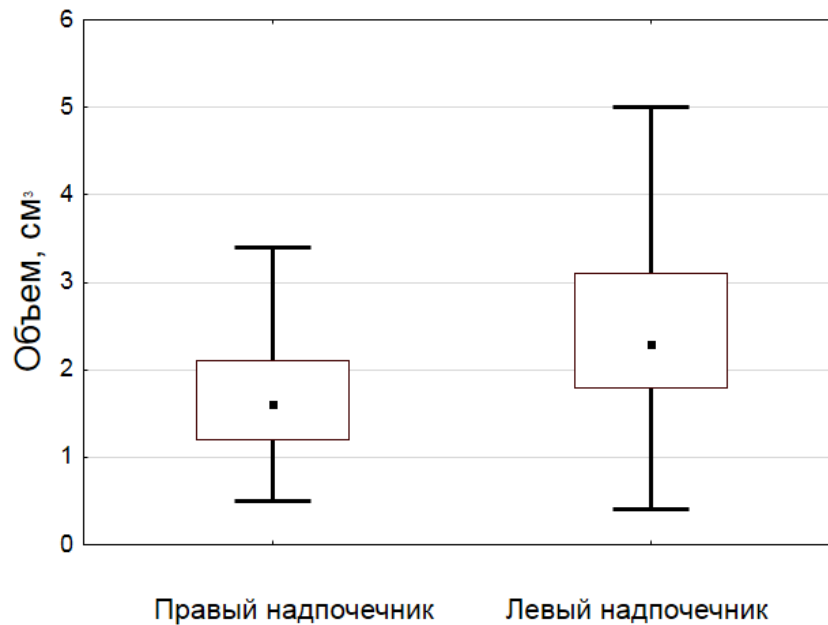


Рисунок 28. Объемы надпочечников по данным МР-исследования у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

Сосудистые изображения при МРТ отличаются от паренхиматозных изображений различных органов тем, что при них используется внутренний контраст – контраст, созданный кровотоком. При МРТ с «яркой кровью» внутрисосудистый сигнал отображается как высокоинтенсивный, в то время как фоновые ткани сильно подавляются. При МРТ с «темной кровью» подавляется сигнал от кровотока, тогда как окружающие ткани и стенки сосудов выглядят яркими [59]. Для установки степени гемодинамической значимости изменения внутрисосудистого просвета более удобным для врача и менее инвазивным для пациента является метод 3D-МРА с контрастным усилением [82].

Исходя из задач исследования, была проведена визуальная оценка ПА и исключены постоперационный стеноз, расслоение и перфорация стенки, наличие деформаций стенки в местах предполагаемых РЧ аппликаций. Среди исследуемых пациентов ни у одного не было данных осложнений РД (менее 0,01%), что гораздо ниже литературных данных в 6,8% [85].

Затем был проведен анализ степени повреждения стенки ПА посредством изменения ИУ интенсивности Т1-ВИ при контрастном усилении после РД, и изучены корреляционные связи между снижением САД через 12 месяцев после РД и изменением ИУ стенки ПА. Так как стандартная методика РД в виде спирального нанесения РЧ импульсов в стволе ПА показала свою низкую эффективность в связи с анатомической необоснованностью, пациентам исследуемой группы проводилась РД по модифицированной методике, разработанной в отделении рентгенэндоскопической хирургии [51]. В ходе настоящего исследования методически подтвердилась рациональность этих изменений. В частности, по формуле

$$\text{ИУ} = \text{Т1-ВИ}_{\text{контрастное}} / \text{Т1-ВИ}_{\text{исходное}}$$

рассчитывалась величина ИУ интенсивности стенки ПА.

После РЧ-воздействия в стенке ПА происходят изменения схожие с фиброзированием, и поэтому при контрастном усилении в местах аппликаций происходит более выраженное накопление препарата-парамагнетика. Динамика изменений ИУ от исходного до РД и после 6 и 12 месяцев на примере правой ПА представлена на рисунках 29-31.

По графикам видно, что величина ИУ изменилась после РД и сохранялась до года и более после РД, что визуально доказывает наличие повреждения (фиброз), причем на протяжении всего ствола ПА. Особый интерес представляет тот факт, что среднее значение ИУ стенки ПА исходно выше, чем после проведенной РД, причем во всех отделах. Вероятной причиной такого эффекта является устранение посредством радиочастотного воздействия воспаления сосудистой стенки – васкулита, обусловленного длительным повышенным АД.

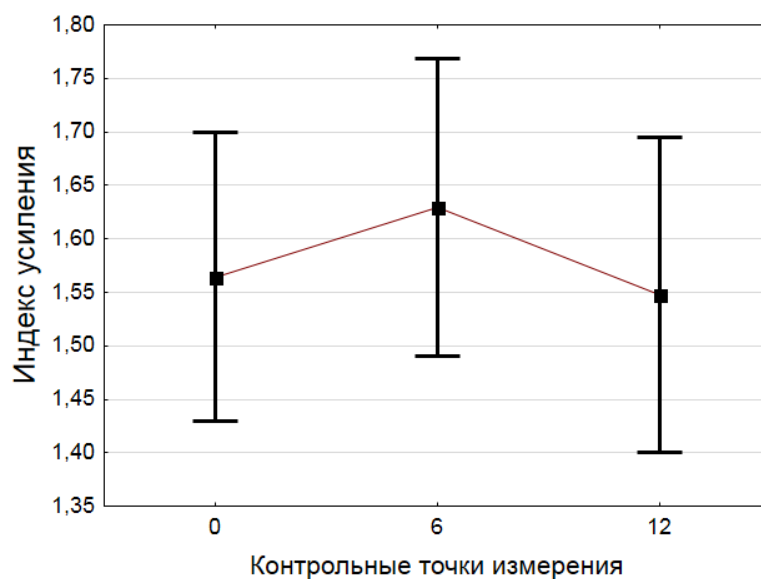


Рисунок 29. Динамика изменения индекса усиления МР-сигнала стенки правой почечной артерии в проксимальном отделе. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

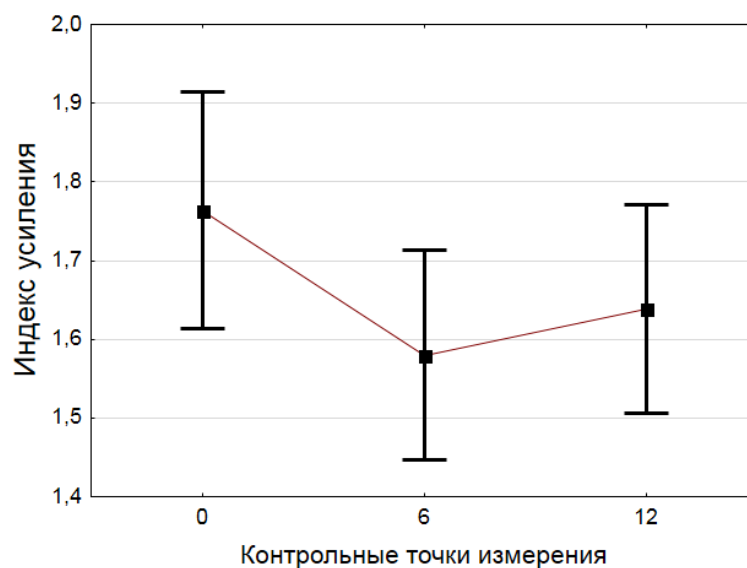


Рисунок 30. Динамика изменения индекса усиления МР-сигнала стенки правой почечной артерии в среднем отделе. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

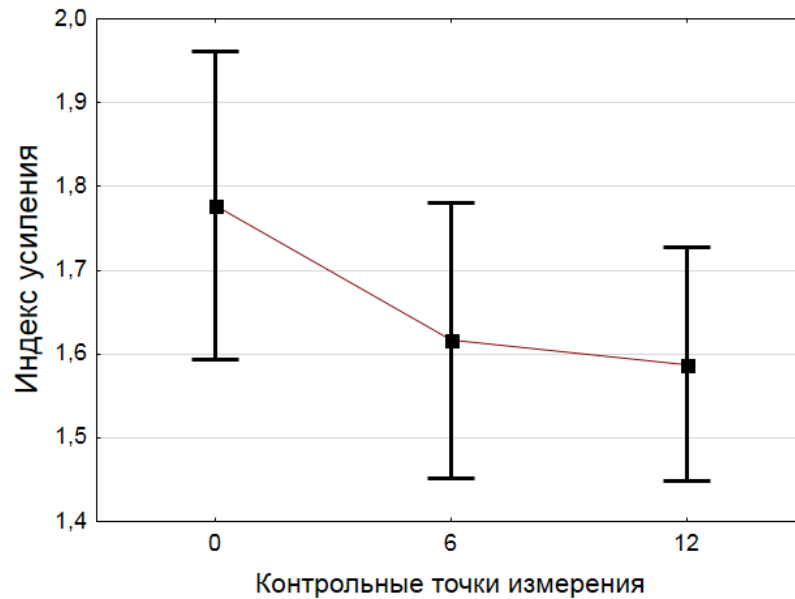


Рисунок 31. Динамика изменения индекса усиления МР-сигнала стенки правой почечной артерии в дистальном отделе. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

Известно, что при воспалении стенки сосуда контраст в ней накапливается очень интенсивно, и величина ИУ составляет от 1,5 до 2,0, в то время как при фиброзе происходит менее интенсивное (ИУ = 1,2–1,3) равномерное накопление контрастного препарата [72]. В то же время интенсивность усиления сигнала при контрастировании несколько отличается в различных сосудах, и зависит она от степени кровоснабжения стенки сосуда, в том числе от количества *vasa vasorum*. Например, ИУ МР-сигнала в стенке аорты будет выше, чем в стенке сонной артерии, а при АГ эти различия в интенсивности МР-сигнала еще более значительные, поскольку артериальные сосуды в силу своей морфологии различаются, и давление крови на разных уровнях сосудистого русла различно, поэтому и процессы, изменяющие состояние стенок артерий, будут происходить неравномерно.

