

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БАШТА Денис Игоревич

**МЕТОДИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ В
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА ЖИВОТНЫХ**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель-
доктор медицинских наук
Романов Александр Борисович

Новосибирск, 2023

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I	18
Современные методы лечения пациентов со злокачественной формой артериальной гипертензии (обзор литературы)	18
1.1 Современное состояние проблемы лечения артериальной гипертензии.....	18
1.2 Эпидемиология злокачественной формы артериальной гипертензии.....	24
1.3 Лечение резистентной формы артериальной гипертензии	25
1.3.1 История лечения резистентной формы артериальной гипертензии.....	25
1.3.2 Современные методы лечения резистентной формы артериальной гипертензии.....	27
1.3.3 Ренальная денервация как единственный метод лечения резистентной формы артериальной гипертензии.....	...27
1.3.4 Альтернативные сферы применения процедуры ренальной денервации.....	32
1.3.5 Осложнения, характерные для внутрисосудистой ренальной денервации.....	32
1.3.6 Лапароскопическая ренальная денервация.....	33
ГЛАВА II	36
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.1.1 Исследование №1.....	36
2.1.2 Исследование №2.....	38
2.2 Общая характеристика животных.....	40
2.3 Методика выполнения лапароскопической механической ренальной денервации	41

2.4 Методика выполнения лапароскопической ренальной денервации с использованием зажима-электрода.....	49
2.5 Методы оценки эффективности и безопасности лапароскопической ренальной денервации.....	54
2.6 Методы статистической обработки полученных данных.....	56
ГЛАВА III.....	57
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА №1.....	57
3.1 Анализ локального воспаления.....	57
3.2 Исследование №1.....	57
3.2.1 Анализ артериального давления в ответ на внутрисосудистую электрическую стимуляцию.....	57
3.2.2 Анализ ангиографии почечных артерий.....	65
3.2.3 Анализ уровня креатинина и мочевины.....	66
3.2.4 Анализ гистологического исследования срезов почечных артерий.....	69
3.2.4.1 Гистологическая характеристика контрольного материала (I экспериментальная группа).....	70
3.2.4.2 Гистологическая характеристика нервных волокон после механической лапароскопической ренальной денервации (II экспериментальная группа).....	73
3.2.5 Резюме.....	74
ГЛАВА IV.....	76
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА №2.....	76
4.1 Анализ артериального давления в ответ на внутрисосудистую электрическую стимуляцию.....	76
4.2 Анализ ангиографии почечных артерий.....	83
4.3 Анализ уровня креатинина и мочевины.....	85
4.4 Гистологическая характеристика изменённых нервных волокон после комбинированной лапароскопической ренальной денервации (III экспериментальная группа).....	88

4.5 Резюме.....	96
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
Первичная конечная точка.....	102
Вторичные конечные точки.....	103
Резюме.....	104
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	105
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВЭС – высокочастотная электрическая стимуляция

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛРД – лапароскопическая ренальная денервация

мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН – острая почечная недостаточность

РАГ - резистентная форма артериальной гипертензии

РДН – ренальная денервация

РЧА – радиочастотная абляция

САД - систолическое артериальное давление

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭОП – электронно-оптический преобразователь

АСС - Американское общество кардиологов

АНА - Американская ассоциация сердца

ESC - Европейское общество кардиологов

ESH – Европейское общество по лечению артериальной гипертензии

EuroPCR - Европейское общество врачей по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) как в Российской Федерации, так и во всех странах с развитой экономикой является наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией, приводящей к тяжелым осложнениям: мозговым инсультам, развитию почечной и сердечной недостаточности, прогрессированию атеросклероза и, в конечном счете, к преждевременной инвалидизации и смертности.

За 2020 год у взрослого населения Ставропольского края сохраняется высокий уровень заболеваемости артериальной гипертензией. С 2018 года регистрировался рост болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением с 88,4 до 100,1 случаев на 1000 населения. Однако в 2020 году отмечено снижение до 93,9 случая на 1000 населения (таблица 1) [12].

Таблица 1. Зарегистрировано заболеваний у взрослых на 1000 взрослого населения.

Классы болезней	2018		2019		2020	
	всего	впервые в жизни	всего	впервые в жизни	всего	впервые в жизни
Инфекционные и паразитарные болезни	38,9	25,3	39,5	26,4	35,3	22,4
Болезни эндокринной системы	59,0	7,2	68,7	10,7	60,4	8,6
из них сахарный диабет	31,7	2,6	33,4	3,0	30,6	2,7
Болезни нервной системы	69,5	11,9	76,9	14,3	68,7	14,5
Болезни глаза и его придаточного аппарата	65,4	19,3	65,6	20,4	60,4	19,5
Болезни уха и сосцевидного отростка	27,2	15,5	28,4	18,2	26,0	17,3
Болезни системы кровообращения	190,5	26,4	217,4	33,0	209,6	33,3
из них болезни, характеризующиеся	88,4	7,9	100,1	10,5	93,9	11,7

Классы болезней	2018		2019		2020	
	всего	впервые в жизни	всего	впервые в жизни	всего	впервые в жизни
повышенным кровяным давлением						
ишемические болезни сердца	41,2	8,0	52,8	11,2	50,7	10,5
острый инфаркт миокарда	1,4	1,4	1,7	1,7	1,7	1,7
цереброваскулярные болезни	35,5	7,5	40,1	7,4	36,8	6,2
Болезни органов дыхания	359,0	316,0	385,4	339,1	401,2	363,4
Болезни органов пищеварения	84,2	16,1	93,5	21,8	101,1	25,3
Болезни мочеполовой системы	98,5	34,4	98,6	38,2	96,8	38,0
Болезни кожи и подкожной клетчатки	51,0	27,9	55,5	35,7	52,8	33,1
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	102,9	13,6	122,7	17,1	116,5	16,3
Врожденные аномалии	9,5	1,5	10,9	2,5	11,2	3,3
Травмы и отравления	73,9	73,9	78,7	78,7	73,2	73,2
Всего	1332,8	612,8	1444,9	683,1	1432,0	709,0

В структуре временной нетрудоспособности в случаях среди заболеваний ведущее место занимали в 2020 г. болезни органов дыхания – 45,4%, костно-мышечной системы и соединительной ткани – 12,0 %, системы кровообращения – 8,3% (рисунок 1).

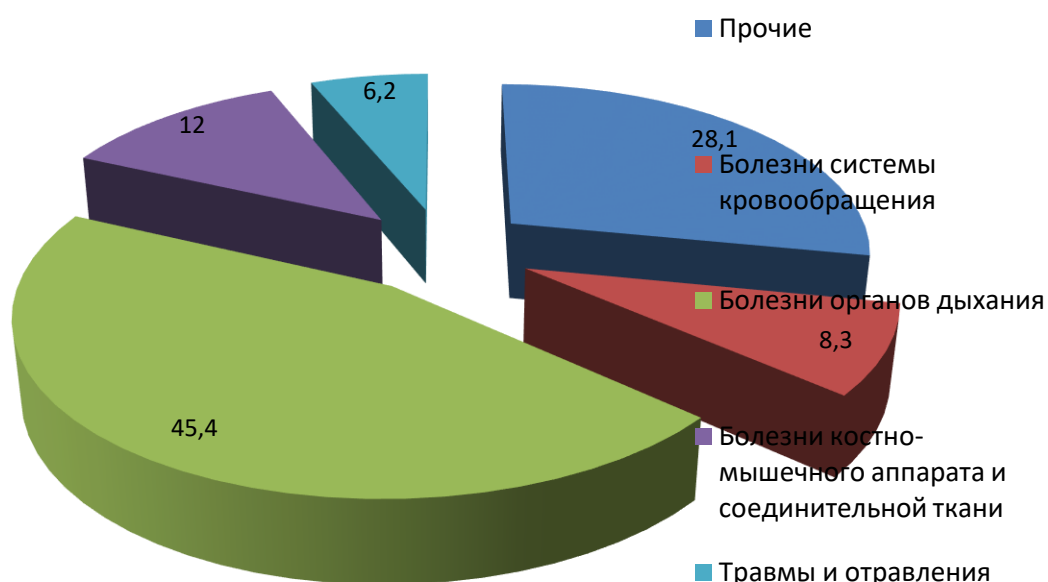


Рисунок 1. Структура случаев временной нетрудоспособности по заболеваниям, %.

Общая смертность населения края в 2020 году увеличилась по сравнению с 2019 годом на 15,6%. Данная тенденция наблюдается практически по всем основным нозологическим группам. Исключение составили болезни системы кровообращения, осложнения беременности и родов, врожденные аномалии и отдельные состояния перинатального периода (таблица 2).

Таблица 2. Структура смертности населения по причинам (на 100 тыс. населения).

Наименование причины смерти	2016	2017	2018	2019	2020	2020 / 2019, прирост(+)/убыль(-), %
Инфекционные и паразитарные болезни	8,1	8,3	8,0	8,3	8,7	+4,8
в т. ч.: туберкулез	4,8	4,3	3,6	3,5	2,9	-17,1
Новообразования	180,6	162,5	172,2	168,3	174,1	+3,4
Болезни эндокринной системы, обмена веществ	8,0	7,2	10,4	12,1	19,1	+57,9
в т. ч.: сахарный диабет	7,4	6,7	9,9	11,2	18,0	+60,7
Болезни крови и	1,0	0,6	1,1	0,8	0,9	+12,5

Наименование причины смерти	2016	2017	2018	2019	2020	2020 / 2019, прирост(+)/убыль(-), %
Болезни нервной системы	17,9	16,2	25,8	26,8	53,7	В 2 раза
в т. ч.: воспалительные	0,5	0,3	1,3	0,8	0,9	+12,5
Болезни системы	666,4	662,3	605,9	631,0	590,4	-6,4
в т. ч.: ревматизм	0,8	0,8	1,4	0,8	1,4	+75,0
гипертоническая болезнь	12,6	8,2	7,8	3,9	2,9	-25,6
ишемические болезни сердца	324,7	337,1	319,9	305,0	290,2	-4,9
цереброваскулярные болезни	214,9	229,2	206,0	199,9	180,7	-9,6
болезни кровеносных сосудов	39,2	29,6	37,0	44,1	43,6	-1,1
Болезни органов дыхания	27,7	26,0	27,0	25,4	65,5	В 2,6 раза
Болезни органов пищеварения	53,0	57,3	64,3	65,5	74,8	+14,2
в т. ч.: печени и желчного пузыря	29,7	30,8	36,2	44,0	42,2	-4,1
Болезни мочеполовых органов	5,4	8,3	9,3	10,3	12,7	+23,3
Осложнения беременности, родов	0,07	0,1	0,04	0,1	0,04	Меньше в 2,5 раза
Врожденные аномалии	0,9	2,4	1,4	1,7	1,6	-5,9
Отдельные состояния перинатального периода	7,4	5,6	4,9	3,4	2,7	-20,6
Внешние причины	73,1	67,6	70,1	64,4	64,8	+0,6
Всего	1168,1	1124,7	1124,7	1129,6	1305,3	+14,3

В структуре причин общей смертности населения в 2020 году, как и во все предыдущие годы, преобладают болезни системы кровообращения – 45,2%. Последующие места занимают новообразования – 13,3%, болезни органов пищеварения – 5,7%, органов дыхания - 5,0%, травмы и отравления – 5,0%, болезни нервной системы – 4,1% (рисунок 2) [12].

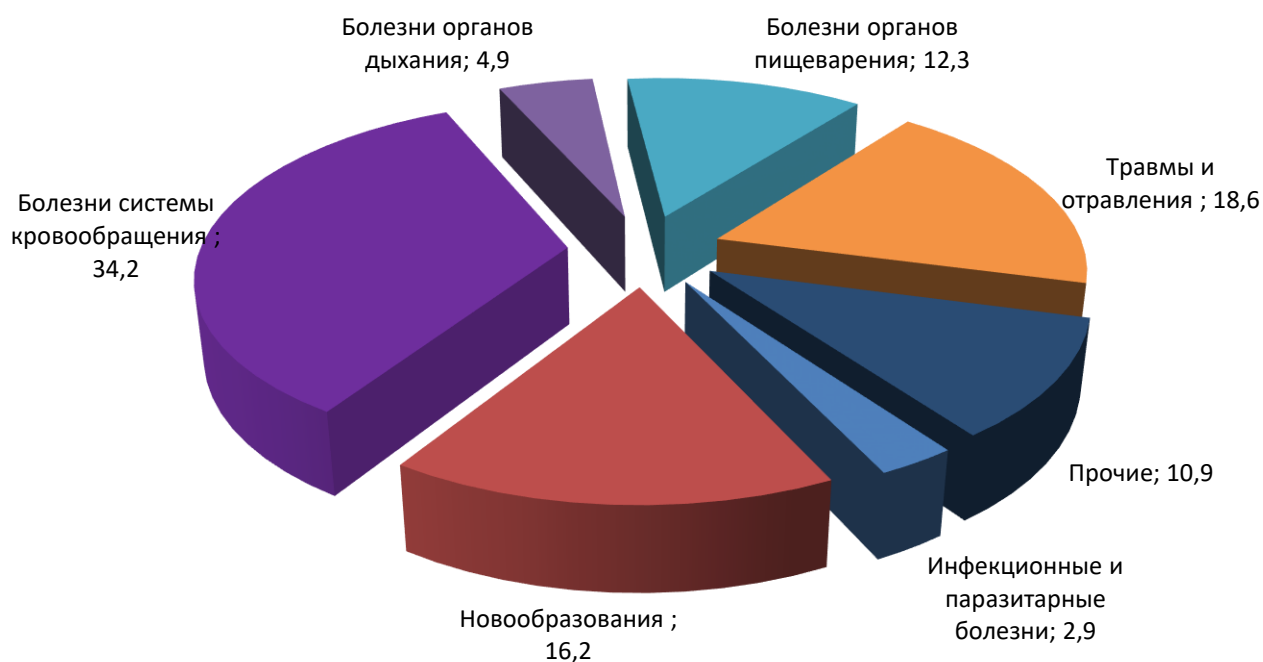


Рисунок 2. Структура смертности населения в трудоспособном возрасте (в %).

Среди причин первичной инвалидности в возрасте 18 лет и старше преобладают болезни системы кровообращения – 30,6 %, злокачественные новообразования – 32,6 %, психические расстройства – 7,2%, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – 5,8%, травмы и отравления – 4,0 % (рисунок 3) [12].



Рисунок 3. Структура причин первичной инвалидности в возрасте старше 18 лет, 2017 год.

В 2017 году в Ставропольском крае зарегистрировано 263255 пациентов, страдающих гипертонической болезнью [12].

Частота случаев резистентной гипертензии в популяции больных с АГ колеблется в пределах от 5 до 18 % [20, 39, 40, 69, 78]. Однако единого мнения об истинной ее распространенности нет. Так, в одном из исследований выявили резистентность к антигипертензивной терапии только у 2,9 % больных [22]. В то же время последние данные свидетельствуют о более высокой распространенности резистентной гипертензии.

В исследовании ALLHAT [23] из 14722 больных в возрасте старше 55 лет с артериальной гипертензией по истечении года наблюдения у 47% была выявлена резистентность к проводимой антигипертензивной терапии. Подобные результаты получены и в исследовании SYST-EUR [76] - у 43% пациентов также была зарегистрирована недостаточная эффективность проводимой терапии.

Специалисты мирового кардиологического сообщества считают, что распространенность резистентных форм артериальной гипертензии будет неуклонно расти в связи с увеличением продолжительности жизни, повышением заболеваемости сахарным диабетом, ожирением, хроническими болезнями почек, синдромом ночного апноэ.

Принимая во внимание результаты приведенных исследований, расчётное количество пациентов с артериальной гипертензией, рефрактерной к антигипертензивной терапии, в Ставропольском крае колеблется от 13910 до 119624 человек. Ежегодно от осложнений гипертонической болезни в крае погибают более 1000 больных.

Большинству пациентов для снижения артериального давления назначают лекарственные препараты. Современные гипотензивные препараты обладают различными механизмами действия: одни способствуют выведению из организма жидкости и солей, другие снижают частоту сердечных сокращений, третьи увеличивают ёмкость сосудистого русла. В большинстве случаев для достижения клинического эффекта больные нуждаются в комбинированной медикаментозной терапии. К сожалению, у некоторых пациентов даже сочетание нескольких лекарственных препаратов оказывается недостаточным для достижения целевого артериального давления. Это состояние называется «резистентная гипертония»: артериальное давление остается выше целевого уровня, несмотря на приём трех или более антигипертензивных препаратов. То есть, изменение образа жизни и назначение массивной комбинированной терапии является недостаточным для стойкого снижения артериального давления.

На сегодняшний день остается открытым вопрос по поводу лечения пациентов, рефрактерных к стандартным схемам лечения АГ.

ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Лапароскопическая ренальная денервация в экспериментальной модели на животных, при которой будут разрушены параартериальные нервные волокна и нервные волокна, расположенные в стенке почечной артерии, покажет стойкий

гипотензивный эффект в отдаленном послеоперационном периоде, который составит 6 месяцев и более.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить краткосрочные и среднесрочные результаты лапароскопической ренальной денервации в экспериментальной модели на животных.

В соответствии с целью исследования были определены следующие задачи:

1. Разработать метод эндоскопической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода в экспериментальной модели у животных.
2. Оценить безопасность методики эндоскопической ренальной денервации (показатели крови).
3. Провести интраоперационную оценку эффективности эндоскопической ренальной денервации (высокочастотная электрическая стимуляция).
4. Оценить отдаленную эффективность эндоскопической ренальной денервации (высокочастотная электрическая стимуляция, гистологическое исследование).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В ходе исследования впервые:

1. создана методика лапароскопической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода;
2. дана сравнительная оценка эффективности комбинированной и механической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода;
3. дана сравнительная оценка нежелательных явлений после ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

В результате проведенного исследования получены результаты эффективности и безопасности предложенной методики. Полученные результаты помогут создать метод оперативного лечения у людей со злокачественной формой артериальной гипертензии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Механическая лапароскопическая ренальная денервация и комбинированная лапароскопическая ренальная денервация являются безопасными методиками в экспериментальной модели острого гипертензивного ответа.
2. Методика комбинированной лапароскопической ренальной денервации обеспечивает более стойкий гипотензивный эффект на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с механической лапароскопической ренальной денервацией на основании ВЭС.
3. Гистологическое разрушение нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке и адвентициальном слое почечной артерии наблюдается при методике комбинированной лапароскопической ренальной денервации, в то время как при механической лапароскопической ренальной денервации происходит сдавление нервных волокон за счет воспаления окружающих тканей.

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

1. Башта Д.И., Колесников В.Н., Байчоров Э.Х., Байчоров М.Э., Виленский Л.И., Модников К.В., Кривошеев Ю.С., Гатило М.Ю., Трухачев В.И., Криворучко А.Ю., Данников С.П., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Стрельников А.Г., Абашкин С.А. Лапароскопическая ренальная денервация в экспериментальной модели на животных. Вестник аритмологии. Приложение к материалам конгресса. 2016. С. 67.
2. Башта Д.И., Романов А.Б., Байчоров Э.Х., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Трухачев В.И., Криворучко А.Ю., Данников С.П. Ренальная денервация –

новые подходы в поисках оптимизации гипотензивного эффекта. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; 12(4):431-435.

3. Башта Д.И., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Симонян А.А., Романов А.Б. Комбинированный метод ренальной денервации в экспериментальной модели на животных. Патология кровообращения и кардиохирургия (2022); 26(4): 33–41.
4. Башта Д.И., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Модников К.В., Модникова М.А., Романов А.Б. Методика лапароскопической ренальной денервации. Пилотное исследование на животных. Вестник аритмологии (2023); 30(4);

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА:

1. Интервенционная и хирургическая аритмология. Актуальные вопросы лечения нарушений ритма сердца у детей и взрослых, г. Краснодар, 16 апреля 2015. Ренальная денервация – новые подходы в поисках оптимизации гипотензивного эффекта. Башта Д.И., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Стрельников А.Г., Колесников В.Н., Байчоров Э.Х., Трухачев В.И., Криворучко А.Ю., Данников С.П., Кривошеев Ю.С., Гатило М.Ю., Модников К.В., Виленский Л.И.
2. Конференция кардиологов и терапевтов Ставропольского края, г. Ставрополь, 19 апреля 2016. Артериальная гипертензия – современные методы лечения. Башта Д.И., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Гатило М.Ю., Модников К.В., Симонян А.А., Красильникова С.Ю., Тихонова Н.А., Ткаченко И.Н.
3. Ежегодная итоговая научно-практическая конференция терапевтов Ставропольского края с международным участием «Рождественские встречи», Ставрополь, 16 декабря 2016. Ренальная денервация как метод лечения артериальной гипертензии. Башта Д.И., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Колесников В.Н.
4. XIV Кардиостим, г. Санкт-Петербург, 27 - 29 февраля 2020. Рефрактерная артериальная гипертензия. Наш взгляд на возможности ренальной денервации. Башта Д.И., Романов А.Б., Колесников В.Н., Байчоров Э.Х., Кривошеев Ю.С., Гатило М.Ю., Модников К.В., Виленский Л.И.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 116 листах машинописного текста и состоит из введения; четырех глав, содержащих литературный обзор, описание используемых материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов; ограничения исследования, выводы, список используемой литературы. Указатель литературы содержит 19 отечественных и 73 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 47 рисунками.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достаточное число клинических наблюдений (45), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД

Автор настоящего исследования принимал непосредственное участие на всех этапах работы: анализ источников литературы, отбор, обследование животных до и после оперативного вмешательства, пред- и послеоперационное ведение животных, назначение животным противовоспалительной, антикоагулянтной терапии, а также наблюдение за животными в отдаленном послеоперационном периоде. Автором был проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных обследования, а также статистический анализ, и интерпретированы полученные данные. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И НАУЧНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 45 животных, которые за период исследования разбиты на 3 группы по 15 животных.

I группа - контрольная. Проводился контроль уровня креатинина и мочевины крови, а также внутрисосудистая высокочастотная стимуляция с целью определения уровня АД до и после проводимой процедуры.

II тестируемая группа. Производилась ренальная денервация нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке с последующим контролем уровня креатинина и мочевины крови, ангиографии почечных артерий, а также уровнем ответа АД на внутриартериальную высокочастотную стимуляцию.

III тестируемая группа. Произведена комбинированная ренальная денервация нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке и внутриартериальных с использованием радиочастотного зажима-электрода с последующим контролем уровня креатинина и мочевины крови, ангиографии почечных артерий, а также уровнем ответа АД на внутриартериальную высокочастотную электрическую стимуляцию.

После включения в исследование животные наблюдались в течение 6 месяцев.

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Большинство результатов было представлено средними значениями, абсолютными числами и процентными отношениями. Проверка нормальности наблюдений в группах была проведена при помощи теста Шапиро-Уилка. Сравнение количественных характеристик оценивалось с помощью t-критерия Стьюдента. Все различия считались достоверными при $p < 0.05$. Все статистические расчеты производились с помощью программы Rstudio и StatPlus Pro.

ГЛАВА I

Современные методы лечения пациентов со злокачественной формой артериальной гипертензии (обзор литературы)

1.1 Современное состояние проблемы лечения артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное неинфекционное заболевание в мире, являющееся причиной критических поражений сердечно-сосудистой системы, почек и головного мозга, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения ставит борьбу с этим состоянием в приоритетное направление, имеющее целью снижение заболеваемости и смертности. Опубликованные в 2017 году клинические рекомендации Американской ассоциации сердца (АНА) и Американского общества кардиологов (АСС) вызвали большой резонанс в мировом медицинском сообществе и заставили переосмыслить важность стабильно повышенного артериального давления из-за возрастающего количества пациентов и будущих экономических потерь. Споры вокруг дополнений в документе возникали на каждом конгрессе, научной конференции в 2018 году, а также в кулуарных разговорах. Поэтому в июне 2018 года в ходе XXVIII Европейского конгресса, посвященного АГ и сердечно-сосудистой профилактике, проходившего в Барселоне (Испания), внимание всех участников было приковано к позиции европейских экспертов, которые представили обзор новых клинических рекомендаций Европейского общества по лечению артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и ведению пациентов с АГ. Изменения были в разделах диагностического процесса, стратификации сердечно-сосудистого риска, целевых показателей артериального давления. Также корректировке подверглись главы, касающиеся терапии АГ, лечения резистентной АГ, контроля за приверженностью к терапии [7].

Стабильное повышение артериального давления (АД) — причина каждого седьмого летального исхода и приводит к большему числу смертей, чем любой другой фактор риска (около 10 миллионов в год) [7, 19, 51].

Основные осложнения повышенного АД — развитие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также хронической болезни почек (ХБП), заболевания периферических артерий и когнитивной дисфункции [37]. АГ — самое распространенное (примерно треть населения земного шара, более 1 миллиарда пациентов [61]) неинфекционное заболевание. Экономические потери, связанные с АГ, исчисляются сотнями миллиардов долларов США за рубежом и в России [38]. АГ — является потенциально контролируемым состоянием благодаря назначению препаратов, оцененных по клиническим исследованиям, доказательной базе эффективности и безопасности, которые по отдаленным результатам и обширнее, и информативнее, чем при любом другом заболевании. Однако АГ является заболеванием, которое не имеет типичной симптоматики, и вследствие чрезвычайно распространенной патологией оказывается зачастую недиагностированной [19]. Согласно исследованию Мехия и соавторов первым шагом для постановки данного диагноза служат: домашний мониторинг артериального давления и эхокардиография [59]. Внутриаартериальное измерение артериального давления особенно полезно для пациентов с резистентной гипертензией, которые отмечали неоднократное скачкообразное повышение АД, но имеют нормальную толщину перегородки при эхокардиографии [59].

Большинство пациентов считают, что прием лекарственных препаратов необходим только при повышении АД, в связи с чем принимают медикаменты однократно либо короткими курсами. Недостаточная приверженность и терапевтическая инертность приводят к недостижению целевых показателей АД среди больных [68, 91]. В ноябре 2017 года рабочая группа экспертов Американской ассоциации сердца, ограничив возможные влияния со стороны спонсоров, организовала комиссию по доказательной базе лекарственных препаратов. После анализа всех современных исследований они представили клинические рекомендации по классификации, диагностике и лечению взрослых пациентов с повышенным АД [85]. Выпущенные рекомендации стали самой обсуждаемой и спорной темой на протяжении следующих месяцев. В июне 2018

года, через 5 лет после выпуска клинических рекомендаций по лечению АГ, на ежегодном конгрессе специалистов в Барселоне (Испания) отведенных мест оказалось недостаточно для всех желающих присутствовать на первой презентации новых клинических рекомендаций. Дискуссии, по большей части, касались новой классификации повышенного АД (≥ 130 и/или 80 мм рт. ст.), что по предварительным оценкам приводит к одномоментному росту заболеваемости АГ с 32% до 46% в США [86]. Однако в медицинском сообществе интересовались заключением экспертов из Старого Света — Рабочей группы Европейского общества по АГ. Профессор К. Наркевич из Гданьска (Польша), представляя новые рекомендации ESH/ESC, заявил аудитории, что, несмотря на «ожидание землетрясения, оно не произойдет, потому как состав авторов решил оставить определение и классификацию прежней». Как и в 2013 году, АГ следует определять при клиническом уровне АД ≥ 140 и/или 90 мм. рт. ст. и подразделять на оптимальное, нормальное, высокое нормальное. АГ классифицируется на 3 степени тяжести, отдельно выделяется изолированная систолическая форма (таблица 3).

Таблица 3. Классификация повышенного артериального давления.

Категория	Систолическое АД (САД) (мм рт. ст.)		Диастолическое АД (ДАД) (мм рт. ст.)
Оптимальное	<120	И	<80
Нормальное АД	120 – 129	и/или	80-84
Высокое нормальное АД	130 – 139	и/или	85-89
1-я степень АГ	140 – 149	и/или	90-99
2-я степень АГ	160 – 179	и/или	100 - 109
3-я степень АГ	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и/или	<90

Остались без изменений пограничные значения для внеофисного АД.

Механизм АГ заключается в нарушении динамического равновесия между прессорными и депрессорными влияниями на сердечно-сосудистую систему [13, 20, 33]. Один из факторов, ответственных за развитие артериальной гипертензии, - это повышение активности симпатической нервной системы. Эта гиперактивность отражается на деятельности некоторых органов, которые можно рассматривать как мишени симпатических влияний. К этой группе принадлежат сердце, артерии, вены и почки. Сужение артериол приводит к падению давления в почечных капиллярах. В ответ на это увеличивается синтез и выделение в кровь протеолитического фермента ренина. Активный ренин является собой протеолитический фермент, который влияет на α -2-глобулин (ангиотензиноген), что синтезируется в печени. Ренин разрывает лейцин-лейциновую связь в молекуле ангиотензиногена и превращает его в ангиотензин I (декапептид). На него влияет ангиотензин, превращающий (конвертирующий) фермент, который локализован, главным образом, в легких. Этот фермент отщепляет у ангиотензина I гистидиллейцин и превращает его в ангиотензин II (октапептид). Ангиотензин II – очень мощный прессорный агент. В крови он не стабилен. Под воздействием ангиотенгиназы он теряет аспарагиновую кислоту и превращается в ангиотензин III (гексапептид). Это происходит преимущественно в почках. Функцию ангиотенгиназы выполняют много протеолитических ферментов – трипсин, хемотрипсин, пепсин, аминопептидаза. Активность ангиотензина III составляет 30 - 50 % активности ангиотензина II. Ангиотензин II включает многочисленные механизмы, которые повышают кровяное давление и стабилизируют артериальную гипертензию. Важнейшие из них такие: а) прямое действие на специфические рецепторы гладких мышц сосудов; б) опосредованное действие через центральную нервную систему – некоторые участки ствола мозга чувствительны к ангиотензину II, они стимулируют сосудодвигательный центр; в) действие через периферическую симпатическую нервную систему – ангиотензин II стимулирует выброс норадреналина из пресинаптических окончаний; г) действие через мозговой слой надпочечников – ангиотензин II стимулирует освобождение катехоламинов; д)

действие через почки – путем активной реабсорбции натрия и задержки воды независимо от альдостеронового механизма [4, 10, 13].

В последних клинических рекомендациях медикаментозная терапия показана всем пациентам с показателями АД свыше либо равному 160/100 мм рт. ст. [15, 88]. Пациентам с ИБС и высоким нормальным показателем АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) лечение антигипертензивными препаратами стоит также назначать незамедлительно. Для пациентов с первой степенью АГ (140–159/90–99 мм рт. ст.) медикаментозное лечение может быть назначено через 3 – 6 месяцев интенсивного немедикаментозного вмешательства (рисунок 4).

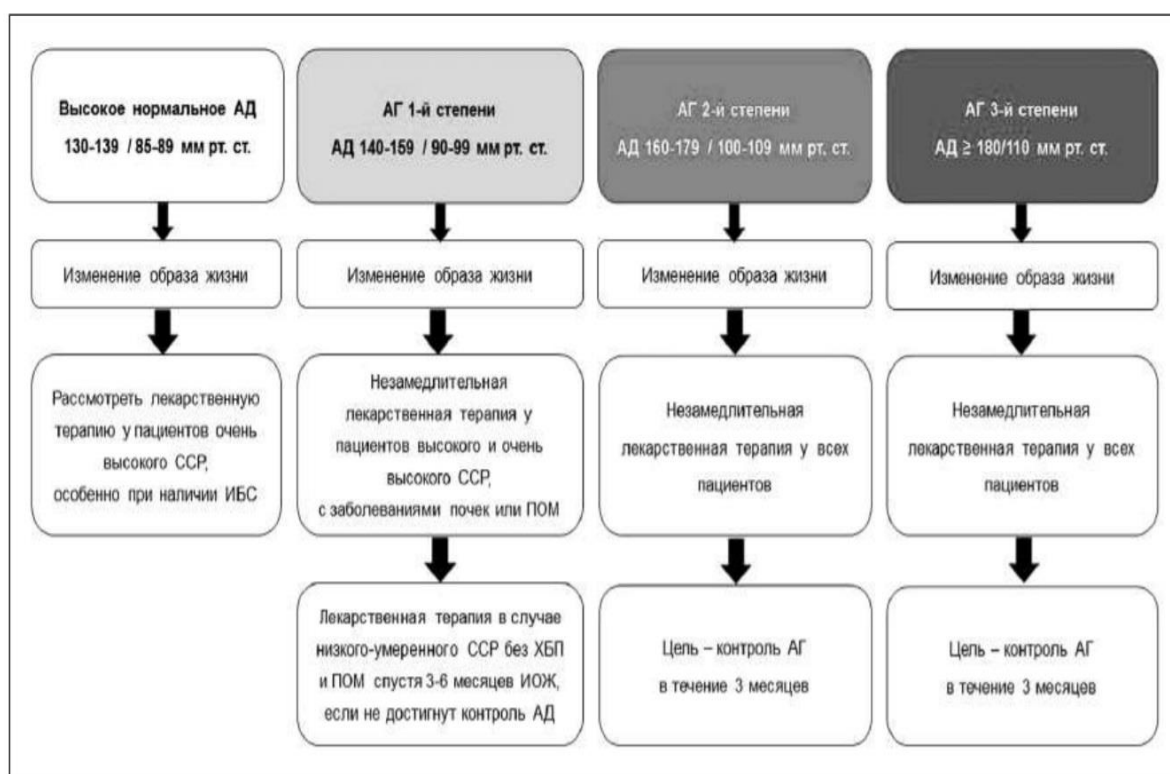


Рисунок 4. Назначение лечения (немедикаментозного и лекарственного) в зависимости от исходного уровня клинического артериального давления.

При этом пациентам с АД свыше либо равным 150/100 мм рт. ст. рекомендуется назначить комбинированную медикаментозную терапию и отдать предпочтение фиксированным комбинациям препаратов в 1 таблетке (single-pill therapy), исключением являются больные низкого риска и пожилые астеничного

телосложения [7]. Пациентам с неосложненной АГ в возрасте 18 – 65 лет необходимо назначать лечение при АД свыше либо равным 140/90 мм рт. ст. и пытаться достичь снижения систолического АД до 130 мм рт. ст. и ниже, но не ниже 120 мм рт. ст. [7]. Кроме того, диастолическое АД требуется снизить ниже 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. Таким образом, целевой диапазон находится в границах 120 – 129/70 – 79 мм рт. ст. Трудности в повседневной клинической практике могут заключаться уже не только в самой вариабельности АД, но и в необходимости более частых осмотров данных пациентов с целью подтверждения эффективности и безопасности назначенного лечения [7, 31]. Такие стандарты в лечении АГ опираются на исследование SPRINT [62]. Исследование SPRINT было проведено при финансовой поддержке Национального института здоровья США (НИИ) и включало в себя более 9000 пациентов из США, которые страдали АГ, но не имели сахарного диабета. Половина пациентов была рандомизирована в группу с целевым уровнем САД менее 120 мм рт. ст. (интенсивное лечение). В среднем они получали по три антигипертензивных препарата. У второй половины целевой уровень составлял менее 140 мм рт. ст. (стандартное лечение), что обычно достигалось двумя препаратами. Было показано, что при целевом уровне САД менее 120 мм рт. ст. произошло снижение на 25% относительного риска комбинированной первичной конечной точки (острый инфаркт миокарда (ОИМ), острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, острая декомпенсация сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) по сравнению с группой стандартного медикаментозного лечения [62, 89, 90]. Также в группе с более низким целевым уровнем АД наблюдалось на 27% снижение общей смертности и на 43% более низкий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, в этой группе отмечалась более высокая частота нежелательных явлений, таких как гипотензия, обмороки, острое повреждение почек или почечная недостаточность. Исследования SPRINT остановлены досрочно из-за выявленного достоверного снижения комбинированной первичной конечной точки (ОИМ, ОКС, инсульт, острая декомпенсация сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) [53, 89, 90].

Результаты данного исследования полностью соответствуют данным системного мета-анализа о предпочтительном снижении САД до уровня 120 - 129 мм рт. ст. против 130 – 139 мм рт. ст. [79]. При этом следует отметить, что прошлые исследования показали статистическое достоверное преимущество интенсивного снижения АД над менее интенсивным, а также тенденцию к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [62].

При этом мета-анализ этих исследований показал, что интенсивное снижение АД понижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 14%, инфаркта миокарда на 13%, инсульта на 22%, альбуминурии на 10% [18, 52, 92]. Однако во время презентации клинических рекомендаций эксперты ESH заявили, что SPRINT мало повлияло на создание рекомендаций [7]. Но можно заметить, что целевой диапазон показателей АД в новой версии ниже: для пациентов старше 80 лет и/или с ХБП он должен быть в пределах 130 – 139/70 – 79 мм рт. ст., для пациентов с сахарным диабетом — 120 – 129/70 – 79 мм рт. ст., что ниже, чем пограничные значения, установленные Американской диабетической ассоциацией [7, 30]. Что касается самих схем лечения, эксперты из Старого Света отказались от «шестигранника препаратов» в пользу ключевой тактики А + С + D, а также от бета-адреноблокаторов в качестве первой линии терапии [38], оставляя их в качестве таковой только в особых ситуациях (ИБС, ХСН, ФП и тахикардия).

1.2 Эпидемиология злокачественной формы артериальной гипертензии

Артериальную гипертензию считают резистентной (рефрактерной) (РАГ), если при назначении трех или более антигипертензивных препаратов (одним из них должен быть диуретик) разных классов в адекватных дозах не удается достичь целевого уровня артериального давления [15, 88].

Частота случаев резистентной гипертензии в популяции больных с АГ колеблется в пределах от 5 до 18 % [21, 40, 42, 50, 86]. Однако единого мнения об истинной ее распространенности нет. Так, группа ученых [22] выявила резистентность к антигипертензивной терапии только у 2,9 % больных. В то же время последние данные свидетельствуют о более высокой распространенности

резистентной гипертензии. В исследовании ALLHAT [23] из 14722 больных в возрасте старше 55 лет с артериальной гипертензией по истечении года наблюдения у 47% была выявлена резистентность к проводимой антигипертензивной терапии. Подобные результаты получены и в исследовании SYST-EUR [76], у 43% пациентов также была зарегистрирована недостаточная эффективность проводимой терапии. По данным клинических рекомендаций по лечению АГ европейского общества кардиологов от 2013 года доля пациентов с РАГ может превышать 10% [58]. Однако современные представления о встречаемости злокачественной формы АГ говорят о цифре около 10 – 16 % [77, 84]. Специалисты мирового кардиологического сообщества считают, что распространенность резистентных форм артериальной гипертензии будет неуклонно расти в связи с увеличением продолжительности жизни, повышением заболеваемости сахарным диабетом, ожирением, хроническими болезнями почек, синдромом ночного апноэ.

1.3 Лечение резистентной формы артериальной гипертензии

Лечение резистентной артериальной гипертензии — это крупная проблема здравоохранения [63].

1.3.1 История лечения резистентной формы артериальной гипертензии

У пациентов с артериальной гипертензией, как правило, повышена активность почечных нервов, за счет чего еще больше увеличивается риск повреждения сердца, почек и кровеносных сосудов. В основе системы почечной денервации лежит снижение активности симпатических почечных нервов. Это ведет к снижению выработки в почках гормонов, повышающих артериальное давление, а также защищает сердце, почки и кровеносные сосуды от дальнейшего повреждения.

Десятилетиями, до появления современных средств медикаментозного лечения, злокачественная артериальная гипертензия лечилась путем хирургической операции – тораколумбальной спланхэктомии (иссечения чревных нервов). Это

разновидность симпатэктомии, была предложена для лечения артериальной гипертензии еще в 1931 году [42]. Более чем у половины пациентов после спланхэктомии отмечалось заметное снижение артериального давления. Данное оперативное лечение в большинстве случаев способствовало не только устойчивому снижению артериального давления, но и увеличению продолжительности жизни [45, 74, 75, 84, 87]. Так, в крупном обсервационном исследовании (2000 пациентов, у 1506 выполнялась симпатэктомия) было продемонстрировано двукратное увеличение выживаемости после вмешательства вне зависимости от стадии заболевания. Удовлетворительный контроль артериального давления отмечался приблизительно у 50% пациентов, перенесших симпатэктомию [45, 74, 75]. Однако у этого способа лечения наблюдались серьезные побочные эффекты – ортостатическая гипотензия, ангидроз (отсутствие потоотделения) и нарушение работы кишечника. Применение процедуры было ограничено в связи с ее инвазивностью и неблагоприятным профилем безопасности.

После создания ряда эффективных гипотензивных препаратов, обладающих значительно меньшим количеством побочных эффектов, спланхэктомия ушла в историю, и долгое время никто не вспоминал об этом методе.

Основанная на тех же принципах эндоваскулярная денервация почечных артерий была предложена в 2003 году в качестве одного из новых малоинвазивных подходов к лечению АГ. Данная процедура обладает рядом потенциальных преимуществ, среди которых следует отметить отсутствие системных побочных эффектов, короткую продолжительность вмешательства и восстановительного периода. Впервые в нашей стране минимально инвазивная методика - ренальная денервация - была проведена в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН доктором Кареном Петросяном 28 мая 2012 г.

1.3.2 Современные методы лечения резистентной формы артериальной гипертензии

В современных клинических рекомендациях обозначен процесс подтверждения истинной резистентности при помощи суточного мониторирования АД [88]. Также сформулированы принципы исключения псевдорезистентной АГ, которая чаще всего связана с отсутствием приверженности к медикаментозной терапии. Учитывая последние рандомизированные клинические исследования [87], были пересмотрены положения относительно дальнейшей тактики в отношении пациентов с неконтролируемой АГ на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов. Немедикаментозные методы лечения заключаются в настоятельной минимизации потребления поваренной соли, вплоть до исключения подсаливания продуктов питания. В отличие от клинических рекомендаций по лечению АГ европейского общества кардиологов 2013 года [58] в современных рекомендациях 2018, 2020 годов [15, 88] одинаковым классом (I) доказательств обладают рекомендации по усилению терапии малыми дозами спиронолактона (A) (при непереносимости — амилорид и эплеренон), увеличение доз диуретиков (тиазидной группы или петлевых) (B), а также назначение альфа-блокатора доксазозина (B) или бетаблокатора бисопролола (B).

1.3.3 Ренальная денервация как единственный метод лечения резистентной формы артериальной гипертензии

Одним из единственных современных методов в комплексном лечении РАГ является внутриартериальная ренальная денервация. Принцип её состоит в радиочастотной абляции симпатических нервных волокон, вокруг стенки почечных артерий.

Эффективность ренальной денервации изучалась в исследованиях Symplicity HTN 1 [49, 50, 56, 57] и Symplicity HTN 2 [32, 34, 36, 71, 72, 85], в которых было показано выраженное снижение артериального давления после выполненной внутриартериальной радиочастотной РДН. Уровень систолического давления

снижался в среднем на 32 мм рт. ст., уровень диастолического давления – на 12 мм рт. ст.

На симпозиуме Европейского общества врачей по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению (EuroPCR) 2012 года были представлены отдалённые результаты данной процедуры. Помимо снижения артериального давления внутриартериальная радиочастотная РДН позволяет добиться уменьшения гипертрофии миокарда [41]. Данный параметр оценивался по индексу массы левого желудочка. У пациентов, которым была выполнена почечная денервация, этот индекс снизился с 53,9 г/м² до 44,7 г/м². Авторы исследования связывают такой эффект с нормализацией уровня АД.

Кроме того, по некоторым данным, денервация приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению контроля глюкозы. Так, в течение 3 месяцев после денервации уровень глюкозы снизился с 6,55 ммоль/л до 5,8 ммоль/л. Уровень С-пептида - с 6,1 нг/л до 3,1 нг/л. Уровень инсулина - с 20,7 мМЕ/л до 10,5 мМЕ/л.

«Ренальная денервация снижает артериальное давление и уменьшает ригидность кровеносных сосудов у пациентов-гипертоников, устойчивых к лекарственной терапии». Таковы выводы исследования группы ученых из университетского госпиталя Шлезвиг-Гольштейн (University Hospital of Schleswig-Holstein) в Германии [60]. Они были представлены на конгрессе ESC в 2012-м. В этом исследовании, выполненном в госпитале Германии, принял участие 21 пациент с артериальной гипертензией, устойчивой к лекарственным препаратам, из них 13 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил 64 года. У всех участников на начало исследования систолическое АД превышало 150 мм рт. ст. Каждому пациенту была проведена внутриартериальная радиочастотная РДН. В итоге систолическое АД всех участников снизилось на 7,6-9,5 мм рт. ст. спустя 3 месяца после операции и еще на 5,4 - 6,6 мм рт. ст. спустя полгода.

Более того, внутриартериальная радиочастотная РДН улучшила гемодинамику и состояние стенок кровеносных сосудов [31]. При длительной артериальной гипертензии развивается ригидность сосудистой стенки и артерии теряют

эластичность. Из-за этого повышается скорость пульсовой волны. Результаты исследования показали, что у всех пациентов, перенесших ренальную денервацию, скорость пульсовой волны снизилась в среднем на 1 м/с спустя 3 месяца или еще на 1 м/с – по истечении полугода после операции.

Таким образом, ренальная денервация оказалась эффективным методом нормализации артериального давления и защиты органов-мишеней артериальной гипертензии [67].

Неожиданными стали результаты слепого контролируемого исследования Symplicity HTN-3, которые впервые были доложены в 2014 году в «Английском медицинском журнале» (New England Journal of Medicine) [28].

Исследование Symplicity HTN-3 [26, 27, 28, 46, 47, 48, 54, 65] планировалось для устранения недостатков двух предыдущих исследований. Критерии включения были похожи с исследованием Symplicity HTN-2 [32, 34, 35, 36, 71, 72], но с более тщательными требованиями приема антигипертензивных препаратов. Всего 530 пациентов с РАГ были рандомизированы в соотношении 2:1. Первой группе выполнялась внутриартериальная радиочастотная РДН, а второй «ложная» (плацебо) процедура денервации. Значимых осложнений при выполнении процедуры ренальной денервации не выявлено. Но не было и значимого положительного эффекта в первичной конечной точке. В первой группе САД через 6 месяцев в среднем снижалось на 14 ± 24 мм рт. ст. В группе плацебо - 12 ± 26 мм рт. ст. Следовательно, разница была в 2,4 мм рт. ст., что является статистически недостоверным результатом ($p=0,26$). Конечно же, приведенные данные вызвали жаркую дискуссию и появилось множество предположений, почему результаты SYMPPLICITY HTN-3 были отрицательными. При составлении дизайна исследования SYMPPLICITY HTN-3 допущены определённые проблемы. Первая заключалась в том, что многим пациентам не была назначена адекватная антигипертензивная терапия, что послужило отсутствием стабилизированного АД перед рандомизацией. По условиям протоколов исследований изменения медикаментозной терапии были невозможны за 2 недели до рандомизации. Однако некоторые исследования показали, что требуется до 8 недель для стабилизации

состояния после начала лечения новыми препаратами или изменения дозировки. В отличие от первых исследований по внутриартериальной радиочастотной РДН, в которые были включены преимущественно люди европеоидной расы. SYMPLICITY HTN-3 стало первым исследованием, в которое было включено значительное количество (26%) чернокожих пациентов с АГ. При анализе изменения АД в данном исследовании появились мысли о том, что РДН была неэффективна только у чернокожих пациентов, а эффективна становилась только при их исключении из анализа [27, 62]. Тем не менее, при анализе проведенного суточного мониторинга АД не было выявлено какой-нибудь зависимости между расой пациента и изменением АД, также не наблюдалось достоверных различий колебания АД между группами чернокожих и белых пациентов ($p = 0,643$) [26, 27]. Бакрис и соавторы высказали предположения о некоторых возможных причинах отрицательного результата исследования Symplicity HTN 3. Одна из них была та, что 181 пациент был прооперирован хирургами, выполнившими менее 5 процедур РДН до начала исследования. Среди других возможных объяснений недостаточной эффективности РДН являются: невозможность проверить пациента на приверженность к лечению, плохая выборка пациентов и отсутствие связи между АГ и симпатической нервной системой.