Из этого можно сделать вывод о том, что у пациентов с РАГ исходно присутствуют выраженные воспалительные изменения в сосудах, в том числе в ПА, а образующийся фиброз в месте РЧ воздействия нивелирует воспаление за счет образования соединительной ткани, а также за счет снижения активности СНС и уровня АД [73]. И стоит отметить, что представленные результаты МР-

визуализации по сути являются МР-томографическим отражением принципов и механизмов, ранее изученных в морфологических и патофизиологических исследованиях [39].

Далее проведен статистический анализ связи снижения САД и ИУ в разных частях ПА. Такая взаимосвязь выявлена лишь с дистальными частями обеих ПА (рисунок 32, 33).

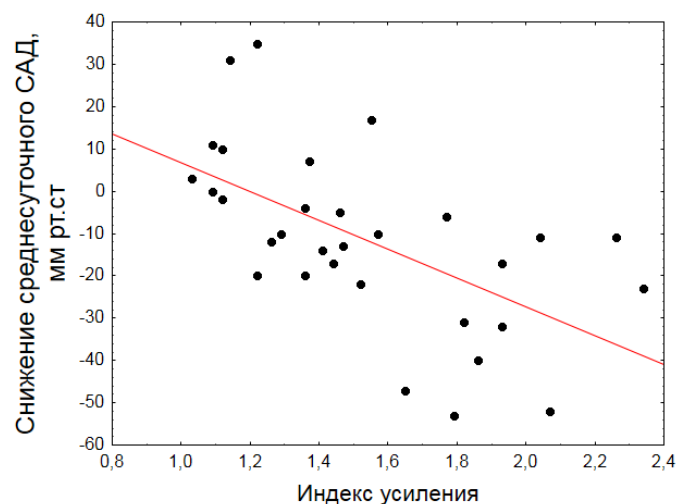


Рисунок 32. Корреляция снижения среднесуточного систолического артериального давления с индексом усиления интенсивности МР-сигнала дистальной части стенки левой почечной артерии через 12 месяцев после симпатической ренальной денервации

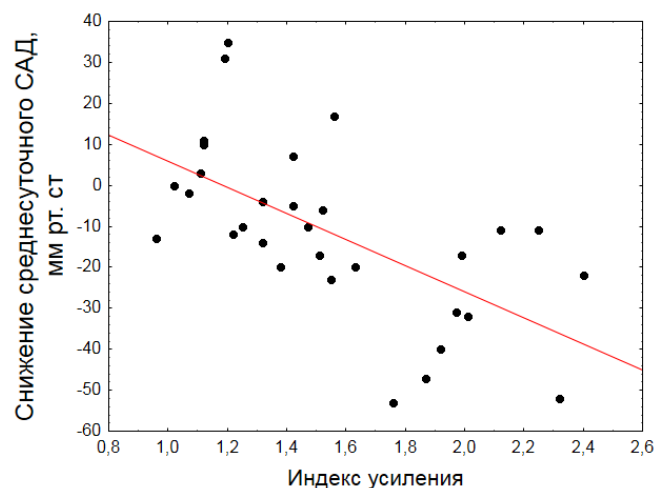


Рисунок 33. Корреляция снижения среднесуточного систолического артериального давления с индексом усиления интенсивности МР-сигнала дистальной части стенки правой почечной артерии через 12 месяцев после симпатической ренальной денервации

Показано, что ИУ в дистальной части ствола правой ($p=0,046$) и левой ($p=0,043$) ПА в исходном исследовании достоверно различается с ИУ через 12 месяцев, это определяется повреждением стенки ПА и развитием в месте РЧ воздействия фиброза. Но при этом нет достоверных различий в ИУ между показателями в сроки 6 ($p=0,56$) и 12 ($p=0,48$) месяцев после РД, что доказывает сохранение фиброза и отсутствие быстрой регенерации нервных волокон, а также отсутствие повторного развития асептической воспалительной реакции сосудистой стенки.

Это в целом позволило нам оценить зависимость снижения АД от места нанесения РЧ аппликаций. Было доказано, что ИУ стенки в проксимальном и среднем отделе ПА не имеет корреляционных связей со снижением АД, в то время как ИУ в дистальной части ствола и отчасти сегментарных ветвей ПА статистически значимо коррелировало со снижением АД. Данные подтверждены для обеих ПА, представлены в таблице 14.

Таблица 14. Корреляция суточного систолического артериального давления и индекса усиления стенки почечных артерий после ренальной денервации

	Систолическое АД 12 мес	p-value
Правая проксимальный отдел	-0,138	NS
Правая средний отдел	-0,098	NS
Правая дистальный отдел	-0,714	<0,05
Левая проксимальный отдел	-0,202	NS
Левая средний отдел	-0,200	NS
Левая дистальный отдел	-0,681	<0,05

Примечание: NS – значения без статистической значимости при $p<0,05$

В качестве подтверждения нашего утверждения представлены следующие клинические случаи.

Клинический случай №1. Пациент Е., 66 лет. Основной диагноз: ГБ III, АГ 3 степени, резистентная к медикаментозному лечению. Фон: ИБС: СН ФК I, НИ, ФК I (НУНА). ГЛЖ. Атеросклероз сонных артерий гемодинамически незначимый.

ХИГМ 1-2. Риск 4. Ожирение 1 степени. Сопутствующие заболевания: Остеохондроз ШОП. ЖКБ, калькулезный холецистит. Киста левой почки. Стаж АГ 12 лет. ИМТ = 34. РД проведена 20.06.13 года. Данные инструментального обследования представлены в таблице 15.

Таблица 15. Данные инструментальных методов обследования пациента Е.

Метод	Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
УЗИ почек	умеренное повышение ОПСС	небольшое повышение ПСС	небольшое повышение ПСС
Сцинтиграфия почек	не выполнялась	незначительное снижение фильтрационной функции левой почки	умеренное снижение фильтрационной функции правой почки. Выраженное нарушение эвакуаторной функции обеих почек
СКФ, мл/мин/1.73м ²	74,9	50	77
Креатинин, мкмоль/л	72	82	70
Офисное АД, мм.рт.ст.	206/98	158/79	178/98
СМАД, мм.рт.ст.	158/79	137/71	158/84
Количество ЛС	4	4	5

МРТ с контрастированием выполнялась до РД и через 6 и 12 месяцев после. На приведенных МР-исследованиях в 12 месяцев (рисунок 34) визуализируется усиленное накопление контрастного препарата в проксимальном и среднем отделах обеих почечных артерий. МР-сигнал дистального отдела почти не усиливается.

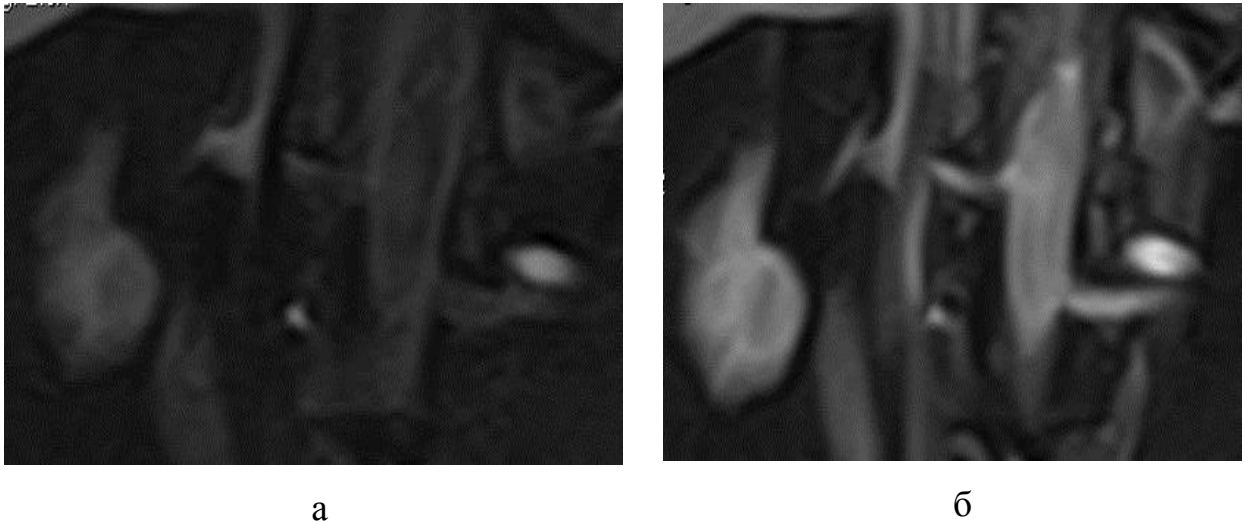


Рисунок 34. МРТ почек в коронарной проекции режим T1-ВИ до (а) и после (б) контрастного усиления.

Анализируя динамику АД, можно заметить, что через 12 месяцев после РД его уровень вернулся к исходному. Усиленное накопление контраста-парамагнетика в проксимальном и среднем сегменте ПА связано с повреждением стенки (проксимальный вариант РД) именно в этих отделах.

Клинический случай №2. Пациент Х., 66 лет. Основной диагноз: ГБ III, АГ 3 степени, резистентная к медикаментозному лечению. Фон: ИБС, СН ФК II. ГЛЖ, Дислипидемия, Атеросклероз сонных артерий до 20%. СД 2 тип. Ожирение III степени. Сопутствующие заболевания: МКБ. Стаж АГ 12 лет. ИМТ = 46. РД проведена 10.09.15 года. Данные инструментального обследования представлены в таблице 16. МРТ с контрастированием выполнялась до РД и через 6 и 12 месяцев после. Приведены МР-исследования в 12 месяцев (рисунки 35, 36), где визуализируется усиленное накопление контрастного препарата в дистальной части правой ПА и ее сегментарных ветвях. МР-сигнал проксимального отдела почти не усиливается.