Также в исследовании Symplicity HTN 3 [26, 27, 28, 46, 47, 48, 54, 65, 67] было показано, что гипотензивный эффект ренальной денервации частично сохраняется в течение 3 - 4 месяцев, а в дальнейшем полностью нивелируется.

Однако больше всего многих исследователей интересует, каким же образом возможно интраоперационно определить эффективность выполняемой ренальной денервации.

С учётом отсутствия длительного (более 3 - 6 месяцев) стойкого гипотензивного эффекта после внутриартериальной радиочастотной РДН возник интерес изучить расположение параартериальных нервных волокон, расположенных вдоль почечных артерий, на гистологическом материале. Согласно гистологическому наблюдению Верлупа и соавторов, а также исследований других авторов, нервные волокна вдоль почечных артерий имеются не только в адвентициальном слое

артерии, но и в окружающей их жировой клетчатке [69, 82]. Таким образом стало ясно, чем вызван столь краткосрочный эффект после внутриартериальной радиочастотной РДН. Во время выполнения процедуры из просвета почечных артерий повреждаются только те нервные волокна, которые расположены в адвентициальном слое почечных артерий, а нервные волокна, расположенные в жировой клетчатке, остаются нетронутыми.

В 2015 году вышли данные экспериментального исследования на животных, в которых сравнивались орошаемый и неорошаемый радиочастотные катетеры [83]. Было высказано предположение, что именно орошаемый абляционный электрод сможет повредить параартериальные нервные волокна, расположенные глубже адвентициального слоя почечной артерии. Гистологическое исследование показало, что интимальная гиперплазия была больше при использовании неорошаемого радиочастотного электрода, в то время как медиальная гиперплазия была больше при использовании орошаемого. Однако нервные волокна, расположенные в параартериальной жировой клетчатке, повреждены не были.

С 2020 года стали изучаться безопасность и эффективность лапароскопической методики ренальной денервации (ЛРД). В исследовании на собаках китайские ученые показали результаты 8-недельного наблюдения. Так, была отмечена безопасность ЛРД, а также снижение САД и ДАД на 8-й неделе на 14 мм рт. ст. [73]. Исследование «Лапароскопическая система абляции для полной окружной почечной симпатической денервации» показало оптимистичный результат. Снижение АД после выполненной процедуры составило 22,8 мм рт. ст. [24]. Однако наблюдение ограничилось одним днем. В 2022 году впервые использовали круговой радиочастотный электрод для ЛРД. Данное исследование показало безопасность методики в виде отсутствия ятрогенных стенозов почечной артерии. Эффективность в снижении АД не оценивалась [25]. Таким образом, все исследования ЛРД показывают, что методика безопасна и эффективна в краткосрочном наблюдении. Однако длительное наблюдение в течение 6 месяцев не проводилось.

1.3.4 Альтернативные сферы применения процедуры ренальной денервации

Сахарный диабет второго типа

В пилотном исследовании у 50 пациентов с резистентной АГ помимо снижения АД было продемонстрировано статистически значимое уменьшение концентраций глюкозы, инсулина и С-пептида [16]. Точные механизмы влияния денервации на углеводный обмен пока не ясны, однако этот эффект, безусловно, может расширить показания для применения метода и делает его перспективным не только для лечения резистентной гипертензии.

Фибрилляция предсердий

Весьма интересными представляются результаты исследования Покушалова с соавторами, где изучали частоту рецидивов фибрилляции предсердий у больных, которым одновременно выполняли радиочастотную абляцию устьев легочных вен и ренальную денервацию. Показано, что в группе больных, которым проводили комбинированное вмешательство, доля пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий на протяжении 12 месяцев была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой, в которой выполнялась только радиочастотная абляция (РЧА) устья легочных вен 9/13 [66].

1.3.5 Осложнения, характерные для внутрисосудистой ренальной денервации

Для почечной денервации во всем мире широко используется методика радиочастотной абляции из просвета почечной артерии с использованием катетера для РЧА с доступом через бедренную артерию. Однако у любого инвазивного метода имеются определенные риски осложнений:

1. *Кровотечение.* Процедура обычно проходит почти без кровотечения, однако иногда в течение абляции или после нее оно все же возникает.
2. *Инфекция.* Для снижения вероятности возникновения инфекции показана антибиотикопрофилактика.

1.3.6 Лапароскопическая ренальная денервация

Лапароскопический доступ для лечения различных видов патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства уже рутинно используется почти во всех клиниках, как зарубежных, так и российских. Самое главное преимущество лапароскопического (эндоскопического) доступа – это идеальная визуализация, а следовательно, снижение рисков осложнений. В связи с чем при выполнении лапароскопической ренальной денервации возможно выполнить данное оперативное вмешательство со 100% эффектом, без опасения рецидива.

Абсолютных противопоказаний к лапароскопии не существует.

Осложнения при проведении лапароскопических операций

1. Повреждения сосудов передней брюшной стенки относятся к одному из наиболее часто встречающихся осложнений этой группы и составляют, по данным литературы, от 0,05 до 2,5 % [2, 3]. Как правило, это осложнение является результатом технических ошибок, аномалий расположения сосудов и/или их патологических изменений, таких как варикозное расширение и т. д. Оно распознается по наружному или внутреннему кровотечению, нередко интенсивному. Для устранения названного осложнения могут быть использованы любые методы гемостаза. Наиболее часто применяется диатермокоагуляция или прошивание сосуда. Иногда используется специальная техника прошивания скорняжной иглой или перевязка сосуда из небольшого разреза.

Избежать подобного осложнения помогает пункция в проекции белой линии живота при введении первого (оптического) троакара, а установка "рабочих" троакаров может быть выполнена под визуальным контролем при помощи трансиллюминации передней брюшной стенки лапароскопом из брюшной полости.

2. Повреждения внутренних органов иглой Вереша или троакарами являются одними из наиболее опасных осложнений данного этапа лапароскопии и составляют всего, по данным различных авторов, от 0,14 до 0,7 % [3]. Основными причинами их возникновения могут быть нарушения правил введения инструментов и основных требований подготовки пациентов к лапароскопическим

операциям. Чаще всего не устанавливается назогастральный зонд, а при операциях на нижнем этаже брюшной полости - мочевого катетер.

3. Повреждения крупных забрюшинных сосудов являются тяжелейшим осложнением лапароскопии, приводящим к летальному исходу, по данным различных источников, в 10 - 56 % случаев, а частота их возникновения колеблется от 0,043% до 1,7 % [2]. Нередко повреждения сосудов сочетаются с газовой эмболией. Диагностика осложнений такого рода, как правило, не представляет трудностей и распознается по массивному внутрибрюшному кровотечению и резкому снижению артериального давления. В ряде случаев наблюдаются пульсирующее поступление крови наружу через троакар или иглу Вереша и нарастающая гематома в корне брыжейки тонкой кишки.

Заканчивая обзор осложнений, необходимо подчеркнуть, что при соблюдении правил наложения пневмоперитонеума с использованием специфических проб (капельной, шприцевой, аппаратной), точного выбора мест введения троакаров и обеспечения адекватной релаксации мышц передней брюшной стенки осложнения можно избежать. В случае высокой прогностической вероятности повреждения внутренних органов, особенно при наличии рубцов, предпочтение следует отдавать открытой лапароскопии с введением первого троакара через лапаротомное отверстие протяженностью 15 - 20 мм. Все осложнения, кроме массивных кровотечений вследствие повреждений крупных сосудов, можно исправить лапароскопическими методами, не переходя на лапаротомию. Однако при соблюдении всех мер безопасности риск интраоперационных осложнений равен нулю [2, 3].

Предложенный нами вид оперативного лечения рефрактерной к гипертензивному лечению гипертонической болезни, а именно лапароскопическая ренальная денервация (ЛРД), не является экспериментальным оперативным лечением. Доступ к сосудистой ножке почки, как левой, так и правой, давно используется лапароскопическими хирургами-урологами и является рутинным.

Толщина предсердий составляет 2 - 3 мм [17, 43, 43, 64, 70]. Почечные артерии относятся к артериям мышечного типа, толщина стенки составляет до 5 мм [17].

Следовательно, при использовании тех же самых инструментов («Cobra Athlhere XL» фирмы «Estech» США; радиочастотный зажим «Cardioblate» фирмы «Medtronic» США, радиочастотный зажим фирмы «Atricure Electrosurgical»), что и для абляции устьев легочных вен левого предсердия, можно получить интрамуральное воздействие на почечной артерии, тем самым добиться визуально контролируемой ренальной денервации.

ГЛАВА II

Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В период с 2014 по 2017 годы под научным руководством Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е. Н. Мешалкина и на базе Краевого клинического кардиологического диспансера города Ставрополя были проведены пилотные исследования на животных с целью изучения безопасности и эффективности трансабдоминальной (лапароскопической) ренальной денервации. Выполнено два исследования. В первом исследовании оценивались безопасность и эффективность лапароскопической механической ренальной денервации. А второе изучало безопасность и эффективность комбинированной лапароскопической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода.

2.1.1 Исследование номер №1

Животные были разделены на 2 группы, по 15 в каждой. Первая группа стала контрольной. Данной группе животных выполнялись контрольные измерения показателей крови (креатинин, мочевины), а также производилась высокочастотная электрическая стимуляция (ВЭС) из просвета почечных артерий для оценки ответа АД на данную стимуляцию. Второй группе животных после контрольного измерения уровня креатинина, мочевины, а также фиксации ответа АД на ВЭС из просвета почечной артерии, выполнялась лапароскопическая механическая ренальная денервация параартериальных нервных волокон. Безопасность и эффективность процедуры оценивалась сразу после операции, а также по истечении 14 суток, 30 суток и шестимесячного периода, когда после проводимой электрической стимуляции из просвета почечной артерии оценивалось артериальное давление. На рисунке 5 полностью изображен дизайн исследования.

Гипотеза исследования: лапароскопическая механическая ренальная денервация позволяет выполнить денервацию параартериальных нервных волокон с долгосрочной гипотензивной эффективностью.



Рисунок 5. Дизайн исследования I.

Цель исследования: оценить краткосрочные и среднесрочные результаты лапароскопической ренальной денервации в экспериментальной модели на животных.

Задачи исследования

1. Разработать метод эндоскопической механической ренальной денервации в экспериментальной модели у животных.
2. Оценить безопасность методики эндоскопической ренальной денервации.

3. Провести интраоперационную оценку эффективности эндоскопической механической ренальной денервации.
4. Оценить отдаленную эффективность эндоскопической механической ренальной денервации.

Первичная конечная точка

1. Первичная конечная точка по безопасности: смерть, развитие острой почечной недостаточности (ОПН)/ хронической почечной недостаточности (ХПН), стеноз почечных артерий в остром и отдаленном периоде.
2. Первичная конечная точка по эффективности: повышение АД на проводимую ВЭС, гистологическое повреждение параартериальной жировой клетчатки и нервных волокон.

Вторичная конечная точка: динамика показателей АД на ВЭС, показателей креатинина, мочевины на 14 и 30-е сутки в послеоперационном периоде.

2.1.2 Исследование №2

Животные были разделены на 2 группы, по 15 в каждой. В данном исследовании вторая группа была контрольной – это животные, которым выполнялась лапароскопическая механическая ренальная денервация с оценкой показателей креатинина, мочевины, а также АД в ответ на высокочастотную электрическую стимуляцию (ВЭС) из просвета почечных артерий. Исследуемой группе (группа III), как и контрольной, первоначально определялись креатинин, мочевина крови, ответ АД на ВЭС из просвета почечной артерии животных. После контрольных измерений данной группе производилась комбинированная лапароскопическая ренальная денервация параартериальных нервных волокон, которая включала в себя ренальную денервацию параартериальных нервных волокон, а также денервацию нервных волокон, расположенных в стенке почечной артерии, используя радиочастотный зажим-электрод. Безопасность и эффективность процедуры как в первой, так и во второй группе оценивались сразу после операции,

а также по истечении 14 суток, 30 суток и шестимесячного периода, когда на фоне проводимой электрической стимуляции из просвета почечной артерии оценивался ответ АД. На рисунке 6 показан дизайн второго исследования.



Рисунок 6. Дизайн исследования II.

Первичная конечная точка

1. Первичная конечная точка по безопасности: смерть, развитие ОПН/ХПН, стеноз почечных артерий в остром и отдаленном периоде.
2. Первичная конечная точка по эффективности: повышение АД на проводимую ВЭС, гистологическое повреждение параартериальной жировой клетчатки и нервных волокон в адвентициальном слое почечной артерии.

Вторичная конечная точка: динамика показателей АД на ВЭС, показателей креатинина, мочевины на 14 и 30-е сутки в послеоперационном периоде.

2.2 Общая характеристика животных

В качестве хирургической модели были выбраны овцы породы эдильбаевская, обоего пола в количестве 45 штук. Средний возраст животных $3 \pm 0,5$ года. Вес животных составлял $92,6 \pm 2,92$ кг. Все они, по заключению ветеринаров, были здоровы.

Экспериментальную работу осуществляли согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, № 123 от 18 марта 1986 г., г. Страсбург, и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Все экспериментальные исследования на животных проводили в условиях специализированной ветеринарной операционной под наркозом, с соблюдением правил асептики и антисептики. На рисунке 7 изображена операционная, в которой выполнялась ЛРД, а также контрольные измерения АД в ответ на ВЭС из просвета почечных артерий, ангиографии почечных артерий.



*Рисунок 7. Общий вид операционной
(А – предоперационная; В – операционный зал).*

2.3 Методика выполнения лапароскопической механической ренальной денервации

Всем животным производилось определение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови для оценки функции почек. Животное укладывалось на операционный стол и фиксировалось широкими синтетическими ремнями к операционному столу. Для профилактики периоперационных гнойно-септических осложнений внутримышечно вводился 1 грамм цефтриаксона в разведении с

физиологическим раствором (NaCl 0,9%) объемом 10 мл. С целью премидикации вводился трамадол (трамвет) из расчета 3 мг/кг внутримышечно. Для внутривенной анестезии использовался пропофол Каби или Липуро с дозировкой введения по 20 мг каждые 30 секунд внутривенно, до появления клинических признаков анестезии. В дальнейшем поддерживалось внутривенное введение пропофола из расчета 0,5 мг/кг/мин с использованием линеомата. Под внутривенной анестезией производилось выделение правой бедренной артерии, пунктировалась бедренная артерия по методике Seldinger. По металлическому проводнику в бедренную артерию устанавливался интродьюсер с гемостатическим клапаном размером 7 Fr. Вокруг зоны расположения гемостатического интродьюсера накладывался кисетный шов на стенку артерии. Производилось заполнение интродьюсера с гемостатическим клапаном раствором гепарина в разведении с физиологическим раствором 2500 ЕД/мл.

С целью контрастирования почечных артерий использовался ангиографический диагностический катетер для правой коронарной артерии JR размером плеча 4.0. Контрастное вещество – ксенетикс 350 либо ультравист 350, расходовалось из расчета 10 - 20 мл на поиск и визуализацию одной почечной артерии. Через установленный гемостатический интродьюсер в брюшной отдел аорты вводился вышеуказанный диагностический катетер JR 4.0. После позиционирования диагностического катетера в устье почечной артерии (левой или правой), под рентгенконтролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) в положении переднезадний (AP) производилось контрастирование почечной артерии для оценки ее диаметра. Такой же методикой выполнялось контрастирование противоположной почечной артерии. На рисунке 8 изображен снимок рентгенографии в процессе контрастирования правой почечной артерии.



Рисунок 8. Контрастирование правой почечной артерии.

Диагностический катетер JR 4.0 извлекался и через прежний интродьюсер с гемостатическим клапаном в почечные артерии поочередно вводился диагностический электрофизиологический катетер с целью выполнения ВЭС. Для данной процедуры использовался электрофизиологический катетер-электрод размером 6 Fr с возможностью электрической стимуляции с его кончика. Электрофизиологический катетер-электрод под рентгенологическим контролем ЭОП в положении переднезадний (AP) позиционировался в просвете почечной артерии (левой или правой). Выполнялась ВЭС с кончика электрофизиологического катетера-электрода с параметрами: частота стимулов 800 в 1 минуту, сила тока 20 мА. Данная процедура производилась в трех контрольных точках в просвете почечной артерии (дистальной, медиальной, проксимальной) с регистрацией артериального давления (аппаратом Innomed

InnoCareVet, манжета на передней левой или правой лапе в области плеча). На рисунке 9 изображен снимок во время рентгенографии при выполнении ВЭС из просвета правой почечной артерии.

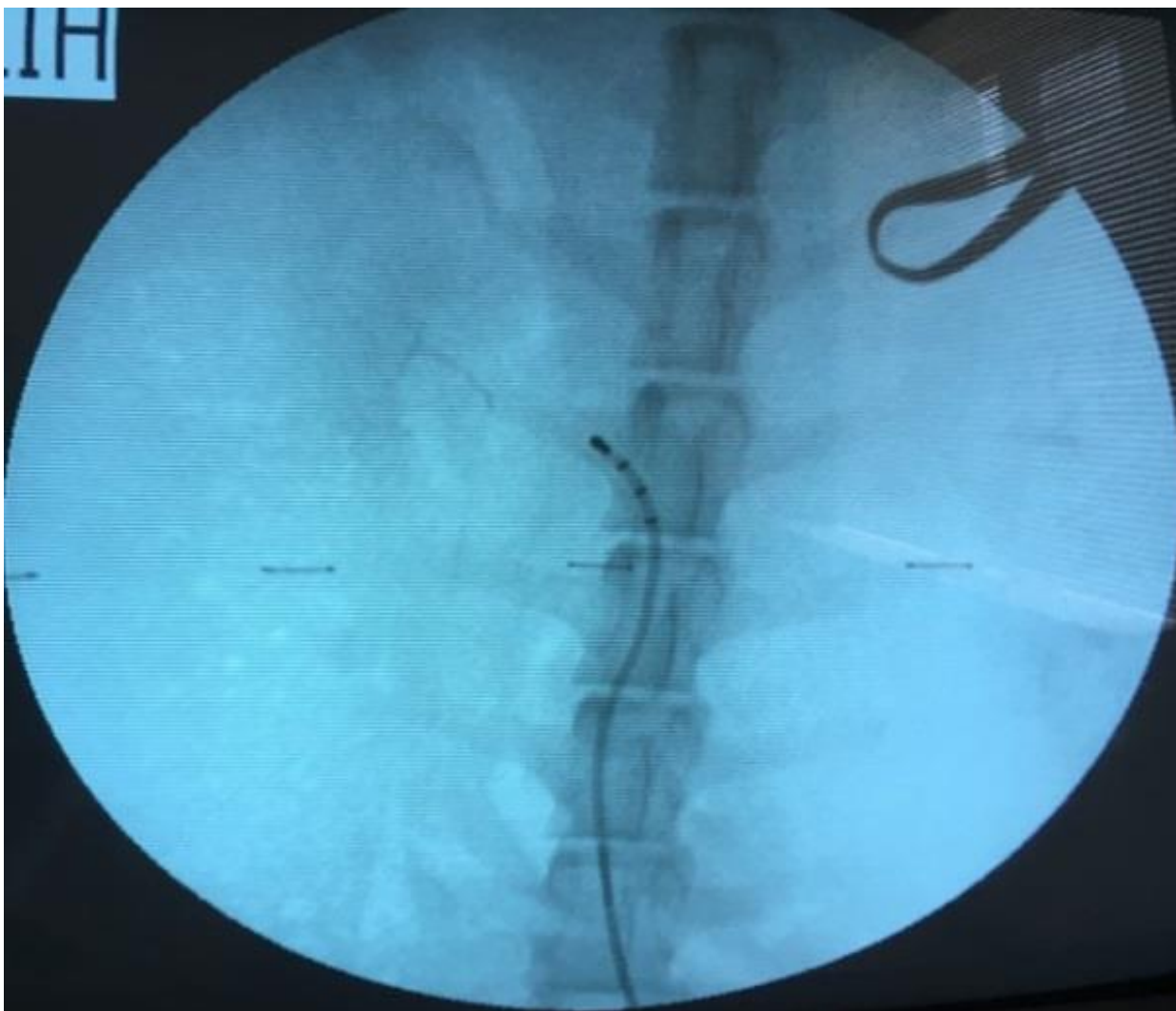
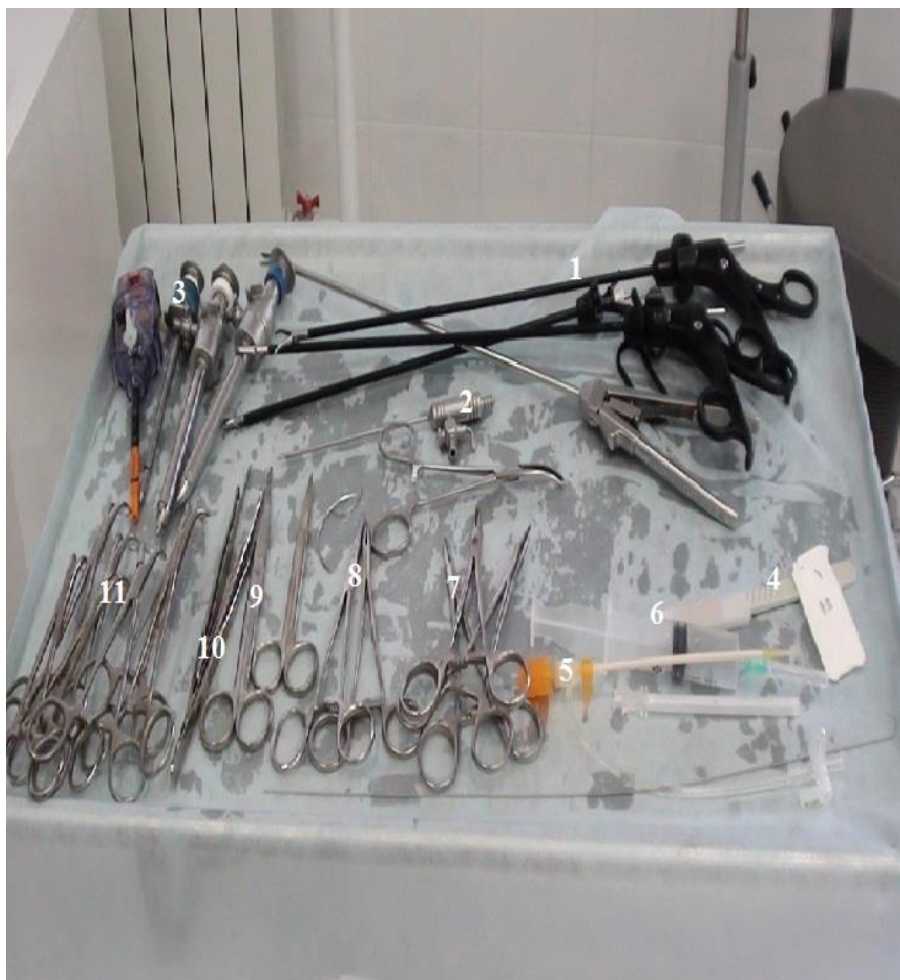


Рисунок 9. Расположение диагностического электрода для выполнения ВЭС из просвета правой почечной артерии.