Таблица 16. Данные инструментальных методов обследования пациента Х.

метод	исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
УЗИ почек	признаки повышения ОПСС	умеренно ассиметричный кровотоки с признаками ППСС с обеих сторон; нельзя исключить стенозирование справа	Визуализация плохая! Артерии проходимы, кровотоки с признаками умеренного ППСС с обеих сторон. С обеих сторон в стволе ПА участки с умеренно турбулентным кровотоком. Справа вероятно наличие добавочной почечной артерии
Сцинтиграфия почек	незначительное нарушение фильтрационной и эвакуаторной функции правой почки и эвакуаторной функции левой почки, выраженное снижение фильтрационной функции левой почки	умеренное снижение ФФ и незначительное нарушение ЭФ ОП	выраженное нарушение фильтрационно-эвакуаторной функции обеих почек, более значимое со стороны правой почки
СКФ, мл/мин/1.73м ²	58	50	44
Креатинин, мкмоль/л	90	112	114
Офисное АД, мм.рт.ст.	213/96	142/68	139/67
СМАД, мм.рт.ст.	155/71	129/59	132/66
Количество ЛС	4	4	4

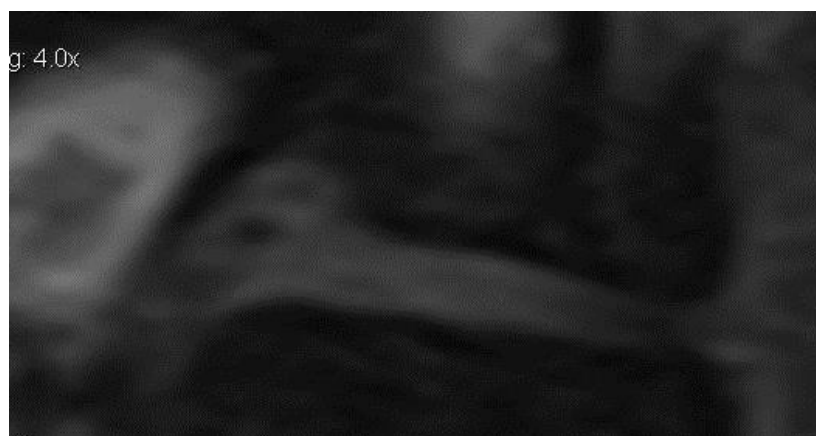


Рисунок 35. МРТ почек в коронарной проекции режим Т1-ВИ до контрастного усиления. Визуализируется правая ПА.

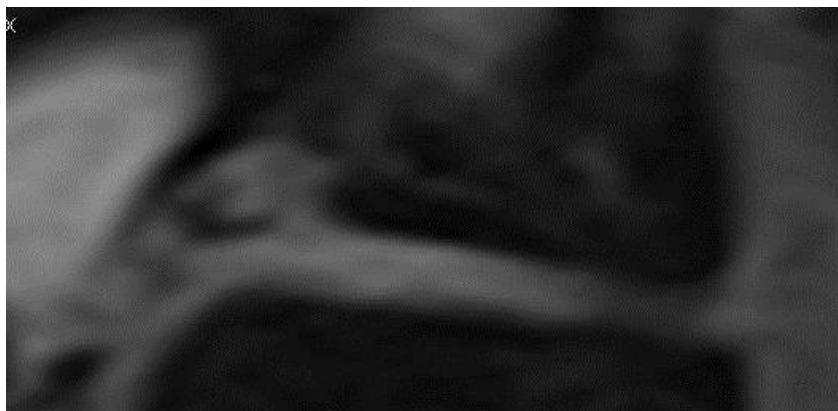


Рисунок 36. МРТ почек в коронарной проекции режим T1-ВИ после контрастного усиления.

Анализируя динамику АД, можно заметить, что через 12 месяцев после РД его уровень значительно снизился с 155/71 до 133/66 мм.рт.ст. Усиленное накопление контраста-парамагнетика в дистальной части ПА связано с РЧА-индуцированным десимпатизирующим повреждением стенки (дистальный вариант РД) именно в этом отделе.

Эти клинические примеры являются наглядной иллюстрацией наших результатов. В частности, МРТ с контрастным усилением является визуальной верификацией анатомического расположения РЧА-повреждения, и вследствие этого – высокой эффективности дистального варианта РД.

Далее была проанализирована взаимосвязь величины ИУ стенки брюшной аорты при контрастном усилении парамагнетиком с наличием у пациента верифицированной РАГ, а также с различными клиническими и биомеханическими параметрами. Оказалось, что ИУ контрастирования стенки аорты достоверно (t -value 6.180054, $p < 0,0001$) различается в группах лиц с РАГ и у пациентов с нормальным АД, составляя значения, представленные на рисунке 37.

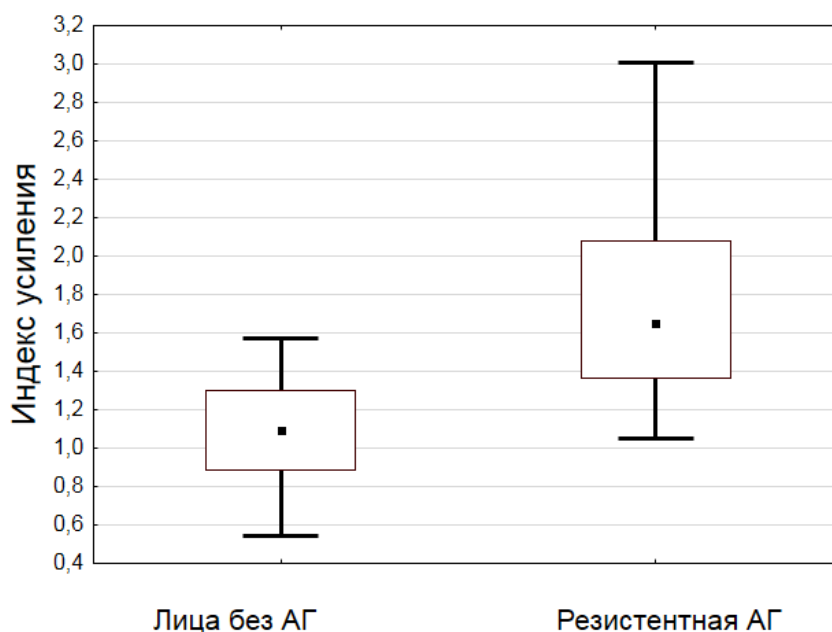


Рисунок 37. Значения индекса усиления МР-сигнала стенки аорты. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

При этом данные группы достоверно различались по значениям средних САД и ДАД, составляя соответственно: систолическое АД $Z=7,919656$, $p<0,0001$; диастолическое АД $Z=4,384646$, $p<0,0001$, что вполне логично, ведь сравнивались АД здоровых людей с лицами с АГ.

Однако оказалось, что величины ИУ практически не связаны с антропометрическими показателями у этих пациентов. В частности, диаметр аорты совершенно не коррелировал с величиной ИУ у пациентов с АГ, как это показано на рисунке 38 и в таблице 17.

Таблица 17. Зависимость индекса усиления стенки аорты от ее диаметра у лиц с резистентной артериальной гипертонией в динамике лечения симпатической ренальной денервацией

	Диаметр	p- value
ИУ 0	-0,317179	NS
ИУ 6	-0,077597	NS
ИУ 12	-0,306887	NS

Примечание: NS – показания без статистической значимости

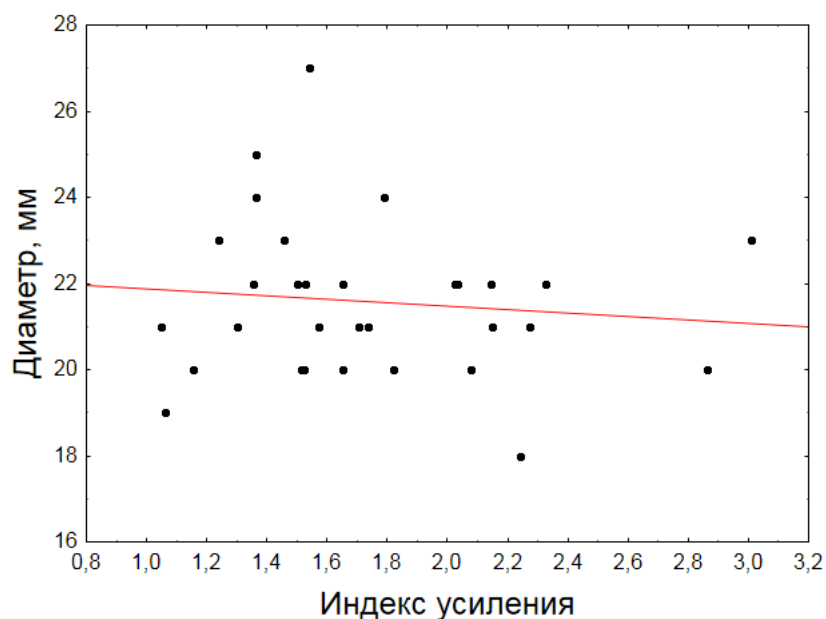


Рисунок 38. Корреляция между индексом усиления аорты и ее диаметром

Так же не выявлено взаимосвязей ИУ стенки аорты со снижением САД ($R=0,15$, $p>0,05$). При этом при визуальном анализе и статистически достоверно не было выявлено различий между величинами ИУ правой и левой сторон стенки аорты. Это подтверждает примерно равномерное повреждение стенки аорты по всему диаметру сосуда, что видно из таблицы 18, причем без динамики в процессе лечения РД.