После выполнения вышеописанной процедуры электрофизиологический катетер под рентгенологическим контролем ЭОПа в положении переднезадний (AP) позиционировался в просвете противоположной почечной артерии, в которой также выполнялась электрическая стимуляция с записью ответа АД по вышеописанной технологии. После регистрации контрольного измерения АД в

ответ на ВЭС электрофизиологический катетер-электрод извлекался из интродьюсера с гемостатическим клапаном.

На рисунке 10 изображены все необходимые инструменты для проведения лапароскопической ренальной денервации.



1. набор зажимов для лапароскопического доступа (полуволна, диссектор, иглодержатель);
2. игла Вереша;
3. набор троакаров;
4. скальпель;
5. гемостатический интродьюсер;
6. шприц 20мл;
7. зажимы Бильрот, Москит;
8. иглодержатели;
9. ножницы
10. пинцеты;
11. цапки.

Рисунок 10. Операционные инструменты

Через мини-доступ - разрез по белой линии живота в эпигастрии длиной 8–10 см производилась руминотомия (вскрытие одной из камер желудка - рубца). Она выполнялась с целью опорожнения содержимого желудка для дальнейшей адекватной инсуффляции абдоминальной полости. Все четыре камеры желудка очищались от содержимого. После его опорожнения рубец ушивался непрерывным швом. Мини-доступ ушивался послойно: париетальный листок брюшины вместе с апоневрозом ушивался непрерывным швом; края мышц, подкожно-жировая клетчатка, а также кожа сводились узловыми швами. В дальнейшем

устанавливалось 4 троакара: в субксийфидальной области диаметром 5 мм, в околопупочной области - 10 мм, по линии между подвздошной областью и фланком живота в месте пересечения с параректальной линией устанавливались как слева, так и справа троакары диаметром 12 мм. На рисунке 11 изображена схема расстановки троакаров. Жёсткий эндоскоп (лапароскоп) вводится в троакар диаметром 10 мм.

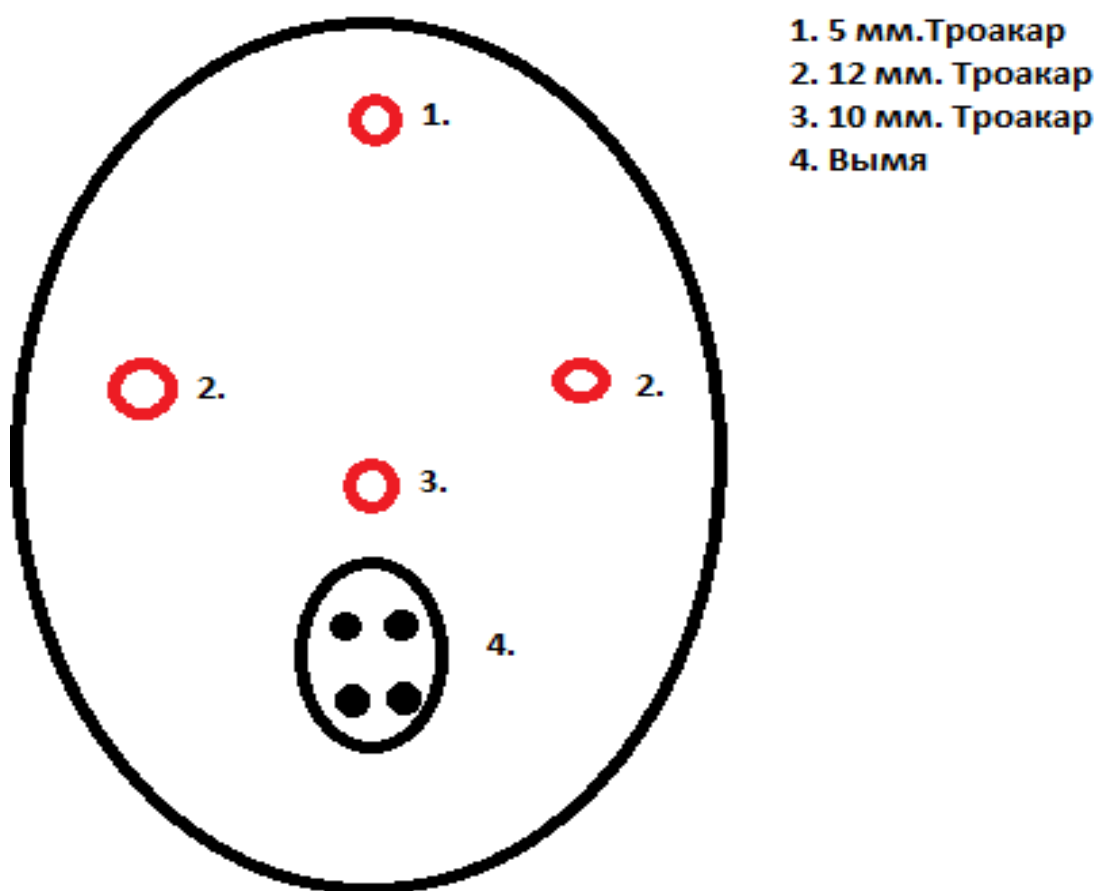


Рисунок 11. Схематическое изображение расположения троакаров на передней брюшной стенке.

Через троакары диаметром 12 мм и 5 мм вводились рабочие инструменты. Первоначально освобождалась париетальная брюшина, покрывающая аорту и переднюю поверхность почечных ножек. При помощи лапароскопических зажимов полутолзна кишечника отводился в сторону. В дальнейшем выполнялась диссекция париетальной брюшины. Для выделения почечной ножки использовались инструменты: лапароскопические диссектор и ножницы, а также

лапароскопический зажим полуволна. При появлении капиллярного кровотечения из мягких тканей брюшной полости (брюшина, жировая клетчатка) с целью гемостаза использовался стандартный биполярный коагулятор для эндоскопических операций. Лапароскопическим зажимом полуволна, а также диссектором производилось тупое выделение почечной артерии от аорты до ворот почки из жировой клетчатки. Дополнительно жировая клетчатка, отпрепарированная от сосуда, обрабатывалась монополярным лапароскопическим коагуляционным электродом с шаровидным наконечником. Выделение почечной артерии проводилось одинаково для правого и левого сосудов.

После выполненной механической ренальной денервации инструменты извлекались. Через троакары, установленные на границе подвздошной области и фланка живота, устанавливались 2 дренажа в брюшную полость в область сосудистых ножек почек. После позиционирования дренажных трубок в необходимом месте троакары извлекались под контролем эндоскопа с целью контроля наличия кровоточащих сосудов из передней брюшной стенки. Троакарные разрезы ушивались послойно узловыми швами.

Через интродьюсер с гемостатическим клапаном, в правой бедренной артерии, в брюшной отдел аорты вводился диагностический катетер JR под рентген-контролем. Выполнялось контрастирование почечных артерий для оценки их диаметра с целью исключения стеноза, а также выявление других структурных изменений почечной артерии, возникших в результате механической ренальной денервации. После видео и фотофиксации визуализированных почечных артерий диагностический катетер JR удалялся. Через гемостатический интродьюсер вводился диагностический электрофизиологический катетер, производилась ВЭС из просвета почечной артерии с регистрацией АД до и после стимуляции. ВЭС была выполнена в трех точках почечных артерий поочередно с ранее описанными параметрами. На рисунке 12 изображено измерение АД до и после ЛРД.



Рисунок 12. Измерение артериального давления до и после лапароскопической ренальной денервации.

(А - положение исследуемого животного на операционном столе во время контрольных измерений; В – показатели АД до ренальной денервации после ВЭС; С - показатели АД после выполненной ренальной денервации после ВЭС)

После выполнения контрольного измерения АД диагностический электрод удалялся. Интродьюсер с гемостатическим клапаном подтягивался на 2/3 своей длины, затем медленно удалялся. Киссетный шов во время удаления гемостатического интродьюсера постепенно утягивался, вплоть до полного

закрытия пункционного отверстия в бедренной артерии. После удаления гемостатического интродьюсера и фиксации киссетного шва на стенку бедренной артерии, в области пункции, накладывалось дополнительно 3 узловых шва.

Мягкие ткани паховой области обрабатывались антисептическим раствором повидон-йод и ушивались послойно. В дальнейшем всем исследуемым животным, которым выполнялась лапароскопическая ренальная денервация, после оперативного вмешательства вводился клексан 40 мг в течение 3 дней однократно в сутки, подкожно. Через 3 дня клексан заменялся на гепарин. Гепарин вводился подкожно из расчета 100ЕД/кг/сут. 3 раза в сутки в течение 14 дней. С целью профилактики гнойно-септических осложнений ежедневно в течение трех дней внутримышечно вводился 1 грамм цефтриаксона в разведении с физиологическим раствором (NaCl 0,9%) объемом 10 мл.

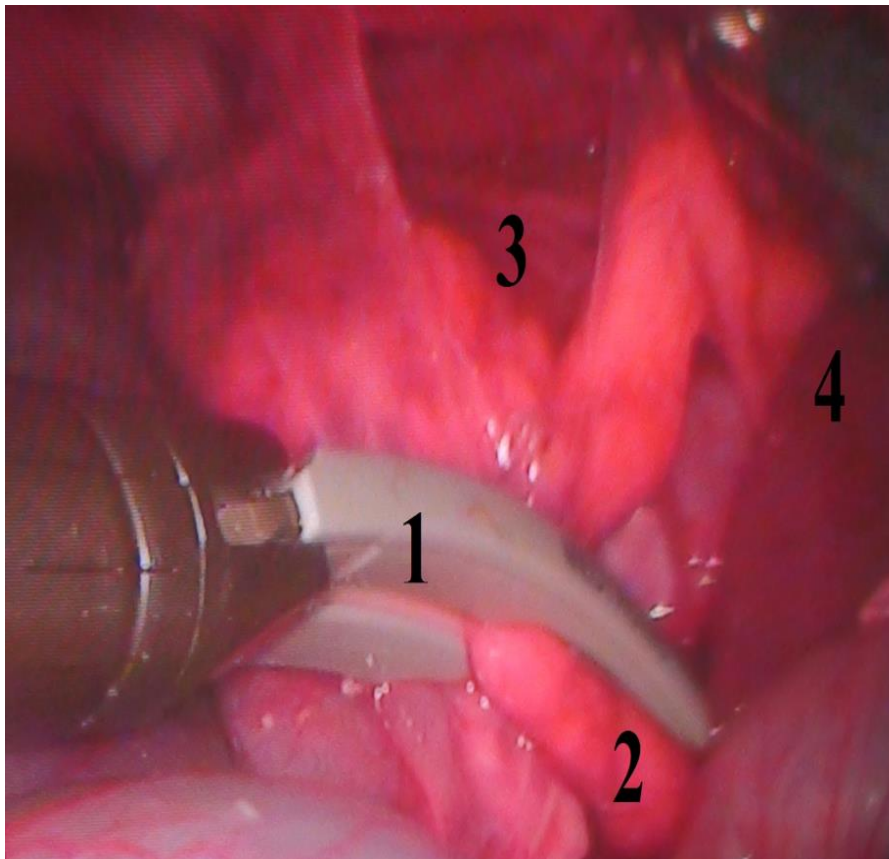
2.4 Методика выполнения лапароскопической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода

Всем животным, которые находились в III исследуемой группе, где выполнялась лапароскопическая ренальная денервация с использованием зажима-электрода, производились контрольно-измерительные манипуляции с визуализацией почечных артерий, определением АД в ответ на ВЭС, измерения уровня креатинина, мочевины, как и в контрольной группе. В дальнейшем лапароскопически производилось выделение почечных артерий из параартериальной жировой клетчатки справа и слева так же, как и в группе лапароскопической механической ренальной денервации. Из 12-мм троакара извлекался рабочий инструмент и вводился биполярный радиочастотный орошаемый зажим-электрод (рисунок 13).



Рисунок 13. Радиочастотный орошаемый зажим-электрод для абляции стенки почечной артерии.

Под видеоконтролем производилось заведение бранши биполярного орошаемого радиочастотного зажима-электрода на медиальную часть почечной артерии (рисунок 14).



1. Радиочастотный зажим-электрод;
2. Правая почечная артерия;
3. Правая почка;
4. Левая доля печени

Рисунок 14. Выполнение радиочастотного абляционного воздействия. Абляционный зажим-электрод наложен на медиальную часть правой почечной артерии.

Браньши данного эндоскопического хирургического инструмента смыкаются на медиальном отделе почечной артерии. Биполярный орошаемый зажим-электрод подключался к генератору, с помощью которого и выполнялась радиочастотная абляция с автоматическим подбором параметров для достижения трансмурального повреждения (рисунок 15). Параметры орошения составляли 30 мл в 1 минуту.



Рисунок 15. Радиочастотный генератор с функцией автоматического подбора параметров воздействия.

Радиочастотное воздействие на почечную артерию проводилось со следующими параметрами: импеданс – 75 – 110 ом, мощность – 15 - 25 Ватт, эффект трансмурального повреждения достигался через 1 минуту воздействия. На правую и левую почечные артерии наносилось по 2 эффективные радиочастотные аппликации. Достижение трансмурального повреждения автоматически фиксировалось на генераторе.

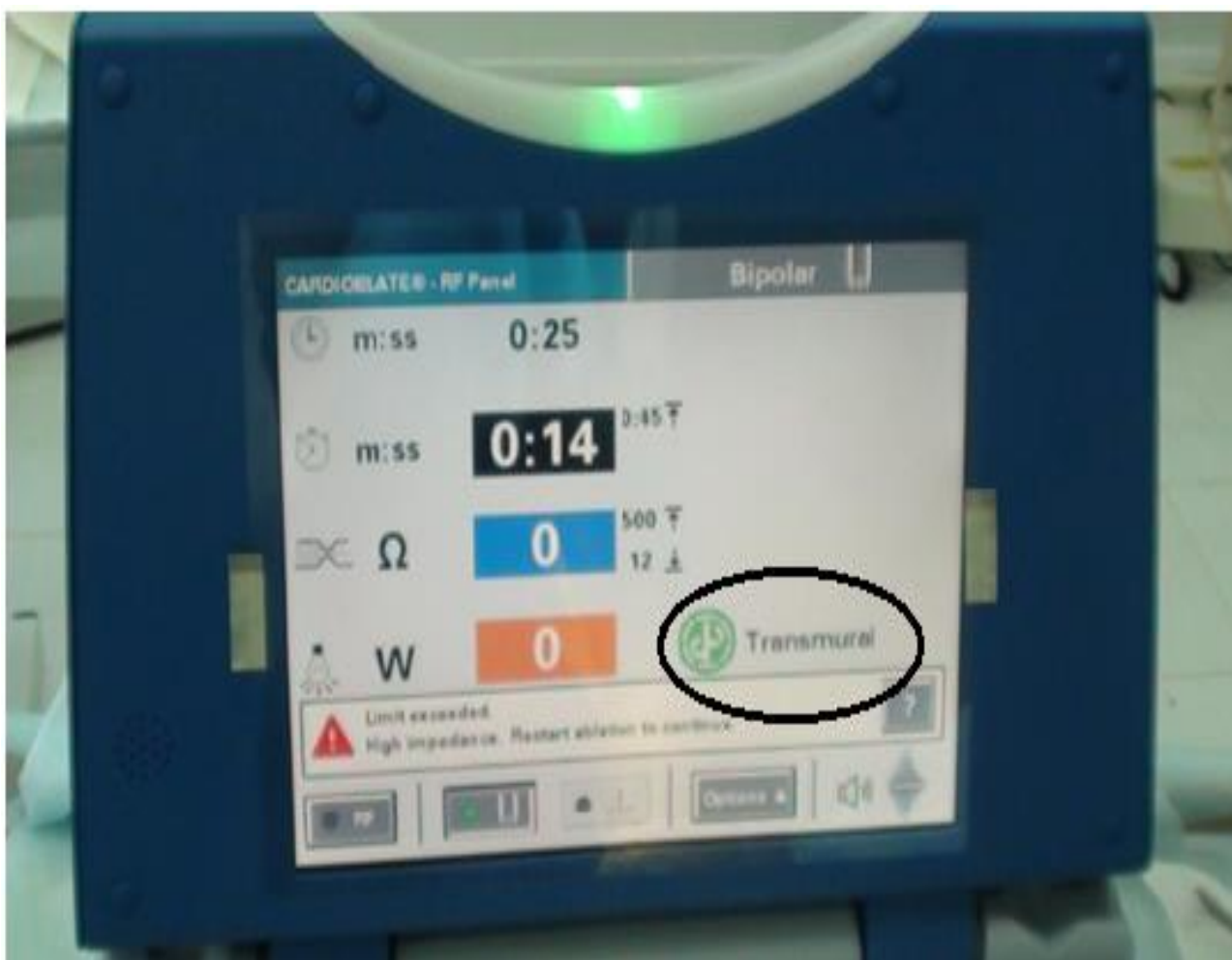


Рисунок 16. Достижение трансмурального повреждения по данным радиочастотного генератора.

После выполнения РЧА на почечных артериях через троакары, установленные на границе подвздошной области и фланка живота, устанавливались 2 дренажа в брюшную полость в области сосудистых ножек почек. После позиционирования дренажных трубок в необходимом месте троакары удалялись под видеоконтролем с целью проверки гемостаза в данных областях. Троакарные разрезы ушивались узловыми швами.

Через интродьюсер с гемостатическим клапаном в правой бедренной артерии в брюшной отдел аорты заводился диагностический катетер JR под рентген-контролем с целью выполнения контрастирования почечных артерий для исключения ятрогенных повреждений. Затем, после извлечения диагностического катетера, в просвет почечных артерий вводился электрофизиологический катетер.

Выполнялась ВЭС в трех точках почечных артерий с определением АД для оценки эффективности.

После фотофиксации просвета почечных артерий и измерения АД в ответ на ВЭС гемостатический интродьюсер удалялся. Пункционное отверстие закрывалось киссетным швом, мягкие ткани паховой области обрабатывались антисептическим раствором повидон-йод и ушивались послойно. Антикоагулянтная терапия, а также антибактериальная проводилась по той же схеме, как и в группе животных, которым выполнялась лапароскопическая механическая ренальная денервация.

2.5 Методы оценки эффективности и безопасности лапароскопической ренальной денервации

При обследовании, как во время выполнения исследования 1, так и исследования 2, всем животным выполнялось определение уровня креатинина и мочевины крови, а также исходного уровня артериального давления. До выполнения лапароскопической механической РДН и лапароскопической комбинированной РДН с использованием зажима-электрода всем животным производилась контрольная ангиография почечных артерий для последующей оценки возможного её стенозирования в послеоперационном периоде. Также выполнялась фото и видеофиксация с целью получения ориентира при проведении диагностического катетера для ВЭС в просвет почечной артерии. Затем выполнялась высокочастотная электрическая стимуляция из просвета почечной артерии для оценки ответа АД. После проведенного оперативного вмешательства повторно выполнялась ангиография почечных артерий с целью визуализации просвета сосудов для выявления ятрогенных повреждений. По завершении контрастирования выполнялась контрольная ВЭС, в ходе которой оценивались показатели артериального давления в ответ на данное воздействие.

Для клинического контроля возникновения раневой инфекции проводился ежедневный осмотр послеоперационных швов на наличие признаков воспаления: отек, гиперемия, отделяемое из послеоперационной раны. В дальнейшем, через 14 дней, 1 месяц и 6 месяцев, выполнялся внутривенный забор крови для контроля

уровня креатинина и мочевины крови с целью оценки функции почек. Через 14 дней, 30 суток, а также на 6-й месяц после выполненной ренальной денервации производились контрольная ангиография и высокочастотная электрическая стимуляция с записью показателей ответа АД на данную процедуру. В таблице 4 показан используемый чек-лист для контроля обследований лабораторных животных согласно дизайну исследования.

Таблица 4. Чек-лист обследований в периоды наблюдений за животными.

Вид обследования	до ЛРД	1 день	14 день	30 дней	6 мес.
Осмотр животных	+	+	+	+	+
Оценка раневых осложнений	+	+	+	+	+
Ангиография	+	+	+	+	+
ВЭС	+	+	+	+	+
Креатинин	+	+	+	+	+
Мочевина	+	+	+	+	+

Для оценки разрушения параартериальных нервных волокон проводилось гистологическое исследование стенки почечной артерии и окружающей их жировой клетчатки через 6 месяцев после оперативного вмешательства. Артерии разрезали в поперечном и продольном сечении, проводили тщательный осмотр внутренней оболочки сосуда. Анализ гистологических процессов проводили на микроскопе «Axioscop 40» с фотокамерой «AxioCam MRc5» («Carl Zeiss», Германия). Измерения осуществляли с использованием системы «AxioVision» при увеличении в 200 и 400 раз.

2.6 Методы статистической обработки полученных данных

Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009 – 2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>). Дополнительно использовалась программа StatPlus: mac Pro Build 8.0.4.0/Core v7.8.11 AnalystSoft Inc. (2004 –2021).

Перед началом анализа была рассчитана описательная статистика: графический анализ распределения данных, исследование законов распределения данных, расчет основных статистических характеристик – среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки, был проведен разведочный анализ данных с проверкой исследуемых данных на наличие выпадающих значений.

Проверка нормальности наблюдений в группах была проведена при помощи теста Шапиро-Уилка. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

ГЛАВА III

Результаты эксперимента №1

3.1 Анализ локального воспаления

Анализ локального воспаления включал оценку клинических признаков (гипертермия, отек, гнойное отделяемое из послеоперационных ран) и гистологическую оценку воспалительной инфильтрации (слабая, выраженная).

В течение всего периода наблюдения у животных, включенных в исследования, признаков воспаления обнаружено не было. У лабораторных животных заживление послеоперационных швов происходило первичным натяжением. Отека, гиперемии, гипертермии и гнойного отделяемого из послеоперационных ран не наблюдалось.

3.2 Исследование №1

3.2.1 Анализ артериального давления в ответ на внутрисосудистую электрическую стимуляцию

Всем животным после разделения на группы производилось измерение АД. (таблица 5)

Таблица 5. Показатели АД до ВЭС.

	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	124,27±4,19	126,47±3,66	0,137
ДАД в мм рт. ст.	82,67±5,07	83,2±4,23	0,757

После контрольного измерения всем животным была выполнена ВЭС из просвета почечных артерий, которая привела к скачкообразному повышению как систолического АД, так и диастолического АД (таблица 6).

Таблица 6. Показатели АД после ВЭС.

	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	192,6±10,61	186,47±7,14	0,074
ДАД в мм рт. ст.	126,6±10,57	120,33±10,49	0,115

На рисунке 17 представлены вышеперечисленные данные с целью визуализации происходивших изменений как САД, так и ДАД у исследуемых животных после выполненной ВЭС из просвета почечных артерий. Показаны диаграммы размаха для АД, в которых ящик отображает медиану, 1-ю и 3-ю квартили, усы ящика – максимальное и минимальное значения, знак «х» - среднее значение.