Таблица 18. Равномерность распределения интенсивности сигнала при контрастировании стенки аорты

	Z критерий Вилкоксона	p-value
ИУ 0	0,197100	0,843749
ИУ 6	0,577222	0,563790
ИУ 12	0,00	1,000000

Примечание: p-value – статистическая достоверность при $p<0,05$

По полученным данным таким образом, оказалось, что ИУ и сам синдром усиления интенсивности МР-сигнала стенки аорты при парамагнитном контрастировании представляет собой самостоятельный клинический феномен, отличающий достоверно пациентов с АГ от лиц с нормальным АД и наличием

хронического поражения опорно-двигательной системы, в частности остеохондроза позвоночника [73].

Таким образом, визуальными методами МРТ показано, что достоверно в артериальных сосудах при длительно текущей АГ происходит асептическая воспалительная реакция, патогенез которой подробно описан в главе 2 «обзор литературы». Различная визуализация стенок аорты и ПА, объясняется тем, что после РЧА в ПА наряду со снижением симпатической гиперактивности уменьшается и воспалительная реакция вследствие ее замены на фиброз – соединительную ткань. В стенке аорты этого не происходит и воспалительная реакция сохраняется. Поэтому при МРТ с ПМКУ отличаются морфология стенки и ее визуализация.

Для аорты, которая относится к сосудам эластического типа, характерен второй тип ремоделирования – дилатация и общее увеличение сосуда с формированием аневризм. За счет стабильно повышенной скорости кровотока или уменьшения клеточного состава сосудистой стенки и активного протеолиза компонентов матрикса наблюдаются выраженное увеличение внутреннего и наружного диаметров сосуда при незначительном изменении толщины стенки, дезорганизация клеточного и неклеточного компонентов сосудистой стенки, уменьшение отношения толщина стенки/просвет сосуда [47]. Имеются литературные данные, подтверждающие данные механизмы. А именно, Макаренко Е.С. и соавторы опубликовали результаты своего исследования почечного кровотока с использованием ультрасонографических методик, согласно которым для лиц с АГ характерно изменение не только количественных, но и фазовых (временных) показателей кровотока в почечных артериях [38].

Заключение

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений, так как диагностика ССЗ крайне важна для снижения распространенности АГ в мире, которая неуклонно растет из года в год. Одним из последних предложенных методов лечения АГ, и в частности резистентной, является симпатическая РД ПА. Метод широко вошел в клиническую практику, однако в силу своей новизны требует тщательной проработки и изучения, как в технике выполнения, так и в схеме отбора пациентов и в оценке их состояния после вмешательства. МРТ относится к визуализирующим методам с высокой чувствительностью и разрешающей способностью и для исключения вторичных причин гипертонии является методом выбора. Однако, несмотря на достаточно широкие возможности МРТ, данный метод используется редко, либо стоит на последнем месте в диагностическом ряду для пациентов с РАГ. МРТ почек, НП, сосудов является рутинным методом исследования в целом, но в тоже время не используется в качестве метода оценки состояния этих органов у лиц с РАГ, для оценки их состояния после симпатической РД. Поэтому в настоящем исследовании сформулирована следующая цель – изучить возможности магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в оценке состояния почек, как органов-мишеней резистентной артериальной гипертонии, а также в оценке динамики их изменений после радиочастотной симпатической ренальной денервации. Цель конкретизирована в следующих направлениях работы: первое – оценка состояния органов-мишеней симпатической РД с помощью МРТ с ПМКУ, и второе – определение МР-томографических предикторов эффективности лечения РАГ методом симпатической РД.

Для решения поставленных задач исследования был составлен дизайн исследования, отобраны пациенты из числа госпитализированных в отделении АГ с верифицированным диагнозом РАГ. Всем пациентам была проведена МРТ с

ПМКУ исходно до симпатической РД и после спустя 6 и 12 месяцев для оценки динамики состояния. Протокол МР-исследования был стандартным с T1- и T2-ВИ до и после контрастирования, с режимом подавления сигнала от жировой ткани, а так же с бесконтрастной МРА для оценки хода ПА в аксиальных и фронтальных проекциях. В качестве контрастного препарата-парамагнетика использовался 0,5 М Омнискан. По данным исходных МР-томограмм были проанализированы объемы почек, объемы коркового и мозгового веществ почек, а так же объемы НП в качестве предикторов эффективности симпатической РД.

По предоставленным данным о суточном АД пациенты были поделены на две группы – с эффективным снижением среднесуточного САД (>10 мм.рт.ст.) и неэффективным. После проведения статистической обработки выяснилось, что эти группы пациентов достоверно отличаются по двум параметрам – объем правой почки и объем мозгового вещества правой почки, которые и были выбраны в качестве основных показателей для прогноза эффективности проводимого лечения. Оказалось, что при объеме правой почки более $137,5 \text{ см}^3$ и объеме мозгового вещества правой почки более 86 см^3 симпатическая РД была более эффективна. При оценке других объемных показателей достоверных различий между ними получено не было.

Среди паренхиматозной патологии почек кисты являются одними из наиболее часто встречающейся, и среди исследуемой группы пациентов они составили 42%. Достоверных статистических данных об отрицательном влиянии почечных кист получено не было, так как группы не отличались по этому признаку. Однако при более тщательном анализе было выяснено, что при двустороннем кистозном поражении и при объеме кист более 1 см^3 среднесуточное САД через 12 месяцев после РД выше, а именно 149 и 144 мм.рт.ст., соответственно, против 137 и 142 мм.рт.ст. при одностороннем поражении и объеме меньше 1 см^3 . При этом САД снижалось в обоих случаях в среднем на 13–15 мм.рт.ст.

Гормонально активной патологии НП у данных пациентов не было, так как была исключена вторичная причина РАГ. Достоверной зависимости снижения

САД от объемов НП получено не было. Вероятно, здесь играет роль именно гормональная составляющая, так как НП – железы вырабатывающие адреналин, НА и альдостерон, влияющие на уровень АД и участвующие в системах регуляции АД. Хотя оценка эффективности проводимого лечения – комплексная клиническая задача, в выявлении предикторов будущего эффекта МРТ с ПМКУ несомненно является высокоинформативным методом, что требует включения МРТ почек и НП в перечень обязательных диагностических процедур для пациентов с РАГ.

Манифестация АГ в первую очередь проявляется патологическим воздействием высокого давления на артериальные сосуды, которые становятся фактически первыми «органами-мишенями». Именно в стенке артерий происходят исходные изменения, запуская каскад всех патологических процессов в сердце, почках, головном мозге и других органах при АГ. Состояние артериальных сосудов при АГ достаточно полно изучается со стороны морфологии, а вот исследований МР-картины при этой патологии крайне мало. Поскольку при симпатической РД воздействие происходит непосредственно на ПА, изучение их состояния в динамике является интересным и важным, и в то же время мало освещенным вопросом.

В ходе выполнения работы было выяснено, что ИУ сигнала стенки ПА и аорты гораздо выше ИУ здоровых людей, что фактически доказывает наличие воспалительного компонента в стенке артерий при АГ. Особый интерес представляют данные о снижении ИУ и его сохранении после РД, но значения ИУ все равно остаются выше показателей здоровых людей, что объясняется развитием фиброза в месте РЧ-аппликаций. В свою очередь в близлежащей стенке аорты, где РЧА не воздействовали, динамики ИУ не выявлено. Различная визуализация стенок аорты и ПА, объясняется тем, что после РЧА в ПА наряду со снижением симпатической гиперактивности уменьшается и воспалительная реакция вследствие ее замены на фиброз – соединительную ткань. В стенке аорты этого не происходит и воспалительная реакция сохраняется. Вероятно, требуется

более длительный период времени для обратного развития ремоделирования сосудов вне зон РЧА, либо этот процесс уже мало обратим.

Также в результате анализа ИУ в различных частях ПА было визуально доказано, что РД в дистальной части ствола ПА является более эффективной по сравнению со стандартной методикой. А именно была выявлена взаимосвязь между снижением среднесуточного САД с ИУ стенки дистальной части ствола ПА, данные подтверждены для обеих ПА.

Таким образом, в данной работе были получены взаимосвязанные данные о значимой роли МРТ с ПМКУ в оценке состояния органов-мишеней при РАГ, в определении факторов, влияющих на эффективность лечения РАГ, а именно объемы почек и их мозгового вещества. Доказана необходимость в изменении техники процедуры РД для выраженного снижения АД и улучшения качества жизни пациентов. Требуется дальнейшего изучения роль коркового вещества в оказываемом влиянии на снижение АД. Поскольку есть противоречивые данные о роли почечных кист в возникновении АД и их влиянии на эффективность лечения, данный вопрос также необходимо исследовать с различных сторон.

На основании всего выше изложенного можно сделать вывод о том, что МРТ почек, НП, аорты и ПА с ПМКУ при РАГ является высокоинформативным методом, как первичной диагностики, так и проспективного наблюдения за эффективностью лечения. В связи с этим, необходимо максимально широкое и вероятно – обязательное включение МР-исследования почек, НП и ПА с контрастным усилением в план обследования пациентов с ССЗ и в частности – пациентов с РАГ, направляемых для лечения методом симпатической РД.