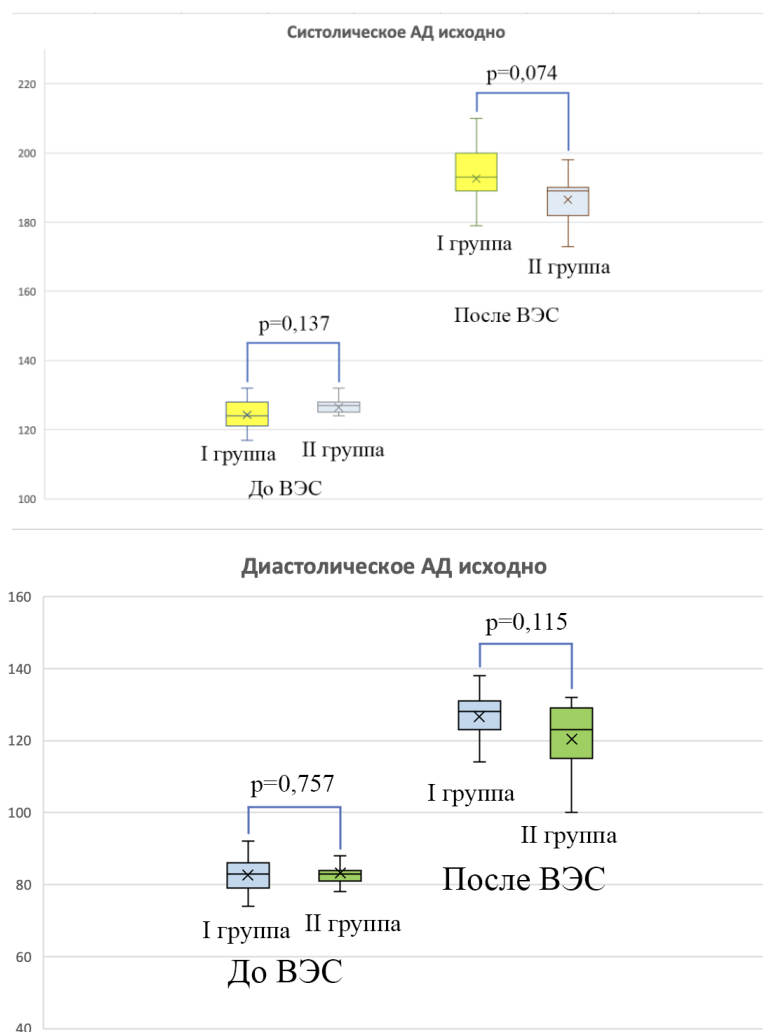


Рисунок 17. Изменения САД и ДАД после ВЭС.

Скачкообразное повышение АД было во всех группах. В среднем САД увеличилось на 64,88 мм рт. ст., а ДАД возросло на 39,35 мм рт. ст.

После произведённых измерений гипертензивного ответа на ВЭС во II группе исследуемых животных было произведено оперативное вмешательство согласно дизайну исследования. После лапароскопической ренальной денервации произведено измерение показателей САД и ДАД (таблица 7).

Таблица 7. Показатели АД после ЛРД до ВЭС.

	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	124,27±4,19	128,13±3,54	0,011
ДАД в мм рт. ст.	82,67±5,07	90,8±10,00	0,009

После выполненной механической ЛРД и произведенных измерений АД всем животным произведена ВЭС из просвета почечных артерий с записью полученных результатов АД (таблица 8, рисунок 18).

Таблица 8. Показатели АД после ЛРД после ВЭС.

	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	192,6±10,61	131,07±5,42	<0,001
ДАД в мм рт. ст.	126,6±10,57	92,67±6,76	<0,001

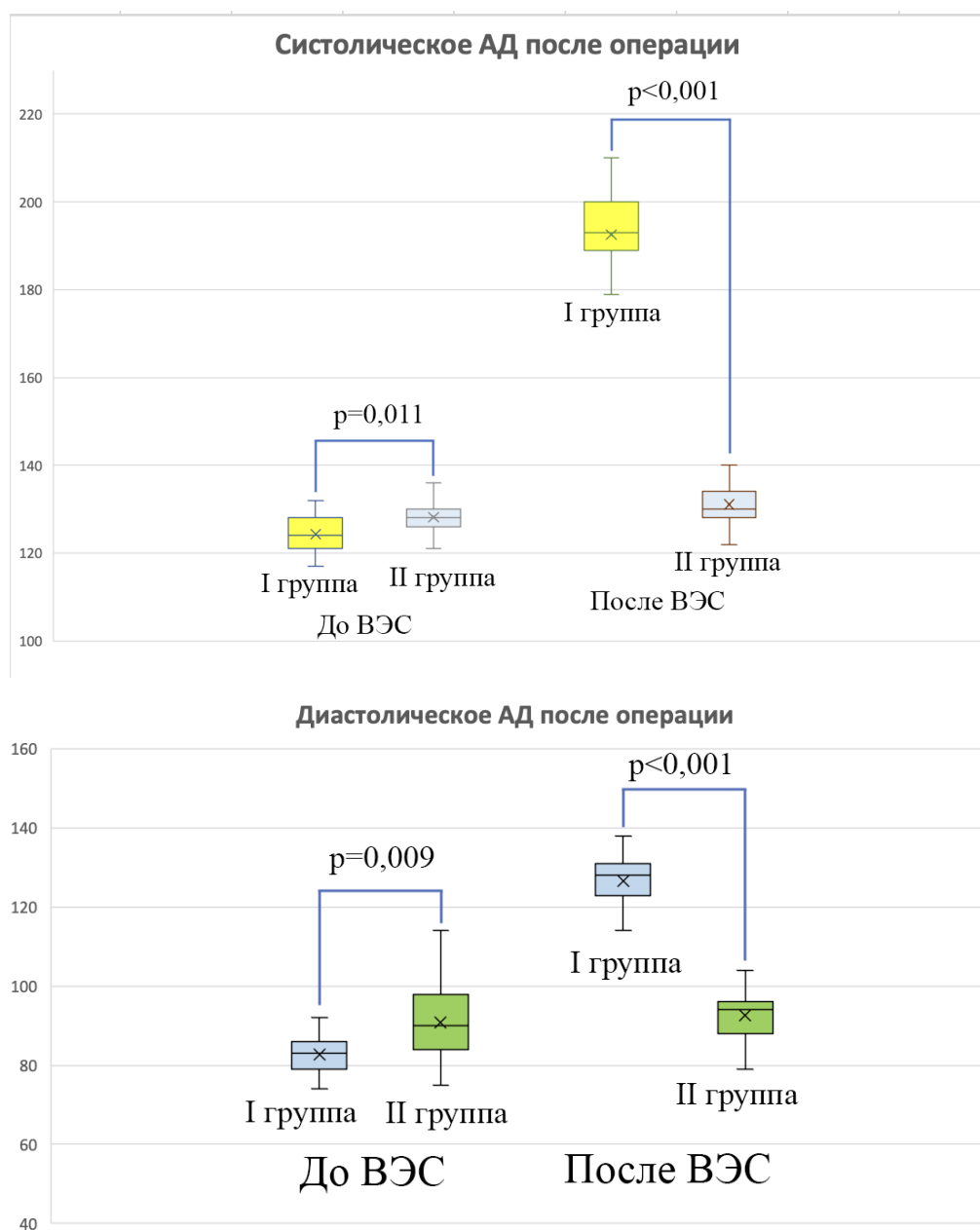


Рисунок 18. Изменения САД и ДАД после ЛРД после ВЭС.

Из представленных данных (рисунок 18) видно, что после выполненной механической ЛРД (разрушение нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке) гипертензивного ответа не было. А в контрольной группе повышение АД в ответ на ВЭС из просвета почечных артерий сохраняется.

Через 14 суток всем животным из трех исследуемых групп было выполнено контрольное измерение ответа АД на проводимую ВЭС из просвета почечных артерий (таблицы 9).

Таблица 9. Показатели АД в ответ на ВЭС через 14 суток

до ВЭС.			
	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	123,4±4,39	120,93±2,52	0,069
ДАД в мм рт. ст.	78,53±7,10	78,07±4,10	0,827
после ВЭС			
САД в мм рт. ст.	188,87±7,84	182,87±12,73	0,131
ДАД в мм рт. ст.	124,93±9,34	129,07±9,57	0,241

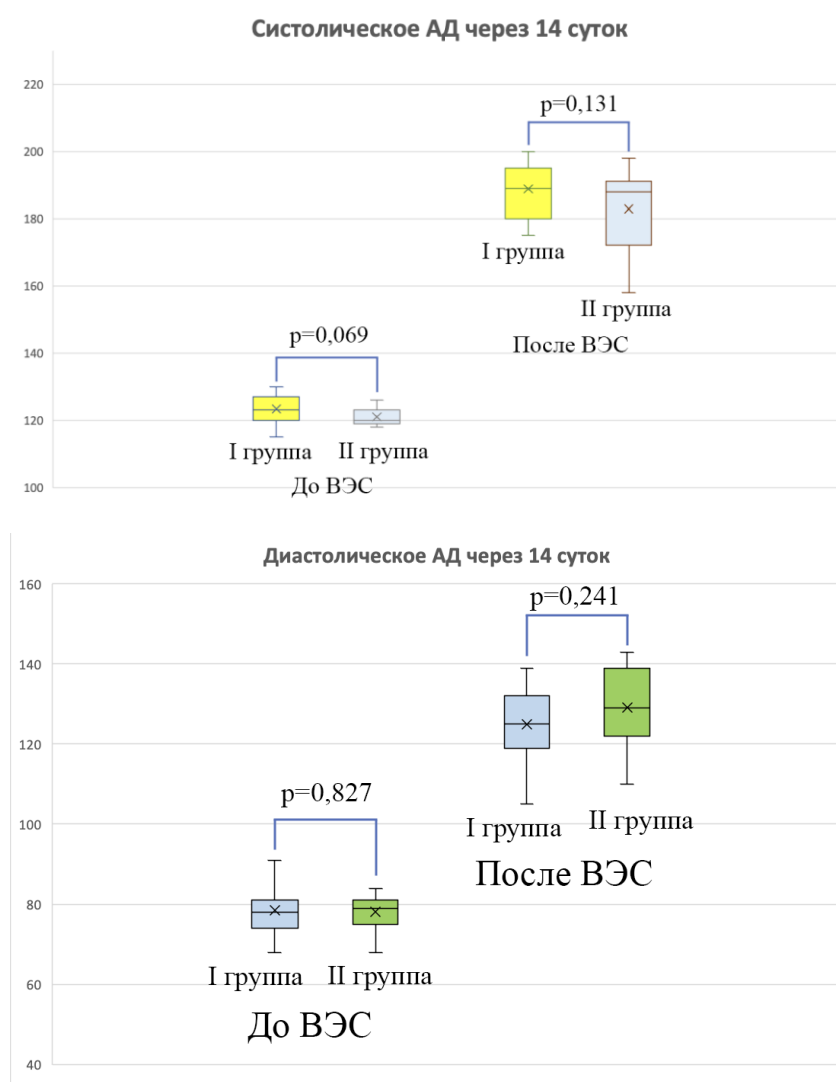


Рисунок 19. Изменения САД и ДАД после ВЭС через 14 суток.

Согласно полученным данным (рисунок 19) у исследуемых животных II группы уже через 14 суток отсутствовал гипотензивный эффект. В среднем прирост САД

на фоне ВЭС из просвета почечных артерий как в I, так и во II группах составил 63,71 мм рт. ст., а ДАД 48,7 мм рт. ст.

В дальнейшем, через 30 дней, проводилось повторное измерение АД у всех исследуемых животных, после чего выполнена ВЭС из просвета почечных артерий с регистрацией ответа АД для оценки гипотензивного эффекта (таблицы 11, 12).

Таблица 10. Показатели АД в ответ на ВЭС через 30 дней

до ВЭС.			
	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	124±4,47	122,4±2,97	0,258
ДАД в мм рт. ст.	82,6±4,42	82,47±3,60	0,928
после ВЭС			
САД в мм рт. ст.	196,33±8,56	188±11,68	0,034
ДАД в мм рт. ст.	123,27±6,43	128,4±10,35	0,114

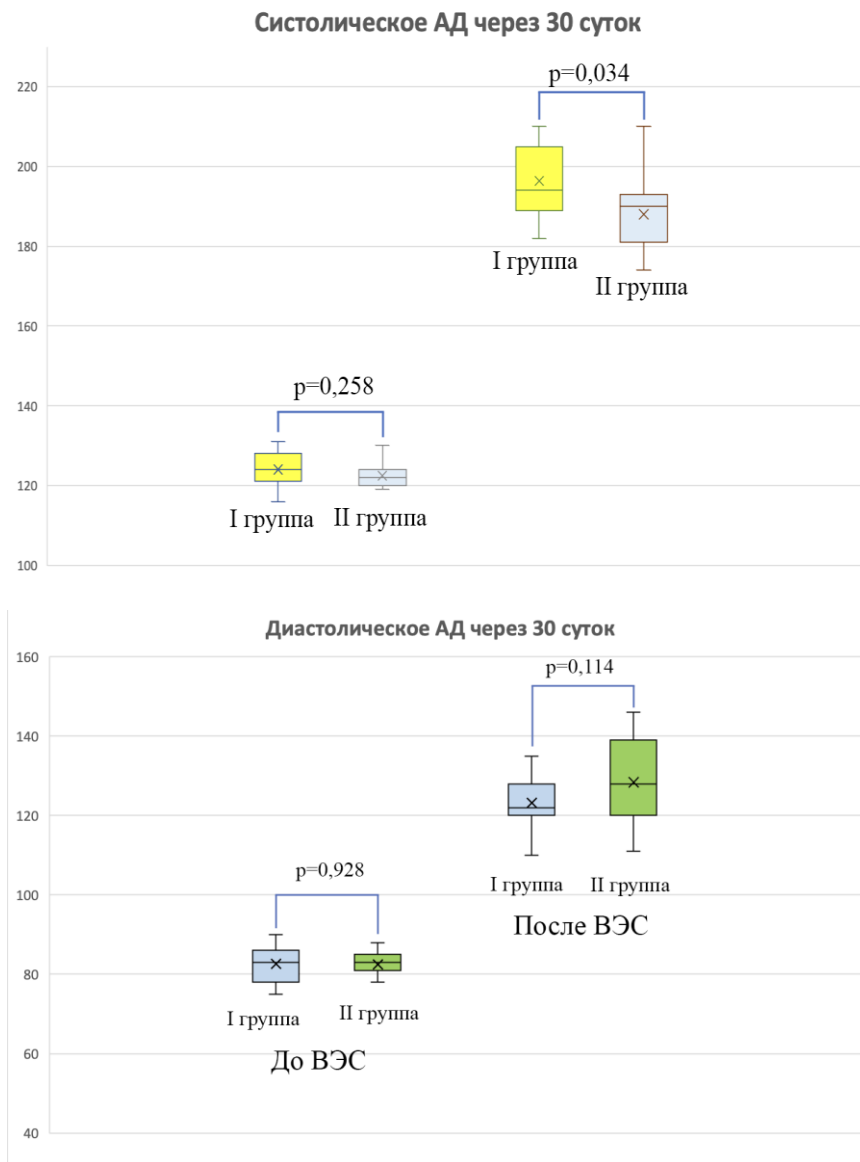


Рисунок 20. Изменения САД и ДАД после ВЭС через 30 дней.

Как видно из представленной диаграммы (рисунок 20), через 30 суток гипотензивный эффект во II исследуемой группе отсутствовал. В I и II группах средний прирост САД на фоне ВЭС из просвета почечных артерий составил 68,97 мм рт. ст., а ДАД 43,3 мм рт. ст.

По истечении 6 месяцев, на 185-й день исследования от момента последней операции, всем животным выполнялось окончательное измерение АД до и после ВЭС из просвета почечных артерий (таблица 11).

Таблица 11. Показатели АД до ВЭС через 185 дней (6 месяцев)

до ВЭС.			
	I группа (контрольная)	II группа	p
САД в мм рт. ст.	123,2±3,76	126,6±3,42	0,015
ДАД в мм рт. ст.	83±5,53	79,47±2,85	0,036
после ВЭС			
САД в мм рт. ст.	196,47±5,33	193,87±8,72	0,333
ДАД в мм рт. ст.	130,27±8,59	131,93±7,21	0,569

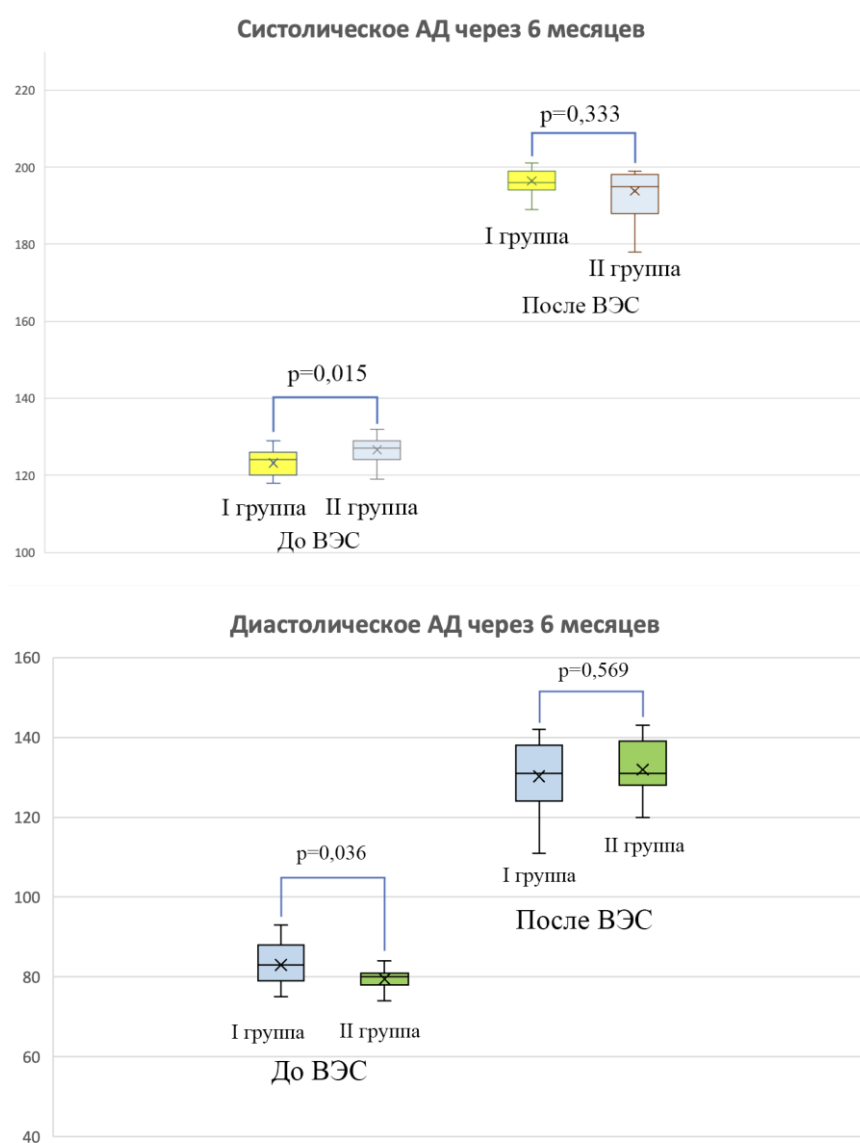


Рисунок 21. Изменения САД и ДАД после ВЭС через 185 дней (6 месяцев).

На представленных данных (рисунок 21) видно, что эффект от механической ЛРД отсутствовал. В обеих группах наблюдалось скачкообразное повышение САД на 70,27 мм рт. ст., а ДАД на 49,87 мм рт. ст.

Следовательно, эффективность лапароскопической механической ЛРД была краткосрочной, восстановление гипертензивного ответа наблюдалось уже через 14 дней после оперативного вмешательства.

3.2.2 Анализ ангиографии почечных артерий

Сравнительная ангиография почечных артерий в первые сутки после оперативного вмешательства, а также на 14, 30 и 185-й дни, стенозов почечных артерий и других анатомических ятрогенных аномалий не выявила. На представленных исследованиях почечных артерий (рисунки 22, 23) визуализируется диагностический катетер JR, установленный в устье правой почечной артерии. Происходит заполнение сосуда контрастным йодо-содержащим веществом с дальнейшей оценкой его внутреннего просвета.

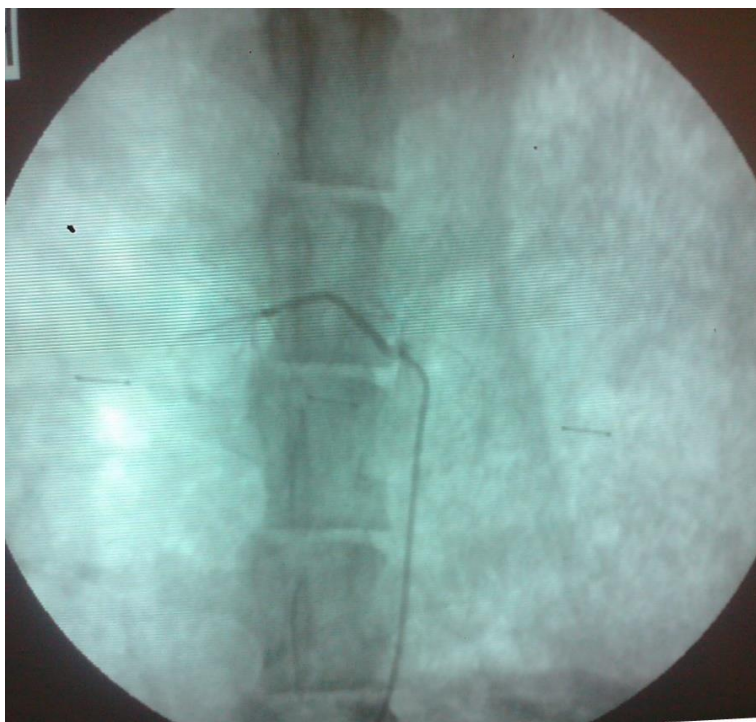


Рисунок 22. Ангиография правой почечной артерии перед оперативным вмешательством у лабораторного животного II исследуемой группы.

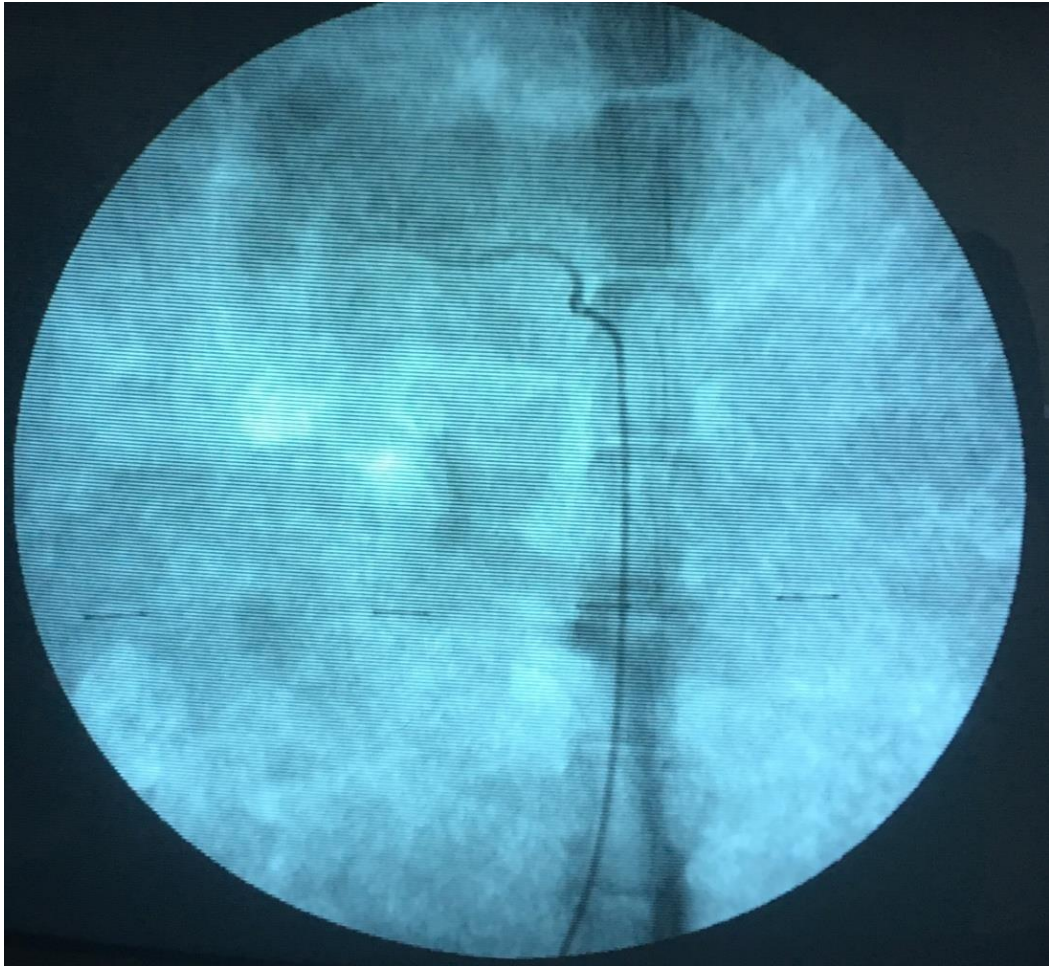


Рисунок 23. Ангиография правой почечной артерии через 6 месяцев после оперативного вмешательства у лабораторного животного II исследуемой группы.

Представленная сравнительная ангиография почечных артерий исследуемых животных II исследуемой группы показывает отсутствие анатомических ятрогенных аномалий после выделения почечной артерии из параартериальной жировой клетчатки до адвентициального слоя.

3.2.3 Анализ уровня креатинина и мочевины

Всем исследуемым животным из всех групп проводился контроль биохимических показателей крови (креатинина, мочевины) согласно графику: перед операцией, в течение 1 часа после операции, на 14-е сутки, на 30-е сутки и через 6 месяцев (таблица 12, рисунок 24).

Таблица 12. Сравнение уровня креатинина (мкмоль/л) у животных в исследуемых группах.

Сроки наблюдения	Уровень креатинина (N 60-110 мкмоль/л)		
	I группа	II группа	p
До ЛРД	72,2±4,41	73,1±3,87	0,543
После ЛРД	72,2±4,41	85,7±5,12	< 0,001
Через 14 сут.	74,5±5,19	83,4±3,76	< 0,001
Через 30 сут.	74,9±3,43	80,9±3,89	< 0,001
Через 6 мес.	76,5±4,34	80,4±4,95	0,031

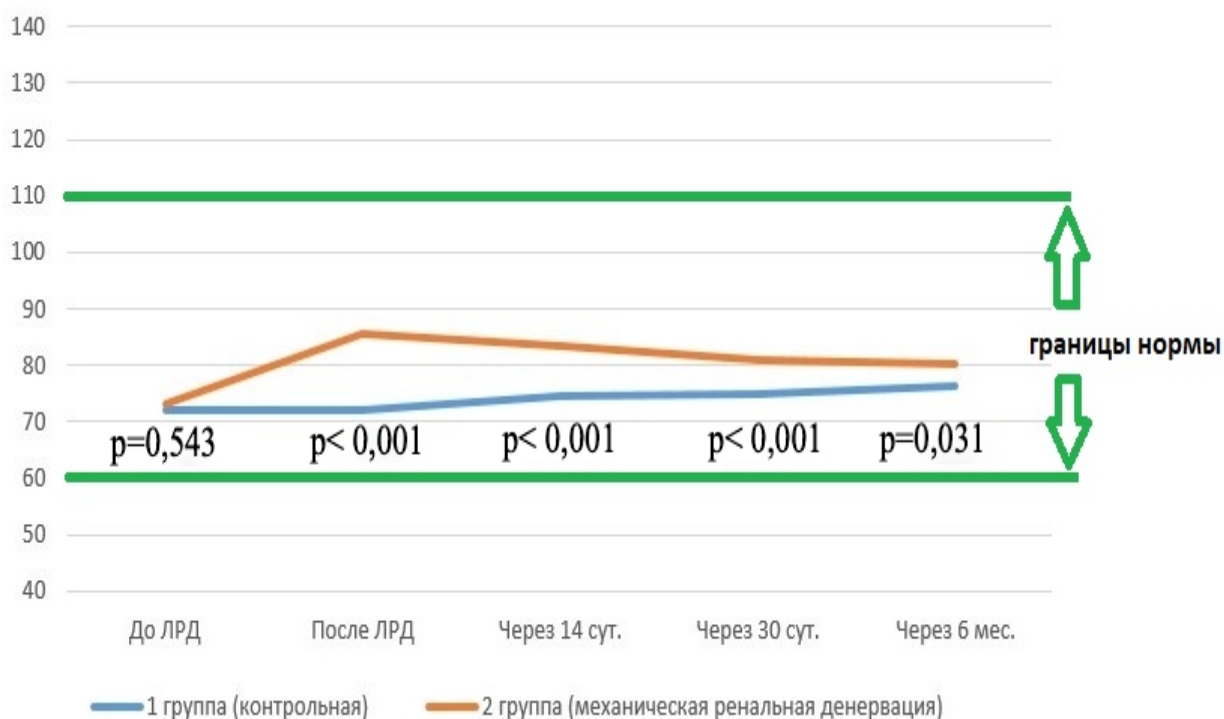


Рисунок 24. Сравнение уровня креатинина контрольной группы и II группы лабораторных животных.

Как видно из представленных данных, показатели креатинина сразу после операции в среднем повысились на 12,6 мкмоль/л у животных, которым была выполнена механическая ЛРД. Однако данное повышение было в пределах допустимых границ нормы.

Всем лабораторным животным исследовался и показатель мочевины согласно дизайну исследования: перед операцией, в течение 1 часа после операции, на 14-е сутки, на 30-е сутки и через 6 месяцев (таблица 13, рисунок 25).

Таблица 13. Сравнение уровня мочевины (ммоль/л) у животных в исследуемых группах.

Сроки наблюдения	Уровень мочевины (N 3,0-9,2 ммоль/л)		
	I группа	II группа	p
До ЛРД	7,1±0,47	7,4±0,54	0,130
После ЛРД	7,1±0,47	8,5±0,73	< 0,001
Через 14 сут.	6,7±0,67	7,7±1,02	0,004
Через 30 сут.	6,6±0,58	7,6±0,81	0,001
Через 6 мес.	6,9±0,51	7,4±0,55	0,017

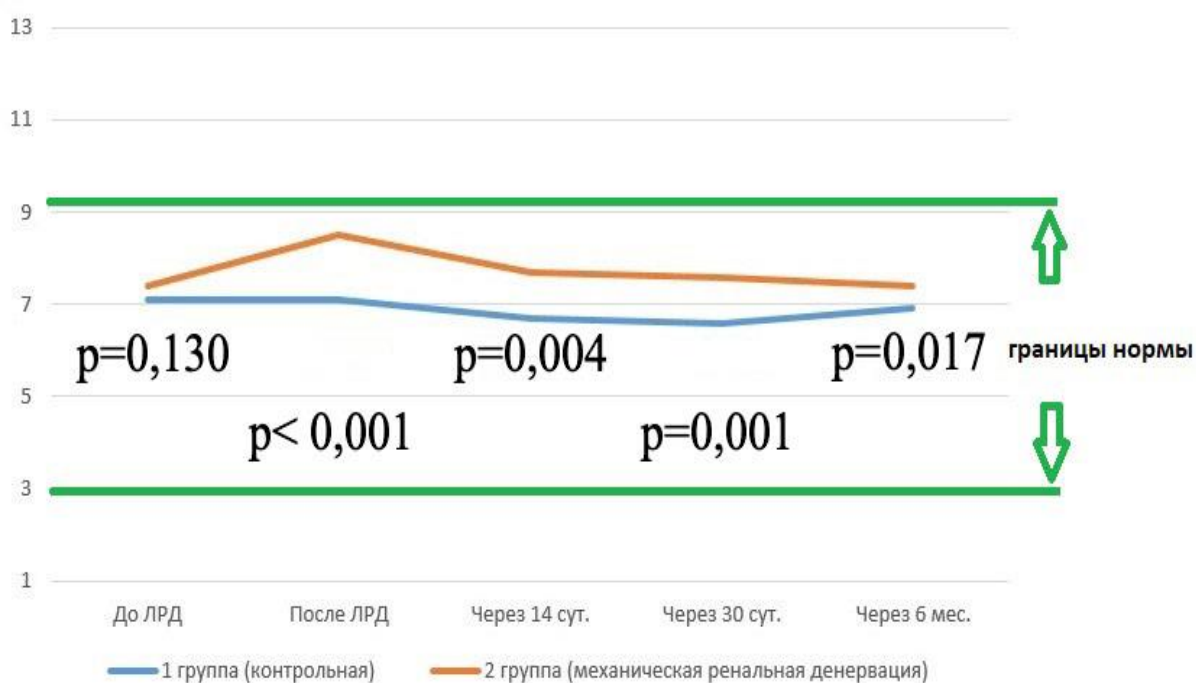


Рисунок 25. Сравнение уровня мочевины контрольной группы и II группы лабораторных животных..

Учитывая данные мониторинга мочевины крови у лабораторных животных, которым была выполнена механическая ЛРД, отмечалось повышение на 1,4 ммоль/л данных показателей. Подъем биохимических показателей был в пределах границ нормы. Таким образом, данных за значимое нарушение функции почек получено не было.

3.2.4 Анализ гистологического исследования срезов почечных артерий

Через 6 месяцев (185 дней) для дальнейшего гистологического исследования параартериальной жировой клетчатки и стенки почечной артерии животные выводились из эксперимента методом эвтаназии с использованием седативных препаратов и ингаляционным введением CO₂ через маску. Выполнение эвтаназии выполнялось согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, № 123 от 18 марта 1986 г., г. Страсбург, и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», а также правилам надлежащей лабораторной практики, утвержденным Приказом Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Первым этапом кусочки фиксировали в 10 % забуференном формалине в течение 10 суток. Для фиксации были выбраны проксимальный, медиальный и дистальный отделы сосуда, небольшие кусочки (толщиной 0,5 см). При окончании фиксации объекты тщательно промывали в проточной водопроводной воде. После этого стенку артерии, а также окружающую ее жировую клетчатку заливали в парафин обычным путем. В дальнейшем из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 – 6 микронов. Парафиновые срезы, наклеенные на предметные стёкла, освобождали от парафина, производили гидратацию срезов путём поэтапного помещения их в спирты убывающей концентрации (96°, 80°, 60°, 40°), а затем в дистиллированную воду. Окрашивали срезы сначала раствором ядерного (основного) красителя – гематоксилина. После этого срезы переносили в

водопроводную воду, имеющую щелочную среду, для окисления гематоксилина. При этом он приобретал синий цвет, а затем всполаскивали в дистиллированной воде. Далее окрашивали срезы раствором цитоплазмального (кислого) красителя – эозина. Избыток красителя смывали дистиллированной водой. Затем окрашенные срезы обезвоживали, просветляли в карбол-ксилоле, а затем – в двух порциях ксилола. Заключительным этапом на срез стеклянной палочкой наносили маленькую каплю раствора канадского бальзама (полистирола, дамар-лака и др.) и накрывали обезжиренным покровным стеклом, осторожно опуская его под углом, стремясь избежать попадания пузырьков воздуха. Все срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, по Маллори в модификации Гейденгайна, а также использовали гистохимические окраски толуидиновым синим.

3.2.4.1 Гистологическая характеристика контрольного материала

(I экспериментальная группа)

В контрольном материале определяются миелиновые нервные волокна, состоящие из осевого цилиндра (аксона) и оболочки из нейролеммоцитов (рисунок 26).

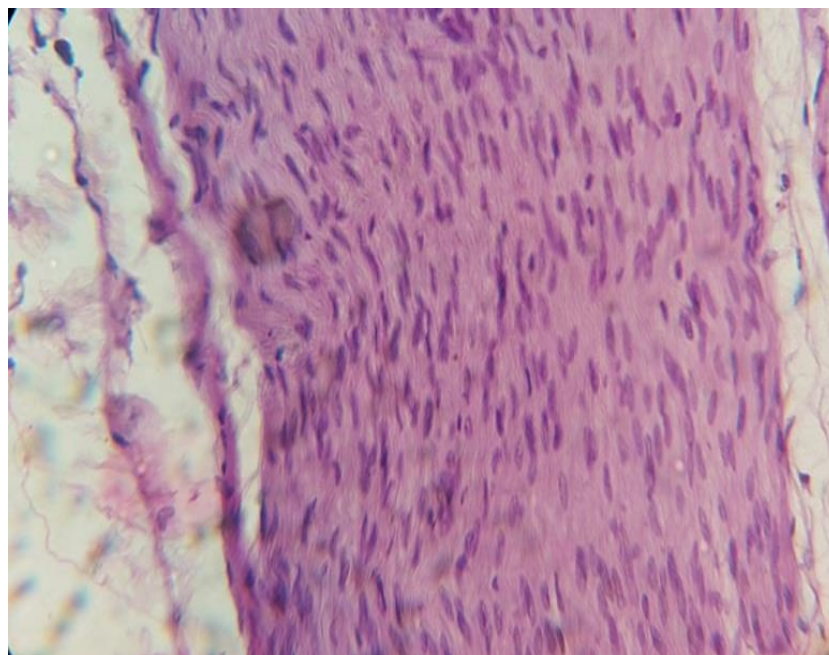


Рисунок 26. Миелиновое нервное волокно (контроль). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

Оболочка нервного волокна состоит из двух слоёв: внутреннего и наружного. Внутренний слой (миелиновый) более толстый. Наружный слой более тонкий, состоит из нейролеммоцитов и нейролеммы (рисунок 27).

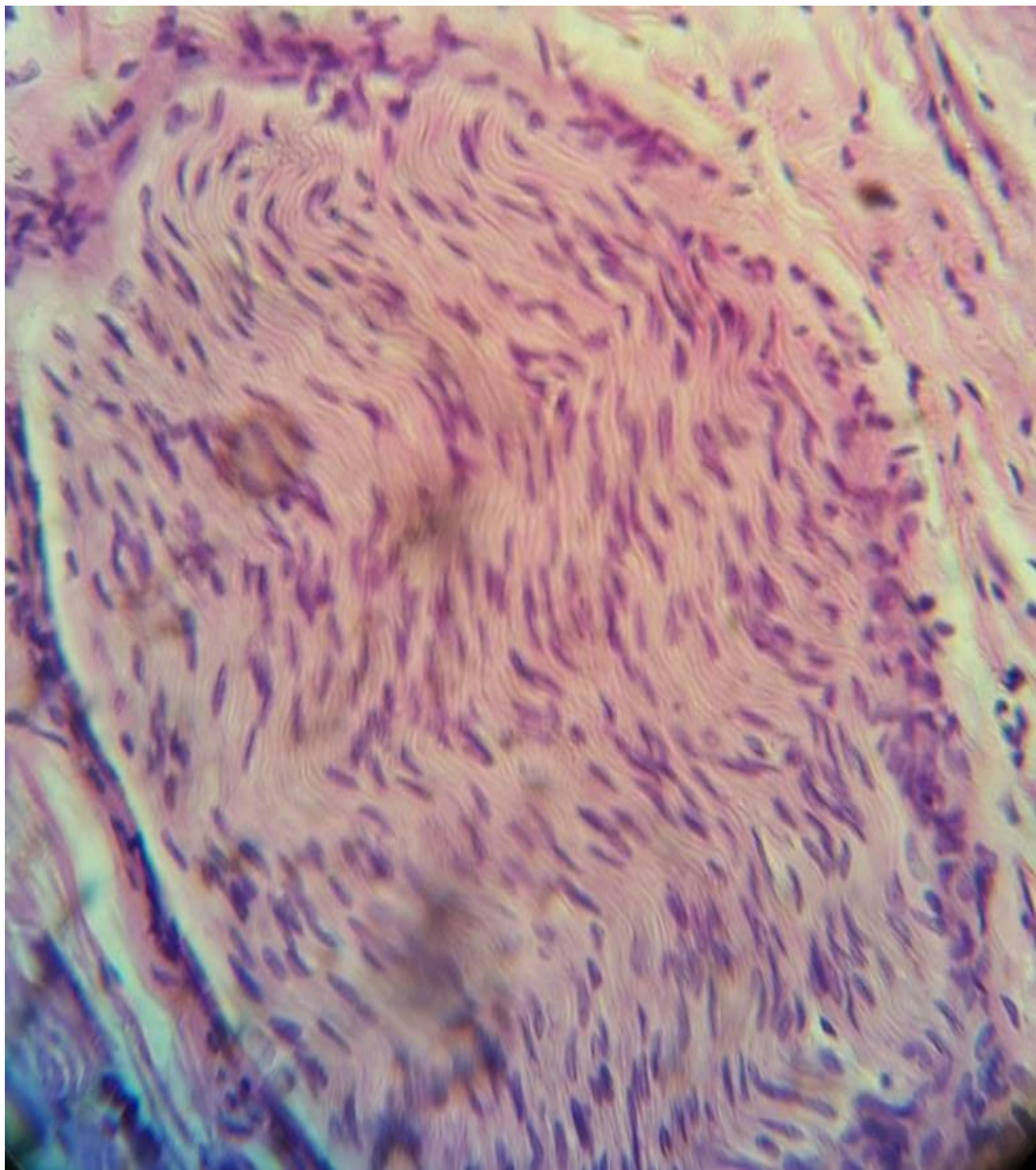


Рисунок 27. Слои оболочки нервного волокна: миелиновый слой и нейролеммоциты (контроль). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

В миелиновой оболочке встречаются участки, где отсутствует миелиновый слой. Это участок волокна, где заканчивается один леммоцит и начинается другой. Описанные участки представляют собой узловые перехваты (рисунок 28).

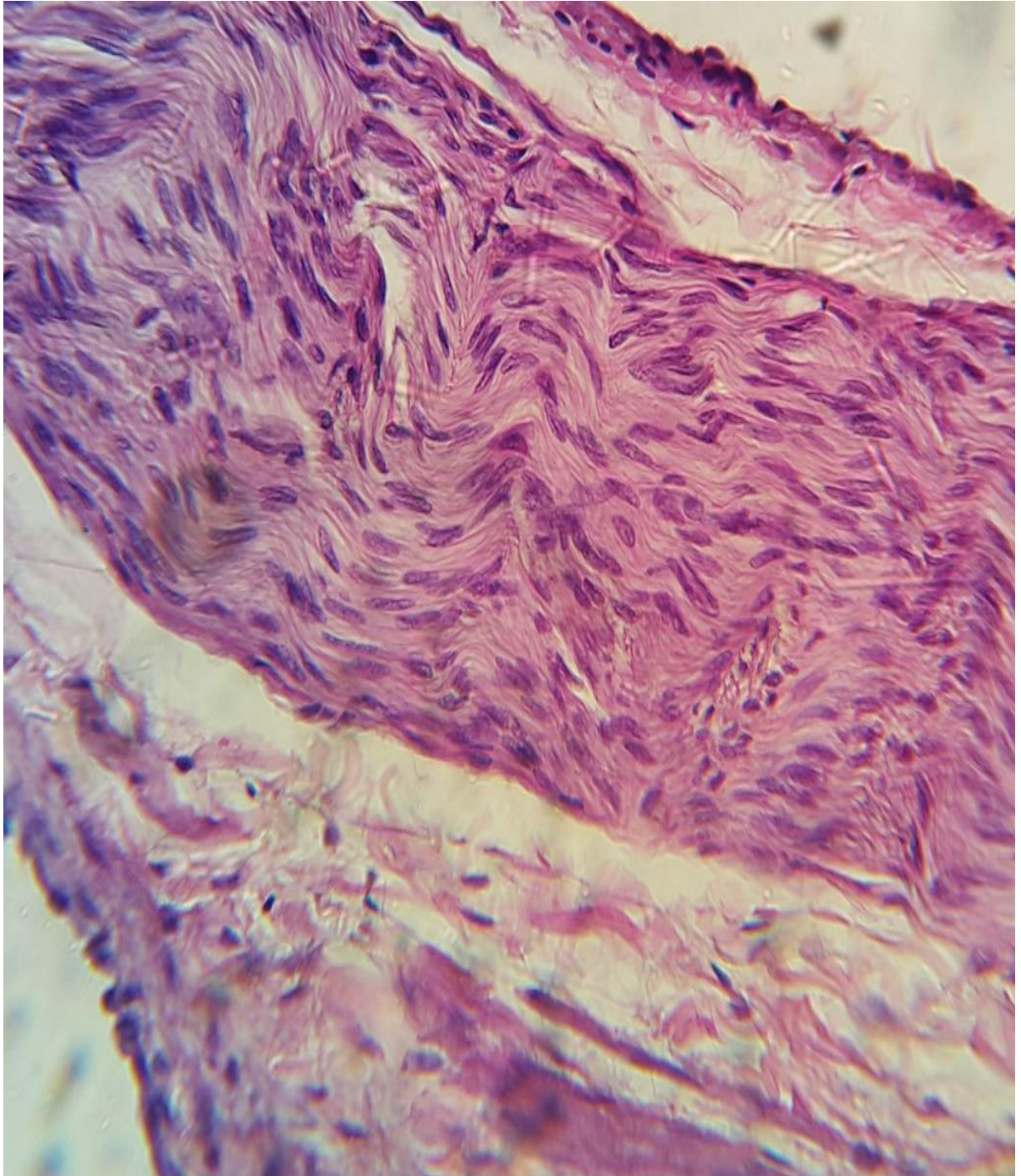


Рисунок 28. Узловые перехваты в миелиновом слое (контроль). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

В области узловатых перехватов (перехваты Ранье) аксон покрыт отростками нейролеммоцитов. В этих участках отмечается ветвление аксонов. Участок волокна между двумя перехватами представляет собой межузловой сегмент. Снаружи волокно покрыто базальной мембраной.

3.2.4.2 Гистологическая характеристика нервных волокон после механической лапароскопической ренальной денервации (II экспериментальная группа)

Во II экспериментальной группе гистологическая структура волокна не нарушена: отмечается отёк (рисунок 29).

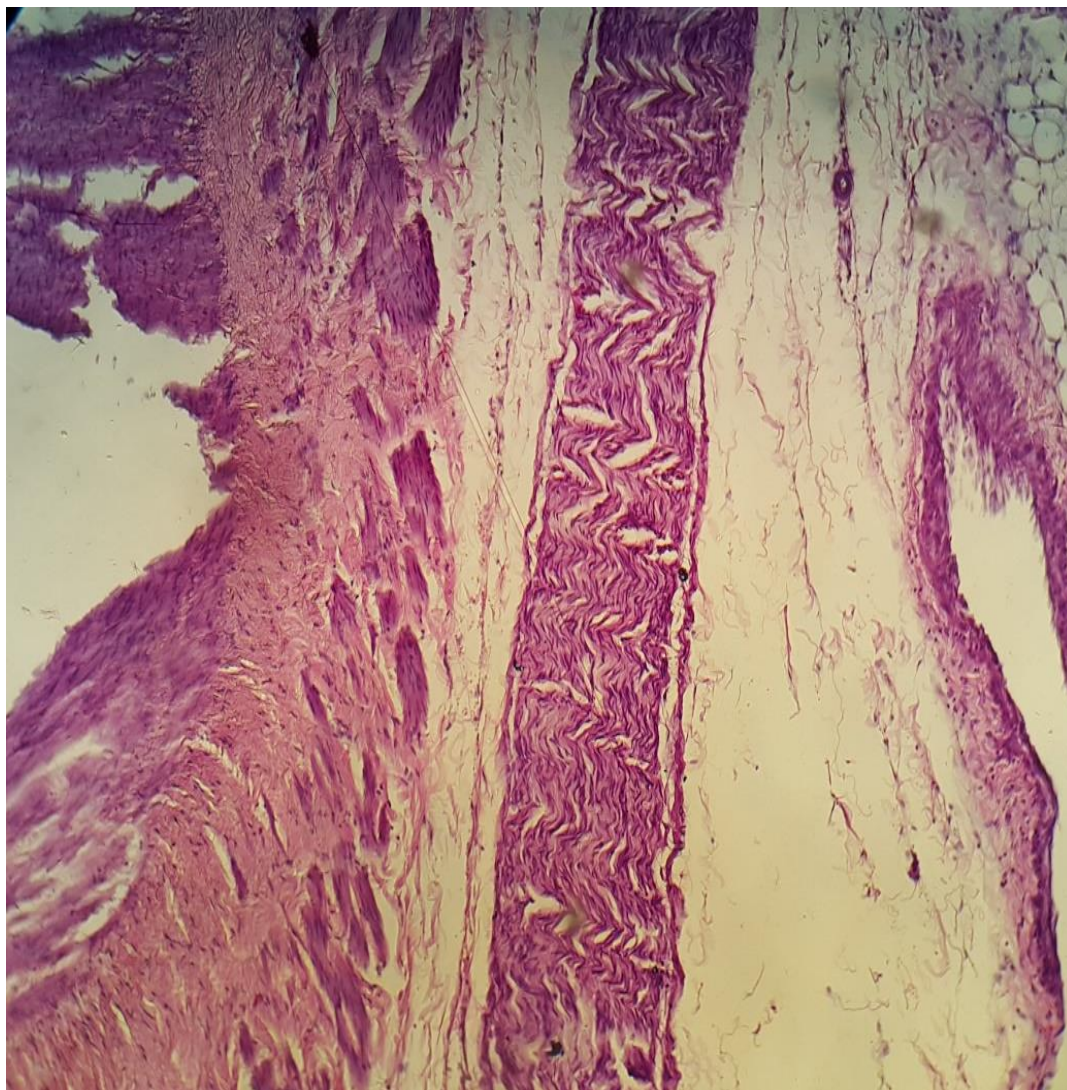


Рисунок 29. Отёк нервного волокна (II экспериментальная группа). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

Наблюдается вакуолизация нервных волокон (рисунок 30). Скопление отечной жидкости под базальной мембраной. При отёке отмечается сдавление волокон отёчной жидкостью.