Выводы

1. К МР-томографическим предикторам эффективности симпатической ренальной денервации относятся:
 - Объем правой почки более 137,5 см³
 - Объем мозгового вещества правой почки более 86 см³
 - Одностороннее кистозное поражение, объем кисты менее 1 см³
2. МР-визуализация почечных артерий доказала лучшую эффективность симпатической ренальной денервации в дистальной части ствола почечных артерий и их сегментарных ветвях по сравнению с проксимальным вариантом
3. Развитие фиброза в месте радиочастотного воздействия, объективно определяемое средствами магнитно-резонансной томографии сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением, определяет последующий продолжительный гипотензивный эффект
4. В стенке аорты вне зоны радиочастотной аблации сохраняется воспалительный компонент, как патофизиологическое звено длительно текущей артериальной гипертензии, которое не устраняется после симпатической ренальной денервации и снижения АД

Практические рекомендации

1. Магнитно-резонансную томографию с парамагнитным контрастным усилением следует проводить пациентам с резистентной артериальной гипертонией для выявления предикторов эффективности лечения. К таким предикторам следует относить объем правой почки более $137,5 \text{ см}^3$, объем мозгового вещества правой почки более 86 см^3 , отсутствие кистозных изменений в почках.
2. У пациентов с резистентной артериальной гипертонией, как в диагностическом, так и прогностическом аспектах следует использовать расчет объема надпочечников по оригинальной предложенной формуле по данным магнитно-резонансной томографии, как информативный показатель его размеров.
3. Для оценки состояния сосудистой стенки аорты и почечных артерий рекомендуется выполнять магнитно-резонансную томографию с парамагнитным контрастным усилением с расчетом для них индекса усиления МР-сигнала. В качестве показателя эффективно выполненной симпатической ренальной денервации следует считать динамическое снижение значения ИУ стенки почечных артерий в их дистальных частях.
4. Перед проведением симпатической ренальной денервации при резистентной артериальной гипертонии необходимо выполнять и количественно оценивать магнитно-резонансную томографию почек на предмет наличия, распространенности и объемно-анатомической выраженности почечных кист.

Список сокращений

3D – трехмерная реконструкция

^{99m}Tc -DTPA – меченный технецием CaNa_3 -диэтиленetriаминопентоацетат

ASL MRI – Arterial spin-echo (последовательность артериальная спин-эхо)

AUC – Area under the ROC-curve (площадь под ROC-кривой)

BOLD – blood-oxygen level depend (контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом)

FOV – размеры окна изображения

Fsat – режим подавления сигнала от жировой ткани

Gd – гадолиний

Gd-DTPA - гадопентетат димеглюмина

pO₂ – парциальное давление кислорода

ROC– Receiver operating characteristic

TR – Repetition time (время повторения)

TE – Echo time (время эхо)

USPIO – сверхмалые частицы оксида железа

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АТ-1 – рецепторы к ангиотензину-1

Б/х крови – биохимический анализ крови

ВИ – взвешенные изображения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВИ (DWI) – диффузионно-взвешенное изображение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИУ – индекс усиления

КИН – контраст-индуцированная нефропатия

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МАУ – микроальбуминурия

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ (MRI) – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НП – надпочечники

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОЖ – образ жизни

ПА – почечные артерии

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПМКУ – парамагнитное контрастное усиление

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАГ – резистентная артериальная гипертония

РД – ренальная денервация

РЧА – радиочастотная абляция

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНС – симпатическая нервная система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХП – хронический пиелонефрит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЭКС – электрокардиостимулятор

Список литературы

1. Алябьева, С.Ю. Морфофункциональные изменения надпочечников при артериальной гипертонии / С.Ю. Алябьева, Ю.М. Падеров, Ю.В. Роговская, Ф.В. Алябьев, Ф.Ф. Тетенев, М.В. Балахонова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Том 26. – №1(2). – С. 13-16.
2. Аляев, Ю.Г. Магнитно-резонансная томография в урологии / Ю.Г. Аляев, В.Е. Синицын, Н.А. Григорьев // Научно-практическое издание. – М.: Практическая медицина, 2005. – С. 79-88.
3. Анатомия человека / под редакцией Привеса М.Г. - М.: Медицина, 1985. – 672 с.
4. Араблинский, А.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников / А.В. Араблинский, Ю.В. Сидорова // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 8-9.
5. Арутюнов, Г.П. Эпидемиология артериальной гипертензии: ее взаимосвязь с поражением почек и феноменом соль-чувствительности / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2. – С. 67-72.
6. Баев, А.Е. Способ лечения резистентной артериальной гипертонии методом рентгенэндоваскулярной денервации сегментарных ветвей почечных артерий: дис. ... д-ра мед. наук : код 14.01.13, 14.01.05 / А.Е. Баев. – Томск, 2017. – 70 с.
7. Беленков, Ю.Н. Характеристика основной группы препаратов для лечения ХСН / Библиотека Consillium medicum. – 2001 [Электронный ресурс] URL: http://old.consilium-medicum.com/media/book/01_01/62_3.shtml (дата обращения 28.03.2018).
8. Беличенко, О.И. Клиническое использование магнитно-резонансной томографии надпочечников и гипофиза у пациентов с болезнью Аддисона и

- артериальной гипотонией / О.И. Беличенко, А.В. Воронцов, В.П., Владимирова, Е.В. Аверкиева // Терапевт. – 2013. – № 6. – С. 88.
9. Беличенко, О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в оценке состояния почек и надпочечников у лиц с артериальной гипертонией, активно занимающихся физической культурой и спортом / О.И. Беличенко, А.В. Смоленский, А.В. Воронцов, Е.В. Аверкиева, В.П. Владимирова, А.В. Михайлова, А.В. Тарасов // Терапевт. – 2014. – № 11. – С. 73.
 10. Беличенко, О.И. Магнитно-резонансное исследование у больных с аденокарциномой надпочечников и артериальной гипертонией / О.И. Беличенко, А.В. Воронцов, Е.В. Аверкиева, В.П. Владимирова, А. Смоленский, А. Михайлова // Терапевт. – 2012. – №1. – С.46-50.
 11. Ватутин, Н.Т. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Том 32. – № 4. – С. 23-27.
 12. Волошина, И. Ангиотензин-ренин-альдостероновая система: схема, функции и ее роль, 2017 [Электронный ресурс] URL: <http://fb.ru/article/339563/angiotenzin-renin-aldosteronovaya-sistema-shema-funktsii-i-ee-rol>. (дата обращения 07.02.2018).
 13. Всемирный день борьбы с артериальной гипертонией 9 мая 2015 года. Обзорная статья // Служба медицинской профилактики московской области. – 2015. [Электронный ресурс] URL: <http://mpmo.ru/archives/8462> (дата обращения 11.01.2018).
 14. Гапон, Л.И. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией в рамках годового проспективного наблюдения / Л.И. Гапон, Е.В. Микова, Н.Ю. Савельева, Г.В. Колунин, А.Ю. Жержова // Системные гипертензии. – 2017. – 2. – С. 41-44.

15. Гераскина, Л.А. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Л.А. Гераскина, Л.В. Фоякин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2009. – Том 3. – № 2. – С. 4-8.
16. Григин, В.А. Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии в выборе кандидатов для радиочастотной денервации почечных артерий / В. А. Григин, О. В. Стукалова, А. С. Коробкин, Е. Ю. Страздён, Н. М. Данилов, Ю. Г. Матчин, И. Е. Чазова // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2015. – № 4. – С. 30-39.
17. Гуревич, М.А. Резистентная артериальная гипертензия. Вопросы диагностики и патогенетической терапии / М.А. Гуревич // *Медицинский алфавит*. – 2016. – Том 1. – № 10. – С. 18-20.
18. Дедов, И.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников / Монография. Дедов И.И., Беленков Ю.Н., Беличенко О.И., Мельниченко Г.А. – Изд. М.: Медицина, 1997. – 160 с.
19. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с: ил.
20. Денека, И.Э. Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска / И.Э. Денека, А.А. Светанкова, А.В. Родионов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – 12(4). – С. 459-464.
21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации / *Кардиол. вестн.* – 2015. – № 1. – С. 3–31.
22. Евсиков, Е.М. Изменения функции и структуры почек у больных первичной злокачественной артериальной гипертензией / Е.М. Евсиков, Н.В. Теплова, Р.А. Шарипов, А.В. Харченко // *Лечебное дело*. – 2013. – 2. – С. 50-61.
23. Ерназаров, А.А. Оценка эффективности радиочастотной денервации почечной артерии при резистентной артериальной гипертензии по полугодовому результату / А.А. Ерназаров, А.А. Ерназарова, Н.Н.

- Алиханова // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 54–55. – С. 75-80.
24. Игамбердиева, Р.Ш. Состояние эндотелия сонных артерий при артериальной гипертонии / Р.Ш. Игамбердиева, Г.А. Каримджанова, Б.М. Мирзаева // Молодой ученый. – 2017. – №45(179). – С. 77-84.
25. Ищенко, Б.И. Рентгенологическое исследование органов мочевой системы: Пособие для врачей / Б.И. Ищенко // СПб.: «ЭЛБИ-СПб.», 2004. – 80 с.
26. Калашникова, М.Ф. Обследование пациентов с инциденталомой надпочечника / М.Ф. Калашникова, А.В. Устюгова // Клиницист. – 2008. – №4. – С. 35-40.
27. Кармазановский, Г. Г. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии после мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением / Г.Г. Кармазановский, А.Ш. Ревитшвили // Медицинская визуализация. – 2017. – №1. – Т. 21. – С. 103-115.
28. Квятковский, Е.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е.А. Квятковский, Т.А. Квятковская // Днепрпетровск: новая идеология, 2005. – 318 с.: с ил.
29. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под редакцией Митькова В.В. – в 5-и т. – М.: ВИДАР, 1996. – Т1. – 321 с.
30. Костюкевич, О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? / О.И. Костюкевич // РМЖ. – 2010. – Том 18. – №22. – С. 1332-1337.
31. Кузьмин, О.Б. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почки при первичной артериальной гипертонии / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева // Нефрология. – 2004. – Том 8. – №1. – С. 29-35.
32. Куценко, А.И. Почечная гемодинамика, ренин-ангиотензиновая система и простагландины при злокачественном и стабильном течении артериальной

- гипертонии / А.И. Куценко, В.М. Шпилькин, П.П. Бояджан, Ю.В. Левицкая // Кардиология. – 1980. – 4. – Р. 41-46.
- 33.Летягин, А.Ю. Магнитно-резонансная томография: возможности современной визуализационной технологии в клинической диагностике / А.Ю. Летягин, А.А. Тулупов, А.А. Савелов, А.М. Коростышевская // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2004. – Т.2. – 3. – С. 63-86.
- 34.Лукьяненко, П.И. Магнитно-резонансная томография надпочечников у больных артериальной гипертонией при проспективном наблюдении. Грани нормы и патологии / П.И. Лукьяненко // Методическое пособие.– Томск: Издательство «Ветер», 2016. – 192 с.
- 35.Лукьяненко, П.И. Современные подходы в обследовании надпочечников методом магнитно-резонансной томографии у больных артериальной гипертонией / П.И. Лукьяненко //International journal of applied and fundamental research. – 2016. – №12. – С.1424-1432.
- 36.Люсов, В.А. Кризовое течение первичной артериальной гипертензии. Роль почечных нарушений / В.А. Люсов, Е.М. Евсиков, Ю.М. Машукова, Р.А. Шарипов // Российский кардиологический журнал.– 2007. – №4(66). – С. 13-24.
- 37.Люсов, В.А. Этиология и факторы развития тяжелой и злокачественной гипертонии / В.А. Люсов // Российский кардиологический журнал.–2009.– №4(78).– С. 6-16.
- 38.Макаренко, Е.С. Ультрасонографическое исследование кровотока в почечных артериях у больных артериальной гипертензией / Е.С. Макаренко, В.И. Домбровский, Н.Ю. Неласов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – №1. – С. 34-37.
- 39.Максимова, А.С. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением как метод визуализации атеросклеротического поражения стенки аорты / А.С. Максимова, В.Е. Бабокин, И.Л. Буховец, Е.Э Бобрикова, Ю.В.

- Роговская, П.И. Лукьяненко, В.Ю. Усов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №3. – С. 103-107.
- 40.Максимова, А.С. МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аортальной стенки при парамагнитном контрастировании / А.С. Максимова, В.Е. Бабокин, И.Л. Буховец, Е.Э. Бобрикова, Ю.В. Роговская, П.И. Лукьяненко, В.Ю. Усов // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 13-19.
- 41.Малышкин, Д.А. Эндоваскулярное лечение резистентной АГ / Д.А. Малышкин, Т.А. Кочкина, С.Е. Евтягин // Кардиологический вестник. – 2015. – №4. – С. 28-31.
- 42.Мамчур, С.Е. Отбор больных резистентной артериальной гипертензией для выполнения ренальной денервации / С.Е. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, Хоменко Е.А., Романова М.П., Мамчур И.Н., Тришкина Н.Н. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – № 4. – С. 80-88.
- 43.Мочула, О.В. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в проспективной оценке субэндокардиального повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертонией, леченных методом радиочастотной аблации почечных артерий / О.В. Мочула, Е.С. Ситкова, В.Ф. Мордовин, А.А. Богунецкий, П.И. Лукьяненко, В.Ю. Усов // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Том 29. – №3. – С. 62-67.
- 44.Мочула, О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с парамагнитным контрастным усилением в оценке механизмов формирования наджелудочковых аритмий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией / О.В. Мочула, С.В. Попов, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, Т.А. Шелковникова, И.В. Зюбанова, П.И. Лукьяненко, В.Ю. Усов // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т.31. – №4. – С. 35-41.
- 45.Мусаев, А.А. Эпидемиология и современное представление патофизиологии резистентной артериальной гипертензии / А.А. Мусаев //

- Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 193-196.
46. Мухин, Н.А. Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек (ренопаренхиматозные артериальные гипертонии) / Н.А. Мухин, В.В. Фомин // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. – Р. 117-134.
 47. Назарова, О.А. Поражение сосудов при артериальной гипертензии / О.А. Назарова, А.В. Назарова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т17. – №2. – С. 60-65.
 48. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под редакцией Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. – В 2-х т. – Томск: STT, 2010. – Т2. – 418 с.
 49. Пат. 2563449 Российская Федерация, МПК А61В 5/02. Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий / Т.М. Рипп, С.А. Афанасьев, В.Ф. Мордовин и др. – № 2014151548/14; заявл. 18.12.2014; опубл. 20.09.2015, Бюл. № 26. – 8 с.
 50. Пат. 2578461 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ оценки эффективности процедуры радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией / С.А. Афанасьев, Т.М. Рипп, Т.Ю. Реброва и др. – № 2015103286/15; заявл. 02.02.2015; опубл. 27.03.2016, Бюл. № 9. – 5 с.
 51. Пекарский, С.Е. Интервенционное лечение артериальной гипертонии: эффективная оптимизация метода ренальной денервации. Монография / С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, С.В. Попов. Томск. Издательство ООО Компания «Милон», 2017. – С. 222.
 52. Пекарский, С.Е. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование безопасности и эффективности / С.Е. Пекарский, В.Ф.

- Мордовин, В.И. Варваренко, С.И. Винтизенко, А.Л. Крылов, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, С.В. Попов // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т.18 (№5). – С. 429–434.
53. Пекарский, С.Е. Эндоваскулярная денервация сегментарных ветвей почечной артерии для лечения резистентной АГ – рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности в сравнении с существующим методом симпатической денервации почек / С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова // Тезисы XII всероссийского конгресса «Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы». – 2016. – С.62-63.
54. Петров, Е. С. Морфологические изменения в стенке почечных артерий при радиочастотной денервации почек / Е. С. Петров, А. Н. Волобуев, В. И. Маркова, З. С. Зямилова, М. С. Хохлунов // Морфологические ведомости. – 2011. – № 3. – С. 73-76.
55. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии // Journal of Hypertension. – 2013. – 31(7). – С. 1281-1357.
56. Ренин ангиотензин альдостероновая система, 2017. [Электронный ресурс] URL: http://tissu-nn.ru/post_6431/ (дата обращения 28.03.2018).
57. Рипп, Т.М. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервации почек / Т.М. Рипп, Т.Ю. Реброва, В.Ф. Мордовин, С.А. Афанасьев, С.Е. Пекарский, Г.В. Семке, А.Ю. Фальковская, В.А. Личикаки, Е.В. Цымбалюк // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88. – №8. – С. 14-18.
58. Рипп, Т.М. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.Р. Рябова, М.В. Злобина, А.Л. Крылов, В.А. Личикаки, С.В. Попов, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 2. – Том 19. – С. 139-147.

- 59.Руммени, Э.Й. Магнитно-резонансная томография тела / Э.Й. Руммени, П. Раймер, В. Найндель; пер. с англ. под общ. ред. док. мед. наук, проф. Кармазановского Г.Г. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 848 с. : ил.
- 60.Рюмшина, Н.И. Возможности магнитно-резонансной томографии почек и надпочечников у пациентов с резистентной артериальной гипертонией в прогнозировании эффективности ренальной денервации / Н.И. Рюмшина, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов, А.Ю. Фальковская, А.Е. Баев // Тезисы XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике» г. Кемерово.– 2015.– 20 с.
- 61.Рюмшина, Н.И. Использование антропометрической оценки почек и надпочечников методами МР-томографии для прогнозирования эффективности ренальной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно резистентной артериальной гипертонией / Н.И. Рюмшина, П.И. Лукьяненко, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов // Медицинская визуализация.– 2017.– Том 21.– №4.– С. 58-64.
- 62.Рюмшина, Н.И. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в оценке местного воздействия ренальной денервации на стенку почечных артерий / Н. И. Рюмшина, И. В. Зюбанова, А. Е. Баев, В. Ф. Мордовин, П. И. Лукьяненко, Е. А. Вусик, В. Ю. Усов // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – №3(6). – С. 83-89.
- 63.Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317 // Центр СМИ всемирной организации здравоохранения. – 2015 [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения 23.01.2018 г.).
- 64.Серегин, А.В. Дифференциальная диагностика жидкостных заболеваний почек (обзор литературы) / А.В. Серегин, В.В. Борзцовская // Онкоурология. – 2012. – Т8(1). – С. 102-108.
- 65.Синицын, В.Е. Редкий случай некоронарогенного ишемического поражения миокарда при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) / В.Е. Синицын,

- Е.А. Мершина, Е.С. Першина, О.В. Благова // Поликлиника. – 2014. – №3-1. – С. 16.18.
- 66.Синькова, Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии / Г.М. Синькова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – №8. – С. 5-9.
- 67.Сулимов, В.А. Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения / В.А. Сулимов, А.В. Родионов, А.А. Светанкова // Артериальная гипертензия. – 2015; – 21(5). – С. 468–476.
- 68.Сулимов, В.А. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии / В.А. Сулимов, А.В. Родионов, А.А. Светанкова, И.Э. Денека // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – 9(3). – С. 274-279.
- 69.Тареева, И.Е. Гипертонический синдром при заболеваниях почек / И.Е. Тареева, И.М. Кутырина // Клин.медицина. – 1985. – 4. – Р. 6-12.
- 70.Усов, В.Ю. Комплексная мр-ангиографическая и мр-томографическая диагностика атеросклеротических поражений сонных артерий с парамагнитным контрастированием у больных с распространенным атеросклерозом / В.Ю. Усов, М.Л. Беянин, Е.Э. Бобрикова, А.С. Максимова, Н.Л. Шимановский, О.Ю. Бородин, Т.В. Соколова, М.П. Плотников, В.М. Шипулин // Медицинская визуализация. – 2015. – №6. – С. 16-24.
- 71.Усов, В.Ю. Магнитно-резонансная томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке тяжести ее атеросклеротического поражения и прогнозировании окклюзионно-тромботических артериальных осложнений / В.Ю. Усов, О.И. Беличенко, А.С. Максимова, А.В. Свищенко, Е.Э. Бобрикова, П.И. Лукьяненко, Б.Н. Козлов, И.А. Трубачева // Терапевт. – 2017. – №9. – С. 55-62.
- 72.Усов, В.Ю. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным мрт сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением / В.Ю. Усов, Е.Э. Бобрикова, А.С. Максимова, М.С. Ребенкова, Ю.В.