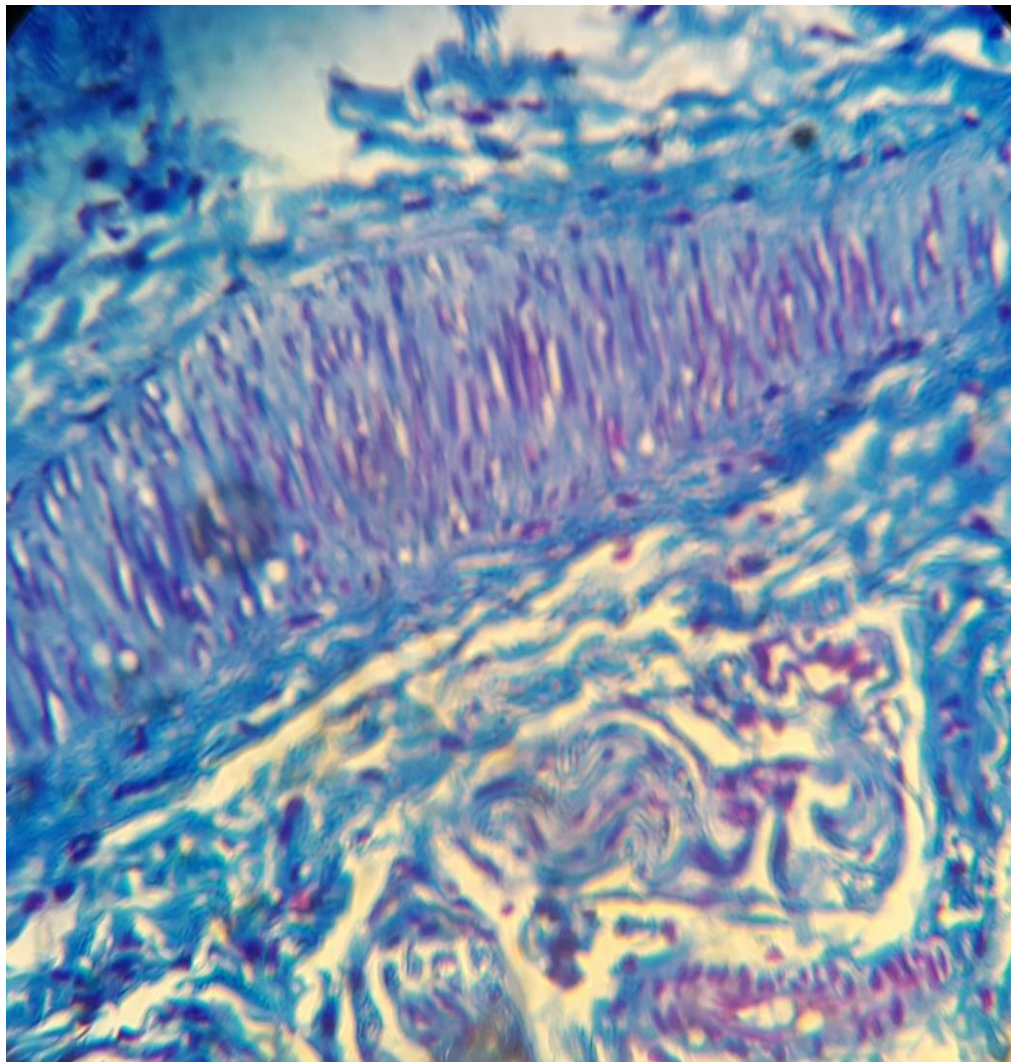


Рисунок 30. Отёк нервного волокна (II экспериментальная группа). Окраска: толуидиновым синим. Увеличение 1x400.

3.2.5 Резюме

По результатам проведенного эксперимента установлено, что механическая ЛРД в сравнении с контрольной группой является полностью безопасной методикой. Показатели креатинина и мочевины изменялись в границах физиологической нормы. Ятрогенных повреждений почечных артерий выявлено не было. Однако данная методика ЛРД продемонстрировала нестойкий

гипотензивный эффект. Повышение АД в ответ на ВЭС наблюдалось уже на 14-е сутки. Цифры, на которые повышалось АД в ответ на ВЭС, были схожи как в первой, так и во второй группах. Через 30 дней и 6 месяцев скачкообразное повышение АД в ответ на ВЭС сохранялось у всех исследуемых животных из обеих групп. Таким образом, данный метод оперативного вмешательства нуждается в доработке с целью продления гипотензивного эффекта.

ГЛАВА IV

Результаты эксперимента №2

4.1 Анализ артериального давления в ответ на внутрисосудистую электрическую стимуляцию

Всем животным после разделения на группы производилось измерение АД (таблица 14).

Таблица 14. Показатели АД до ВЭС

	II группа (контрольная)	III группа	p
САД в мм рт. ст.	126,47±3,66	124,93±3,47	0,249
ДАД в мм рт. ст.	83,2±4,22	84,6±8,37	0,568

После контрольного измерения лабораторным животным произведена ВЭС из просвета почечных артерий, что повлекло скачкообразное повышение как систолического АД, так и диастолического АД (таблица 15).

Таблица 15. Показатели АД после ВЭС.

	II группа (контрольная)	III группа	p
САД в мм рт. ст.	186,47±7,14	185,93±6,55	0,833
ДАД в мм рт. ст.	120,3±10,50	121,7±5,98	0,672

На рисунке 31 представлены перечисленные ранее данные с целью визуализации происходивших изменений АД у исследуемых животных. Показаны диаграммы размаха для АД, в которых ящик отображает медиану, 1-ю и 3-ю квартили, усы ящика – максимальное и минимальное значения, знак «x» - среднее значение.

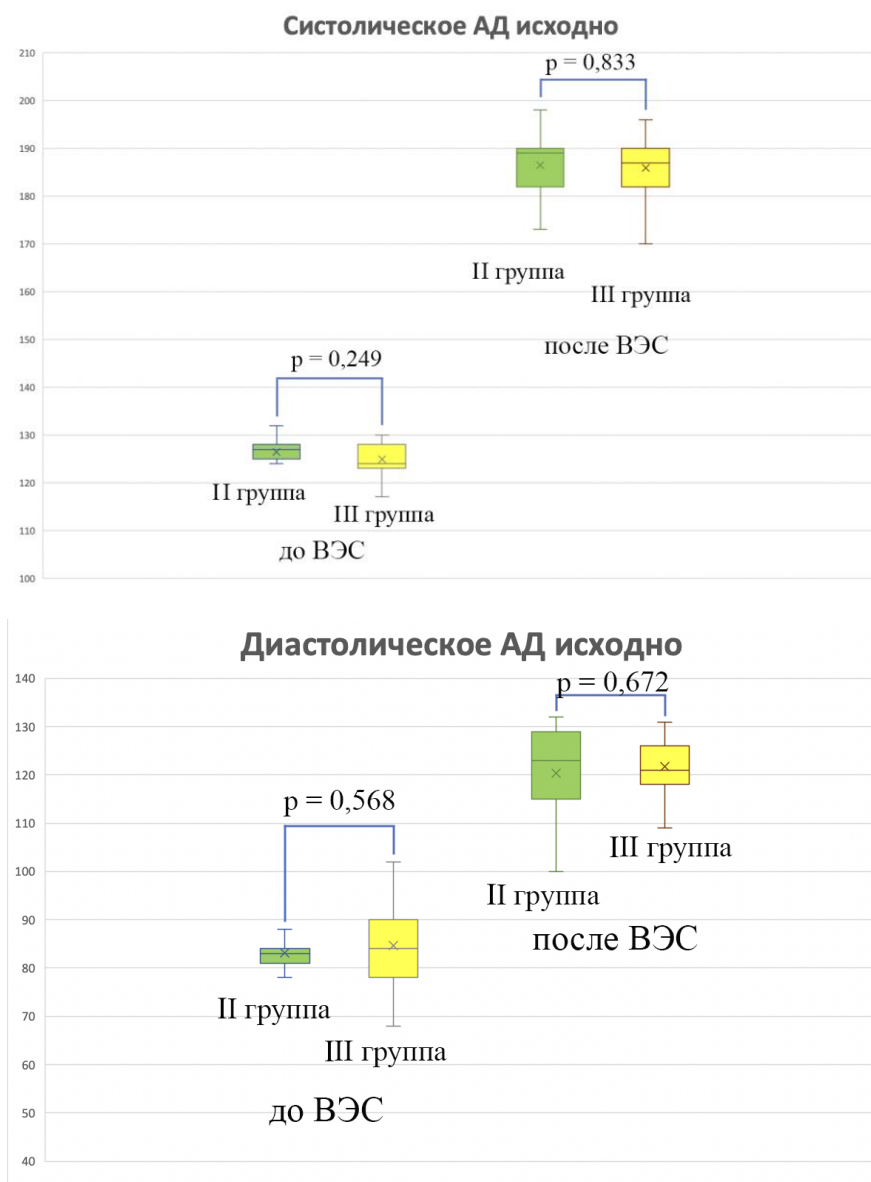


Рисунок 31. Изменения САД и ДАД после ВЭС.

Повышение АД в ответ на ВЭС из просвета почечных артерий произошло во всех группах. В среднем САД увеличилось на 60,5 мм рт. ст., а ДАД на 37,1 мм рт. ст.

После выполненных измерений гипертензивного ответа на ВЭС II и III группе исследуемых животных произведено оперативное вмешательство согласно дизайну исследования. После лапароскопической ренальной денервации произведено измерение показателей САД и ДАД (таблица 16).

Таблица 16. Показатели АД после ЛРД до ВЭС.

	II группа (контрольная)	III группа	p
САД в мм рт. ст.	128,13±3,54	131,93±5,87	0,041
ДАД в мм рт. ст.	90,8±10,0	94,0±8,43	0,352

После выполненной ЛРД и произведенных измерений АД всем животным произведена ВЭС из просвета почечных артерий с записью полученных результатов АД (таблица 17, рисунок 32).

Таблица 17. Показатели АД после ЛРД после ВЭС.

	II группа (контрольная)	III группа	p
САД в мм рт. ст.	131,07±5,42	132,07±6,42	0,648
ДАД в мм рт. ст.	92,67±6,76	91,87±10,97	0,812

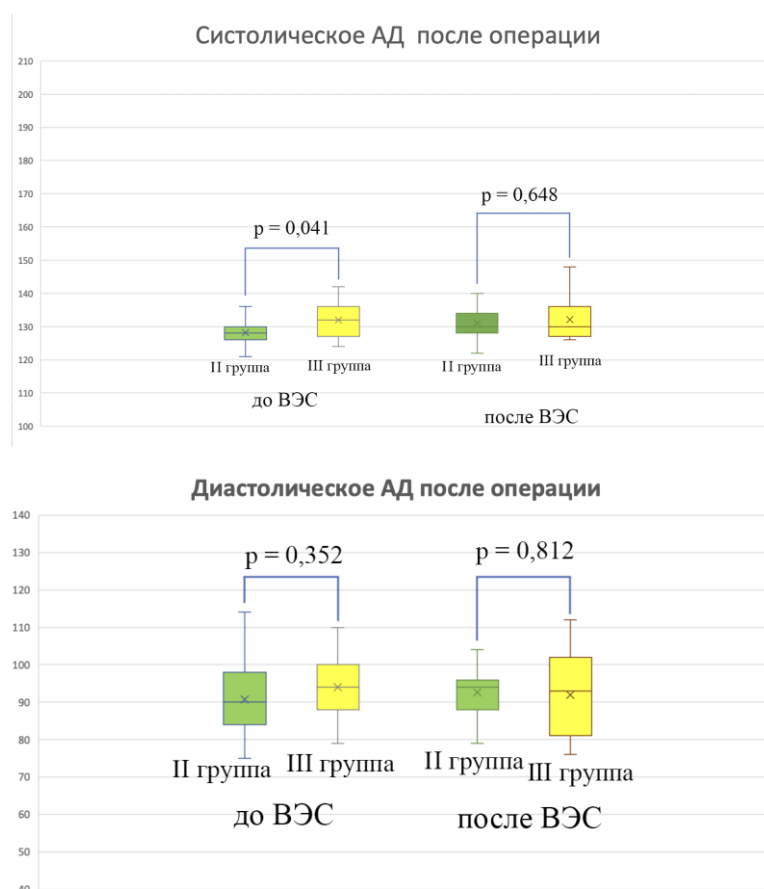


Рисунок 32. Изменения САД и ДАД после ЛРД после ВЭС.

По данным, представленным на рисунке 32, видно, что после механической ЛРД и комбинированной ЛРД гипертензивного ответа не было.

Через 14 суток всем животным обеих групп выполнено контрольное измерение ответа АД на проводимую ВЭС из просвета почечных артерий (таблица 18).

Таблица 18. Показатели АД до ВЭС через 14 суток

до ВЭС.			
	II группа	III группа	p
САД в мм рт. ст.	120,93±2,52	123,87±3,5	0,014
ДАД в мм рт. ст.	78,07±4,10	80,93±4,62	0,083
после ВЭС			
САД в мм рт. ст.	182,87±12,73	127,6±4,17	<0,001
ДАД в мм рт. ст.	129,07±9,57	88,27±5,01	<0,001

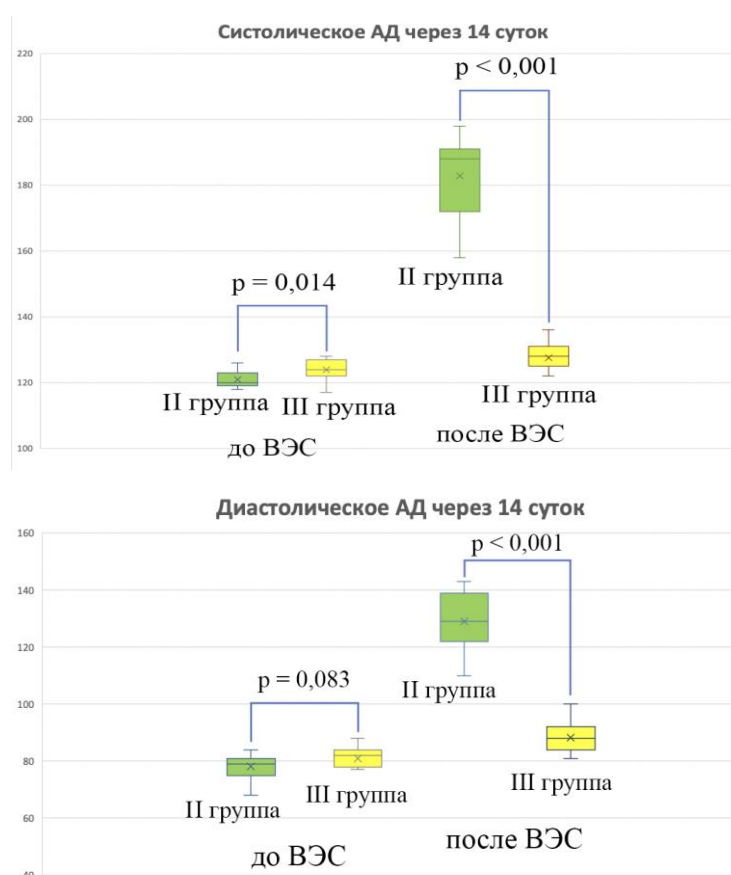


Рисунок 33. Изменения САД и ДАД после ВЭС через 14 суток.

По результатам полученных данных (рисунок 33) в III группе сохранялся положительный эффект после ЛРД, достоверного прироста АД после ВЭС из просвета почечных артерий не наблюдалось. У исследуемых животных II группы, где выполнялась механическая ЛРД нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке, через 14 суток гипотензивный эффект отсутствовал.

Через 30 дней проводилось повторное измерение АД у всех исследуемых животных, после чего выполнялась ВЭС с регистрацией АД (таблицы 19).

Таблица 19. Показатели АД до ВЭС через 30 дней

до ВЭС.			
	II группа	III группа	p
САД в мм рт. ст.	122,4±2,97	124,53±4,69	0,148
ДАД в мм рт. ст.	82,47±3,60	81,47±3,48	0,446
после ВЭС			
САД в мм рт. ст.	188±11,68	127,47±7,74	<0,001
ДАД в мм рт. ст.	128,4±10,35	85,0±7,45	<0,001

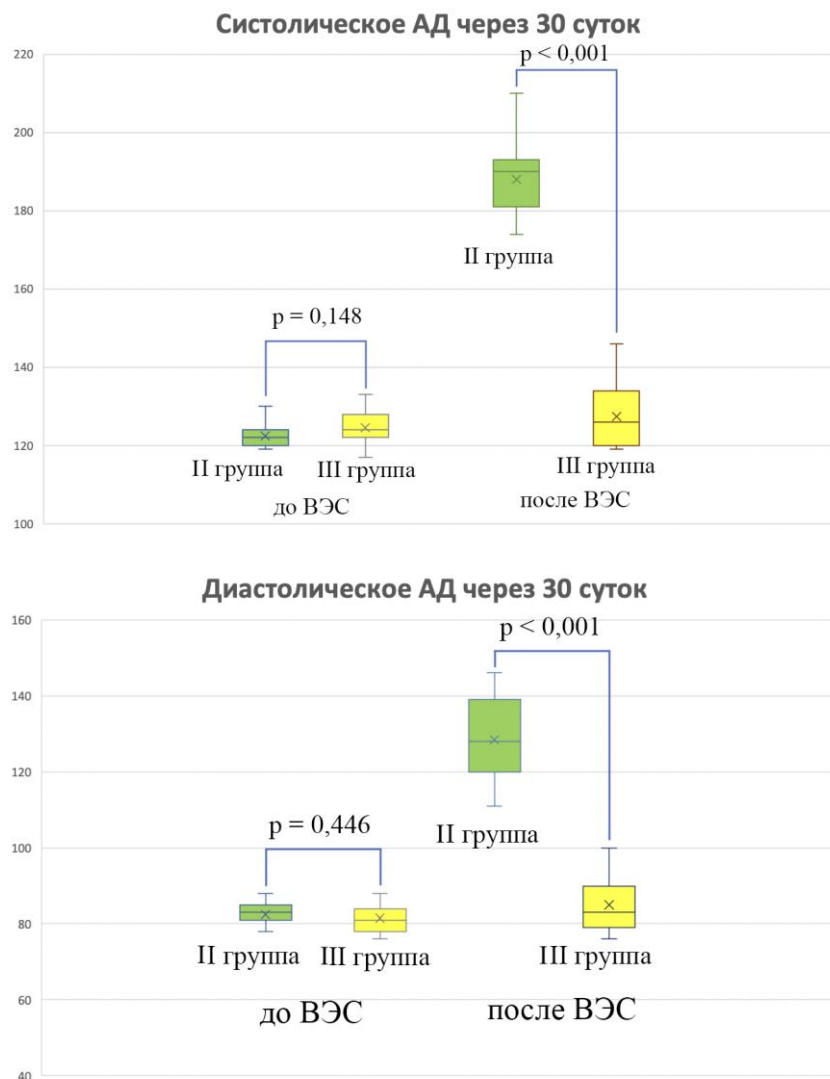


Рисунок 34. Изменения САД и ДАД после ВЭС через 30 дней.

По истечении 30 суток в III исследуемой группе у животных, которым выполнялась комбинированная ЛРД, продолжал наблюдаться стойкий гипотензивный эффект после выполнения ВЭС из просвета почечных артерий (рисунок 34). Во II группе средний прирост САД на фоне ВЭС из просвета почечных артерий составил 65,6 мм рт. ст., а ДАД 45,93 мм рт. ст.

Через 6 месяцев, на 185-й день исследования от момента последней операции, всем исследуемым животным выполнялось окончательное измерение АД до и после ВЭС из просвета почечных артерий (таблица 20).

Таблица 20. Показатели АД до ВЭС через 185 дней (6 месяцев)

до ВЭС.			
	II группа	III группа	p
САД в мм рт. ст.	126,6±3,42	126,8±5,47	0,905
ДАД в мм рт. ст.	79,47±2,85	79,27±3,63	0,868
после ВЭС			
САД в мм рт. ст.	193,87±8,72	127,13±4,55	<0,001
ДАД в мм рт. ст.	131,93±7,21	84,67±4,76	<0,001

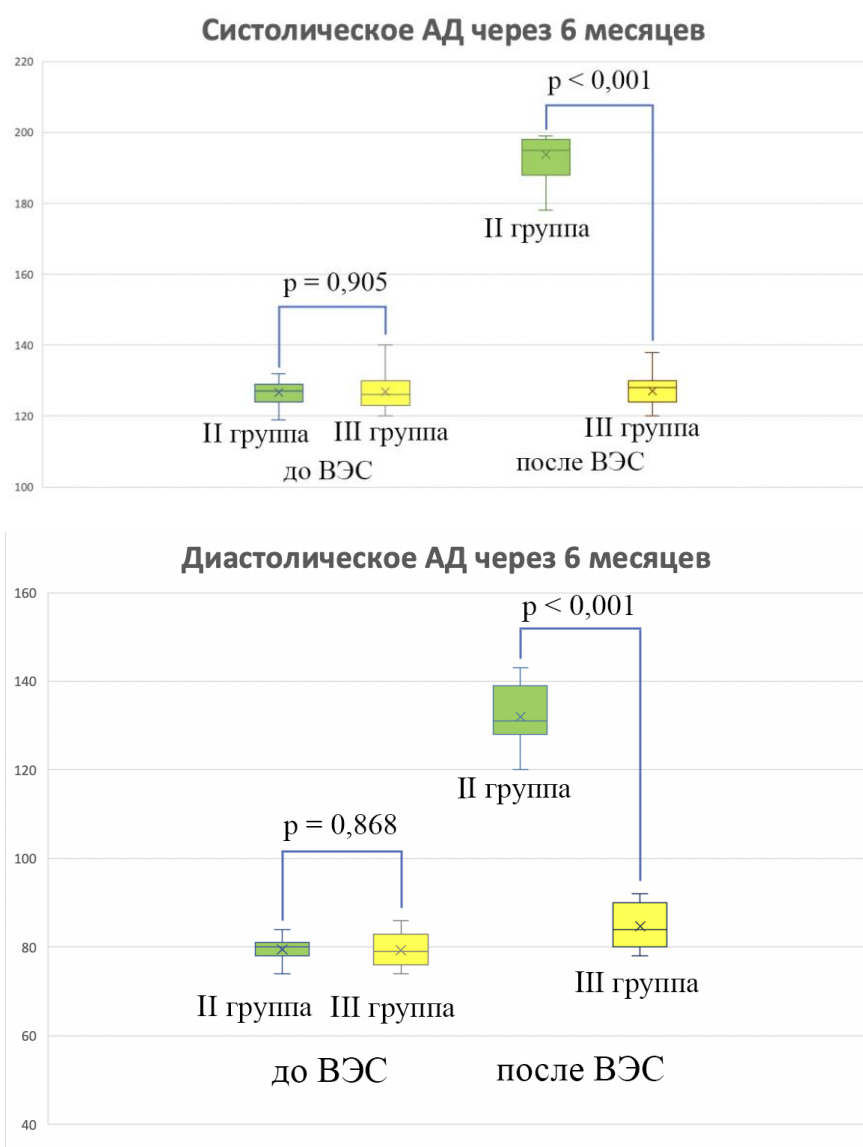


Рисунок 35. Изменения САД и ДАД после ВЭС через 185 дней (6 месяцев).