- Роговская, М.Л. Белянин, М.П. Плотников, М.С. Кузнецов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2016. – Т. 31. – № 3. – С. 39-43.
73. Усов, В.Ю. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным мр-томографического исследования с контрастным усилением / В.Ю. Усов, О.В. Мочула, Н.И. Рюмина, А.С. Максимова, А.Ю. Фальковская, М. Лучич, П.И. Лукьяненко, О.И. Беличенко // Терапевт. – 2018. – №1–2(132-133). – С. 17-27.
74. Фаррахова, С.М. Функциональное состояние периферических артерий при артериальной гипертензии в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / С.М. Фаррахова, Г.М. Сахаутдинова // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т.13. – № 4(72). – С. 47-49.
75. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) / И.Е. Чазова, Л.Г. Рогатова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5–26.
76. Чернышов, В.Н. Опухоли надпочечников и артериальная гипертензия – проблема социальной значимости / В.Н. Чернышов, А.М. Аюпов, Г.М. Михеев // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – №24. – С.72-74.
77. Чихладзе, Н.М. Артериальная гипертензия и почки / Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2015. – 10. – С. 8-12.
78. Чихладзе, Н.М. Минералокортикоидная артериальная гипертензия: функциональные и структурные особенности сердца, надпочечников и почек (Результаты 12-летнего динамического наблюдения) : автореф....док.мед.наук : 14.00.06, 14.00.03 / Новелла Михайловна Чихладзе. – Москва, 1996. – 56 с.
79. Чичкова, Т.Е. Ренальная денервация: обзор / Т.Е. Чичкова, С.Е. Мамчур // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5. – № 4. – С. 101-109.

- 80.Шейман, Д.А. Патофизиология почки / Д.А. Шейман, под ред. Ю.В. Наточина. Пер. с англ. – М.: Восточная книжная компания, 1997. – 224 с., ил.
- 81.Шимановский, Н.Л. Контрастные средства / Шимановский Н.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 464 с.: ил.
- 82.Шимановский, Н.Л. 3D-магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением: преимущества применения одномолярного гадолиний-содержащего контрастного средства / Н.Л. Шимановский //Медицинский алфавит. – 2010. – Т.2. – №19. – С. 28-31.
- 83.AbuRahma, A.F. Renal imaging: duplexultrasound, computed tomography angiography, magneticresonance angiography, and angiography / A.F. AbuRahma, M. Yacoub // Seminars in vascular surgery. – 2013. – 26. – P. 134–143.
- 84.Attenberger, U.I. Assessment of the kidneys: magnetic resonance angiography, perfusion and diffusion / U.I. Attenberger, J.N. Morelli, S.O. Schoenberg, H.J. Michaely // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2011. – 13. – P. 70.
- 85.Barkis, G.L. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension. The SYMPPLICITY HTN-3 trial / G.L. Bakris, R.R. Townsend, J.M. Flack, S.A. Cohen, R. D’Agostino, D.E. Kandzari, B.T. Katzen, M.B. Leon, L. Mauri, M. Negoita, W.W. O’Neill, S. Oparil, K. Rocha-Singh, D.L. Bhatt // Journal of the american college of cardiology. – 2015. – vol. 65. – №13. – P. 1314-1321.
- 86.Böhm, M. First report of the global SYMPPLICITY registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension / M. Böhm, F. Mahfoud, Ch. Ukena, U.C. Hoppe, K. Narkiewicz, M. Negoita, L. Ruilope, M.P. Schlaich, R.E. Schmieder, R. Whitbourn, B. Williams, U. Zeymer, A. Zirlik, G. Mancia // Hypertension. – 2015. – 65. – P. 766-774.
- 87.Bosniak, M.A. The current radiological approach to renal cysts / M.A. Bosniak // Radiology. – 1986. – 158. – P. 1-10.

- 88.Brandt, M.C. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension / M.C. Brandt, F. Mahfoud, S. Reda // J Am Coll Cardiol. – 2012. – 59(10). – P. 901–909.
- 89.Burchell, A.E. Comprehensive first-line magnetic resonance imaging in hypertension: experience from a single-center tertiary referral clinic / A.E. Burchell, J. Rodrigues, M. Charalambos, L. Ratcliffe, E.C. Hart, J. Paton, A. Baumbach, N.E. Manghat, A.K. Nightingale // The Journal of Clinical Hypertension. – 2017. – Vol.19. – №1. – P. 13-22.
- 90.Caglioti, A. Prevalence of symptoms in patients with simple renal cysts / A. Caglioti, C. Esposito, G. Fuiano, C. Buzio, M. Postorino, T. Rampino, G. Conte, A. Dal Canton // BMJ. – 1993. – Vol.306. – P. 430-431.
- 91.Carbone, S.F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study / S.F. Carbone, E. Gaggioli, V. Ricci, F. Mazzei, M.A. Mazzei, L. Volterrani // Radiol med. – 2007. – 112. – P. 1201–1210.
- 92.Choi, J.D. Clinical characteristics and long-term observation of simple renal cysts in a healthy Korean population / J.D. Choi // International Urology and Nephrology. – 2016. – Vol.48. – Issue 3.–P. 319–324.
- 93.Choyke, P.L. Functional magnetic resonance imaging of the kidney using macromolecular contrast agents / P.L. Choyke, H. Kobayashi // Abdom Imaging. – 2006. – 31. – P. 224–231.
- 94.Duprez, D.L. Influence of the arterial blood pressure and nonhaemodynamic factors on regional arterial wall properties in moderate essential hypertension / D.L. Duprez // J. Hum. Hypertension. – 1996. – №10. – P. 251–256.
- 95.Esler, M. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial / M.D. Esler, H. Krum, M. Schlaich, R.E. Schmieder, M. Böhm, P.A. Sobotka // Circulation. – 2012. – 126. – P. 2976-2982.

96. Esler, M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial / M.D. Esler // *Lancet*. – 2010. – 376. – P. 1903–1909.
97. Esler, M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management / M. Esler // *J Appl Physiol*. – 2010. – 108. – P. 227–237.
98. Farrell, J.I. Hypertension caused by unilateral renal compression / J.I. Farrell, R.H. Young, E. Ill // *JAMA*. – 1942. – Vol.118. – 711 p.
99. Gibbons, G. H. The emerging concept of vascular remodeling / G.H. Gibbons, V.J. Dzau // *New Engl. J. Med*. – 1994. – №20. – P. 1431–1438.
100. Gillis, K.A. Inter-study reproducibility of arterial spin labelling magnetic resonance imaging for measurement of renal perfusion in healthy volunteers at 3 Tesla / K.A Gillis, Ch. McComb, J.E Foster, A. Taylor, R.K Patel, S. Morris, A.G Jardine, M.P. Schneider, G.H Roditi, Ch. Delles, P.B Mark // *BMC Nephrology*. – 2014. – 15. – 23 p.
101. Gosse, Ph. Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation the DENERHTN study (renal denervation for hypertension) / Ph. Gosse, A. Cremer, H. Pereira, G. Bobrie, G. Chatellier, B. Chamontin, P. Courand, P. Delsart, Th. Denolle, C. Dourmap, E. Ferrari, X. Girerd, J.M. Halimi, D. Herpin, P. Lantelme, M. Monge, C. Mounier-Vehier, J.J. Mourad, O. Ormezzano, J. Ribstein, P. Rossignol, M. Sapoval, B. Vaïsse, F. Zannad, M. Azizi // *Hypertension*. – 2017. – 69. – P. 494-500.
102. Hameed, M.A. Renal denervation / M.A Hameed, I. Dasgupta // *Adv. Exp. Med Biol – Advances in Internal Medicine*. – 2017. – 956. – P. 261-277.
103. Hammon, M. Reproducibility of kidney perfusion measurements with arterial spin labeling at 1.5 tesla mri combined with semiautomatic segmentation for differential cortical and medullary assessment / M. Hammon, R. Janka, Ch.

- Siegl, H. Seuss, R. Grosso, P. Martirosian, R. E. Schmieder, M. Uder, I. Kistner // *Medicine*. – 2016. – Vol.95. – №11. – e3083.
104. Handa, S.P. The relationship of plasma norepinephrine levels and aortic distensibility in elderly with isolate systolic hypertension / S.P. Handa, J. Wong, H.K. Wolf // *Am. J. Hypertens.* – 1995. – №8. – P. 422–425.
 105. Handler, J. Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension / J. Handler // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – 9(10). – P. 802-806.
 106. Hypertension in kidney disease (Development in nephrology) / Eds. J.S. Cheigh, K.H. Stenzel, A.L. Rubin. – NewYork.: Nijhoff., 1986. – 311 p.
 107. Johnston, R.J. Hypertension: a microvascular and tubulointerstitial disease / R.J Johnston, B. Rodriguez-Iturbe, G.F. Schreiner, J. Herrera-Acasba // *J Hypertens.* – 2002. – Suppl 3. – S1–S7. – P. 22.
 108. Kandzari, D.E. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial / D.E. Kandzari, D.L. Bhatt, P.A. Sobotka, W.W. O'Neill, M. Esler, J.M. Flack, B.T. Katzen, M.B. Leon, J.M Massaro, M. Negoita, S. Oparil, K. Rocha-Singh, C. Straley, R.R. Townsend, G. Bakris // *Clin Cardiol.* – 2012. – 35(9). – P. 528-535.
 109. Kent, A.L. Are renal volumes measured by magnetic resonance imaging and three-dimensional ultrasound in the term neonate comparable? / A.L. Kent, R. Jyoti, C. Robertson, L. Gonsalves, S. Meskell, B. Shadbolt, M.C. Falk // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – 25. – P. 913–918.
 110. Kim, S.M. Relationship of simple renal cysts to hypertension / S.M. Kim, T.H. Chung, M.S. Oh, S.G. Kwon, S.J. Bae // *Korean J Fam Med.* – 2014. – 35(5). – P. 237.
 111. Kline, T.L. Semiautomated segmentation of polycystic kidneys in T2-weighted MR images / T.L. Kline, M.E. Edwards, P. Korfiatis, Z. Akkus, V.E. Torres, B.J. Erickson // *AJR.* – 2016. – 207. – P. 605–613.
 112. Krum, H. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study / H. Krum,

- M. Schlaich, R. Whitbourn, P. A Sobotka, J. Sadowski, K. Bartus, B. Kapelak, A. Walton, H. Sievert, S. Thambar, W.T Abraham, M. Esler // *Lancet*. – 2009. – № 373. – P. 1275–1281.
113. Krum, H. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension / H. Krum, M. Schlaich, P. Sobotka, I. Scheffers, A.A Kroon, P.W de Leeuw // *European Heart Journal*. – 2011. – P. 1-8.
 114. Krum, H. Renal sympathetic nerve ablation for treatment-resistant hypertension / H. Krum, M. Schlaich, P. Sobotka // *Br J Clin Pharmacol*. – 2012. – 76. – 4. – P. 495–503.
 115. Laurent, S. Повреждение крупных артерий при гипертензии / Laurent S., H. Beaussier, C. Collin, P. Boutouyrie // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 2. – С. 115-125.
 116. Li, L.P. BOLD MRI of the kidneys / Lu-Ping Li, S. Halter, P.V. Prasad // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. – 2008. – 16(4). – P. 613–633.
 117. Lobo, M.D. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension / M.D. Lobo, M.A. de Belder, T. Cleveland, D. Collier, I. Dasgupta, J. Deanfield, V. Kapil, Ch. Knight, M. Matson, J. Moss, J.F R Paton, N. Poulter, I. Simpson, B. Williams, M.J. Caulfield // *Heart*. – 2015. – 101. – P. 10–16.
 118. Magnetic resonance imaging : methods and biologic applications /edited by P.V. Prasad. – Totowa, USA: Humana press inc, 2006. – 446 p.
 119. Magnetic resonance imaging of the kidney / Edited by E. Quaia. – Springer–Verlag Berlin Heidelberg, 2011. – 897 p.
 120. Mahfoud, F. Catheter-based renal denervation is no simple matter. Lessons to be learned from our anatomy? / F. Mahfoud, Y. Elazer, R. Edelman, M. Böhm // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – 64(7). – P. 644-646.
 121. Mahfoud, F. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial / F. Mahfoud, D. Urban, D.

- Teller, D. Linz, Ph. Stawowy, J.-H. Hassel, P. Fries, S. Dreysse, E. Wellnhofer, G. Schneider, A. Buecker, Ch. Schneeweis, A. Doltra, M.P. Schlaich, M.D. Esler, E. Fleck, M. Bohm, S. Kelle // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol.35. – P. 2224-2231.
122. Morishita, R. Possible role of the vascular rennin-angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy / R. Morishita // *Hypertension*. – 1992. – 19, Suppl. II. – P. 62–67.
 123. Muglia, V.F. Bosniak classification for complex renal cysts: history and critical analysis / V.F. Muglia, A.C. Westphalen // *Radiol Bras*. – 2014. – 47(6). – P. 368–373.
 124. Newby, A. C. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia / A.C. Newby, A.B. Zaltsman // *J. Pathol*. – 2000. – 190. – P. 300–309.
 125. Oldham, J.B. Denervation of the kidney / J.B. Oldham // *Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England*. – 1950.–P. 222-245.
 126. Ott, Ch. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation / Ch. Ott, R. Janka, A. Schmid, S. Titze, T. Ditting, P.A. Sobotka, R. Veelken, M. Uder, R.E. Schmieder // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2013. – 8. – P. 1195–1201.
 127. Özveren, B. Simple renal cysts: prevalence, associated risk factors and follow-up in a health screening cohort / B. Özveren, E. Onganer, L.N. Türkeri // *Miscellaneous*. – 2016. – Vol.13. – №1. – P. 2569-2575.
 128. Pedersen, J.F. Simple renal cyst. Relations to age and arterial blood pressure / J.F. Pedersen, S.A. Emamian, M.B. Nielsen // *Br J Radiol*. – 1993. – 66. – 581 p.
 129. Persu, A. Renal denervation ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension / A. Persu, J. Renkin, L. Thijs, J. Staessen. // *Hypertension*. – 2012. – 60. – P. 596–606.
 130. Renal denervation for the treatment of hypertension refractory to medical treatment *Rev Esp Cardiol*. – 2013. – 66. – 734 p. [Электронный ресурс] URL: <https://www.grupocorpall.com/en/service-portfolio/other-techniques-in->

[cardiovascular-health/renal-denervation-for-the-treatment-of-hypertension](#) (Дата обращения 22.03.2018).

131. Sandmair, M. Semiautomatic segmentation of the kidney in magnetic resonance images using unimodal thresholding / M. Sandmair, M. Hammon, H. Seuss, R. Theis, M. Uder, R. Janka // BMC Res Notes. – 2016. – 9. – 489 p.
132. Sarzani, R. Growth factor expression in aorta of normotensive and hypertensive rats / R. Sarzani, P. Brecher, A.V. Chobanian // J. Clin. Invest. – 1987. – 83. – P. 1404–1408.
133. Schoenberg, S.O. Functional magnetic resonance imaging in renal artery stenosis / S.O. Schoenberg, J.R. Rieger, H.J. Michaely, H. Rupprecht, W. Samtleben, M.F. Reiser // Abdom Imaging. – 2006. – 31. – P. 200–212.
134. Semplicini, A. Regulation of glomerular filtration in essential hypertension: role of abnormal Na⁺ transport and atrial natriuretic peptide / A. Semplicini, G. Ceolotto, M. Sartori // J Nephrol. – 2002. – 15(5). – P. 489-496.
135. Sharma, K. Kidney volume measurement methods for clinical studies on autosomal dominant polycystic kidney disease / K. Sharma, A Caroli, L.V. Quach, K. Petzold, M. Bozzetto, A.L. Serra // PLoS ONE – 2017. – 12(5). – e0178488.
136. Shishehbor, M.H. Renal denervation: What happened, and why? / M.H. Shishehbor, T.A. Hammad // Cleveland clinic journal of medicine. – 2017. – 84(9). – P. 681-686.
137. Simons, J.L. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury / J.L. Simons, A.P. Provoost, S. Anderson // Kidney Int. – 1994. – 46(3). – P. 396-404.
138. Tellez, A. A perspective on the delivery of renal denervation therapy based on pre-clinical data / A. Tellez, K.N. Dillon, B. Hubbard, D.A. Brady, S.D. Rousselle // JACC: Basic to Translational Science. – 2016. – Vol.1. – Is.4. – P. 288-295.

139. Terada, N. Risk factors for renal cysts / N. Terada, Y. Arai, N. Kinukava, K. Yoshimura, A. Terai // *BJU international*, 2004.– Vol.93.– Is.9.– P. 1300–1302.
140. Tipirneni-Sajja, A. Measurement of glomerular filtration rate by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a subject-specific two-compartment model / A. Tipirneni-Sajja, R.B. Loeffler, N. Oesingmann, J. Bissler, R. Song, B. McCarville, D.P. Jones, M. Hudson, Sh.L. Spunt, C.M. Hillenbrand // *Physiol Rep.* – 2016. – 4(7). – e12755.
141. van Gastel, M.D.A. T1 vs. T2 weighted magnetic resonance imaging to assess total kidney volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease / M.D.A. van Gastel, A.L. Messchendorp, P. Kappert, M.A. Kaatee, M. de Jong, R.J. Renken, G.J. Horst, Sh.V. Mahesh, R.T. Gansevoort // *Abdom Radiol.* – 2017. [Электронный ресурс] URL: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1285-2> (дата обращения 07.11.2017).
142. Whelan, T.F. Guidelines on the management of renal cyst disease / T.F. Whelan // *Can Urol Assoc J.* – 2010. – 4(2). – P. 98-99.
143. Worthley, S. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial / S.G. Worthley, C.P. Tsioufis, M.I. Worthley, A. Sinhal, D.P. Chew, I.T. Meredith, Y. Malaiapan, V. Papademetriou // *European Heart Journal.* – 2013. – 34. – P. 2132–2140.
144. Xu, J.Z. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage / J.Z. Xu // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – 23 (11). – P. 751–757.
145. Zhang, J. L. New magnetic resonance imaging methods in nephrology / J.L. Zhang, G. Morrell, H. Rusinek, E.E. Sigmund, H. Chandarana, L.O. Lerman, P.V. Prasad, D. Niles, N. Artz, S. Fain, P. Vivier, A.K. Cheung, V.S. Lee // *Kidney International.* – 2014. – 85. – P. 768–778.