На представленных данных (рисунок 35) видно, что в III группе исследуемых животных после выполненного оперативного разрушения нервных волокон, расположенных в параартериальной жировой клетчатке и стенке почечной артерии (методика комбинированной ЛРД), сохранялось отсутствие повышения АД после ВЭС из просвета почечной артерии в долгосрочном периоде. Во II группе после выполненной ВЭС из просвета почечных артерий сохранялся гипертензивный ответ. Наблюдалось повышение САД на 67,27 мм рт. ст., а ДАД на 52,46 мм рт. ст.

Таким образом, именно в III группе исследуемых животных, которым выполнена комбинированная ЛРД, сохранялся стойкий гипотензивный эффект в ответ на ВЭС из просвета почечных артерий на протяжении всего периода наблюдения. Во II группе лабораторных животных наблюдался краткосрочный гипотензивный эффект. Продолжительность его составила 14 суток после оперативного вмешательства.

4.2 Анализ ангиографии почечных артерий

Ангиография почечных артерий, выполняемая в обеих группах, в первые сутки после оперативного вмешательства и на 14, 30 и 185-й дни ятрогенных аномалий не выявила (рисунки 36, 37).

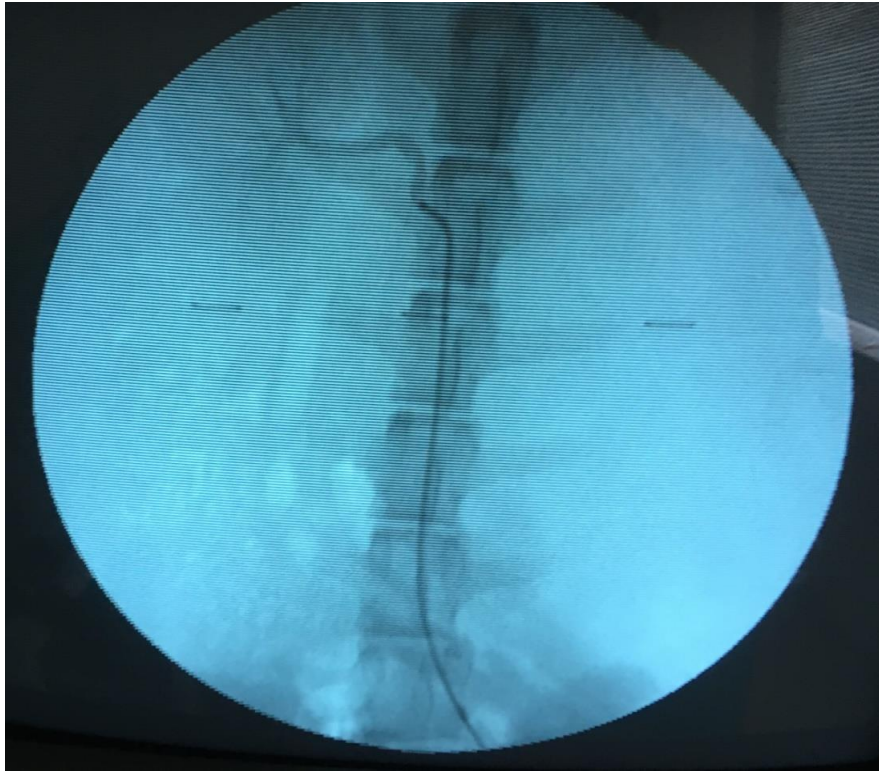


Рисунок 36. Ангиография правой почечной артерии перед оперативным вмешательством у лабораторного животного III исследуемой группы.

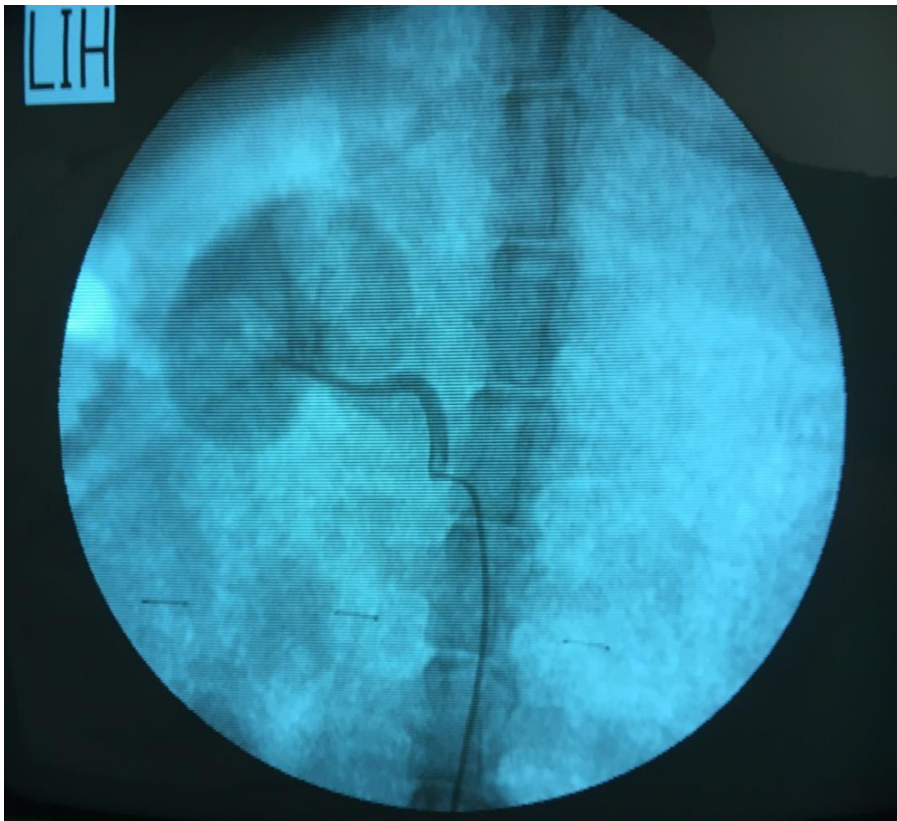


Рисунок 37. Ангиография правой почечной артерии через 6 месяцев после оперативного вмешательства у лабораторного животного III исследуемой группы.

Представленная сравнительная ангиография почечных артерий исследуемых животных III исследуемой группы показывает, что даже на фоне агрессивного воздействия на почечную артерию в виде разрушения параартериальной жировой клетчатки в сочетании с радиочастотным воздействием на стенку артерии зажимом-электродом, анатомических ятрогенных аномалий не было выявлено. Во второй исследуемой группе лабораторных животных сравнительная ангиография почечных артерий также не выявила ятрогенных повреждений.

4.3 Анализ уровня креатинина и мочевины

Исследуемым животным обеих групп проводился контроль биохимических показателей крови (креатинина, мочевины) согласно дизайну исследования: перед операцией, в течение 1 часа после операции, а также на 14, 30-е сутки и через 6 месяцев (таблица 21, рисунок 38).

Таблица 21. Сравнение уровня креатинина у животных в исследуемых группах.

Сроки наблюдения	Уровень креатинина (N 60 -110 мкмоль/л)		
	II группа	III группа	p
До ЛРД	73,13±3,87	72,87±2,83	0,831
После ЛРД	85,73±4,46	86,13±5,18	0,822
Через 14 сут.	83,4±3,76	82,3±3,9	0,452
Через 30 сут.	80,87±3,89	82,2±4,75	0,408
Через 6 мес.	80,4±4,95	79,8±3,73	0,711

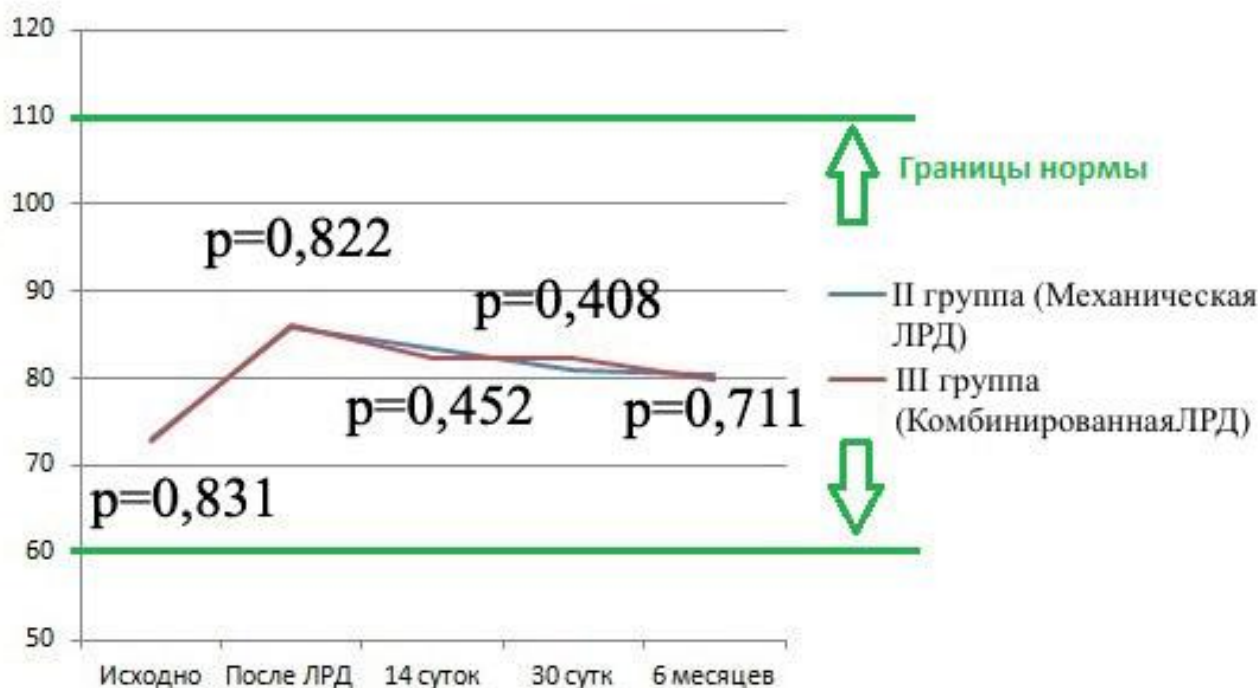


Рисунок 38. Сравнение уровня креатинина II и III групп лабораторных животных.

Согласно полученным результатам показатели креатинина сразу после операции как во II, так и в III исследуемых группах в среднем повысился на 12,93 мкмоль/л. Однако данное повышение было в пределах допустимых границ нормы.

Также в обеих группах оценивался и показатель креатинина перед операцией, в течение 1 часа после операции, на 14-е сутки, на 30-е сутки и через 6 месяцев (таблица 22, рисунок 39).

Таблица 22. Сравнение уровня мочевины у животных в исследуемых группах.

Сроки наблюдения	Уровень мочевины (N 3 ,0-9,2 ммоль/л)		
	II группа	III группа	p
До ЛРД	7,42±0,54	7,14±0,43	0,429
После ЛРД	8,39±0,70	8,34±0,72	0,869
Через 14 сут.	7,99±0,74	8,23±0,36	0,272
Через 30 сут.	7,91±0,55	8,12±0,55	0,299
Через 6 мес.	7,39±0,55	7,70±0,65	0,176

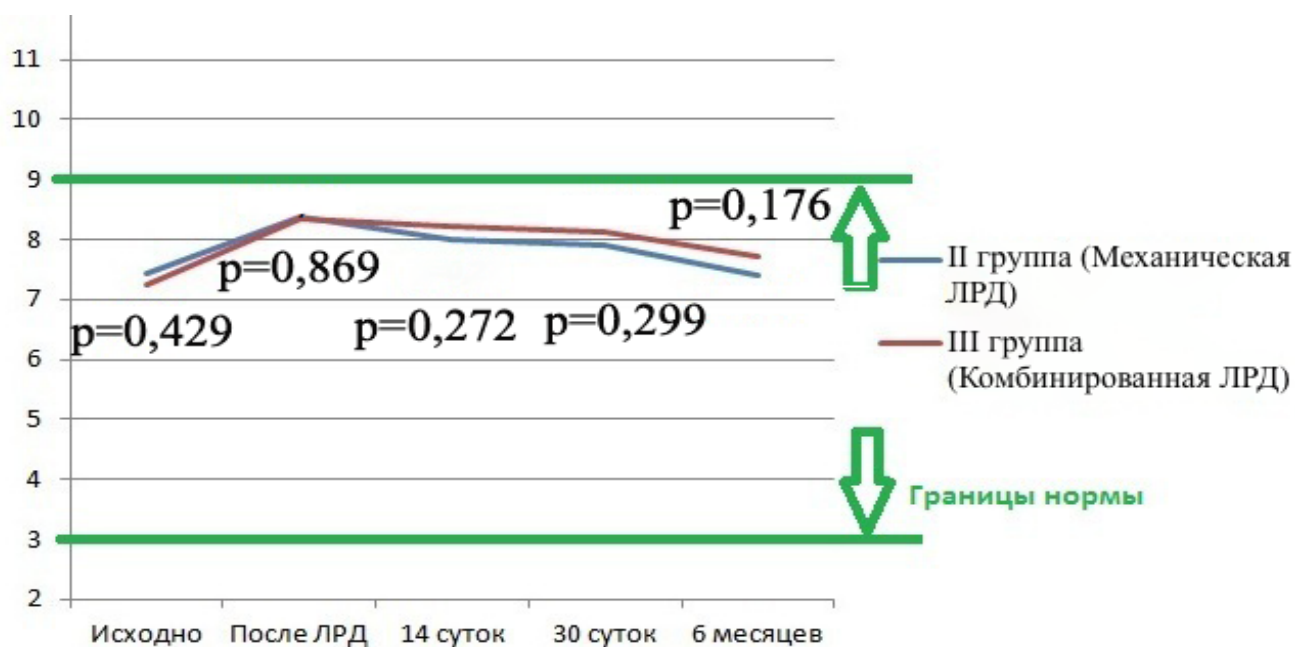


Рисунок 39. Сравнение уровня мочевины контрольной группы и III группы лабораторных животных.

По результатам полученных данных незначительное повышение показателей мочевины отмечалось в обеих группах после оперативного вмешательства. Однако данный подъем биохимических показателей был в пределах допустимых границ нормы. Таким образом, нарушение функции почек не выявлено.

4.4 Гистологическая характеристика изменённых нервных волокон после комбинированной лапароскопической ренальной денервации (III экспериментальная группа)

Патоморфологические изменения в III экспериментальной группе выявлены в миелиновых оболочках и осевых цилиндрах. Отмечается набухание миелиновых волокон, гомогенизация их с образованием вакуолей (рисунок 40).

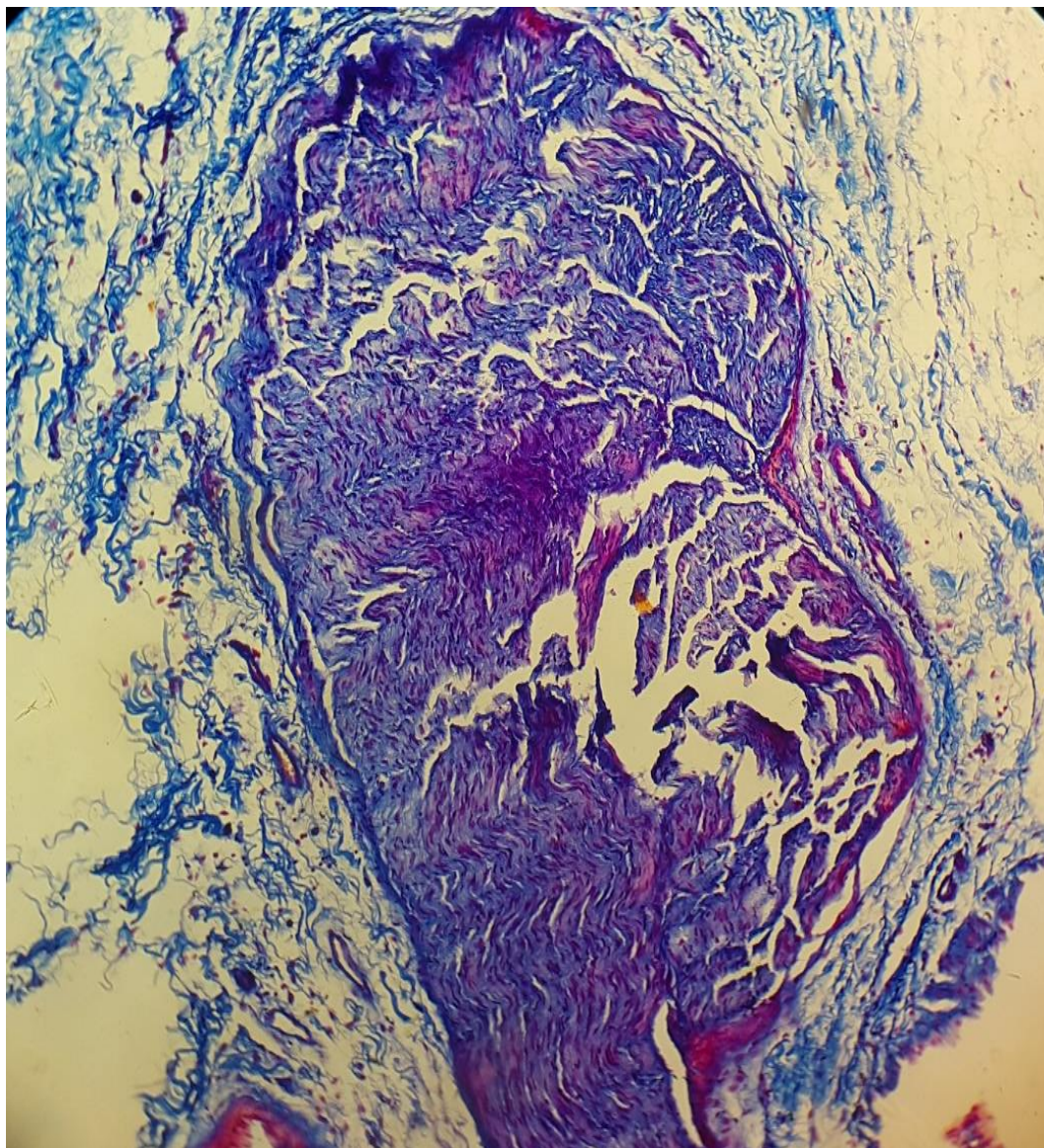


Рисунок 40. Набухание и гомогенизация волокон (III экспериментальная группа).

Окраска: по Маллори в модификации Гейденгайна. Увеличение 1x400.

Также наблюдается неравномерное распределение миелина с участками вакуолизации (рисунок 41).

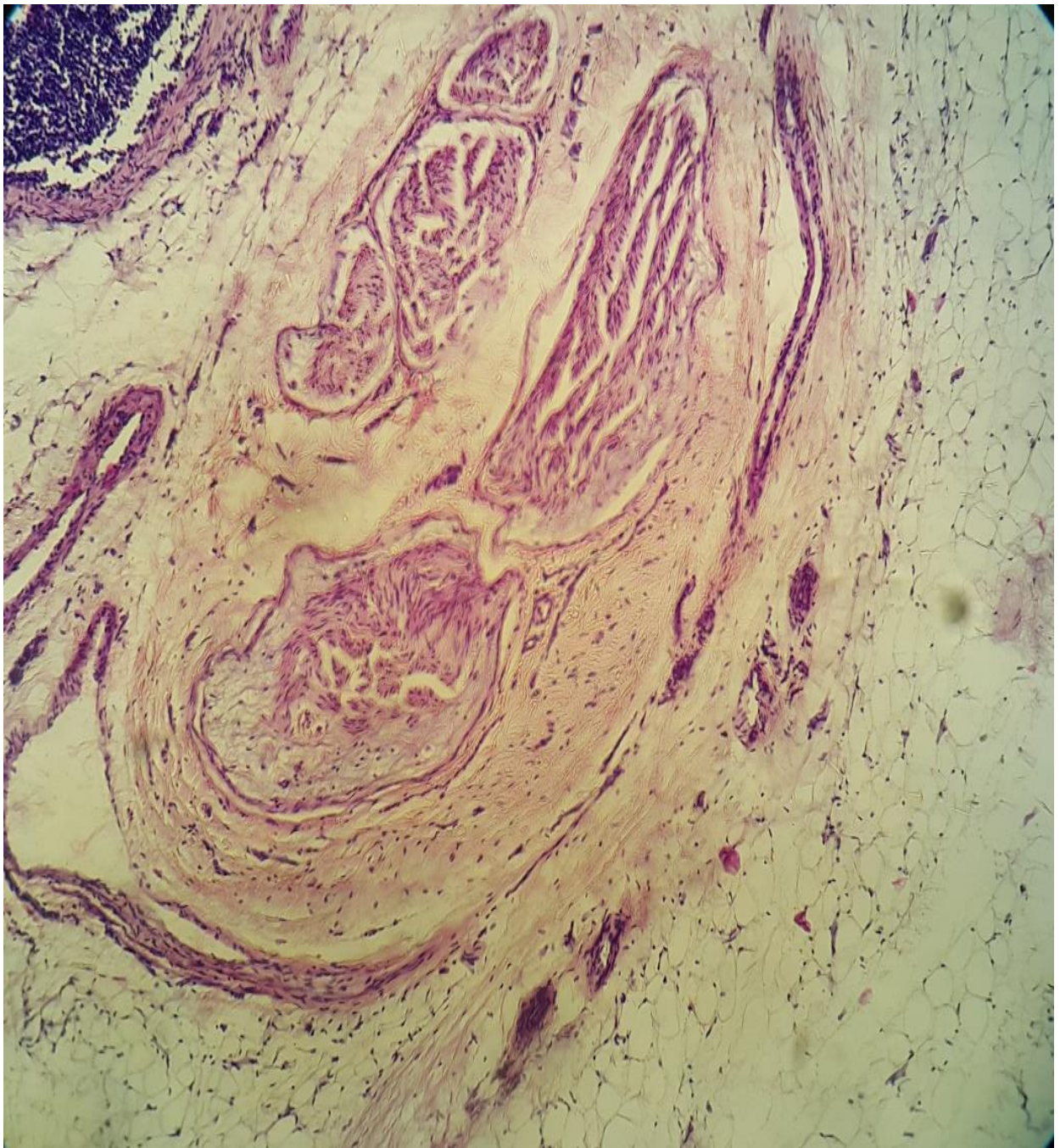


Рисунок 41. Неравномерное распределение миелина по ходу волокна (III экспериментальная группа). Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение 1x200.

Встречаются волокна, в которых отмечается фрагментация миелиновых оболочек на отдельные сегменты (рисунок 42).

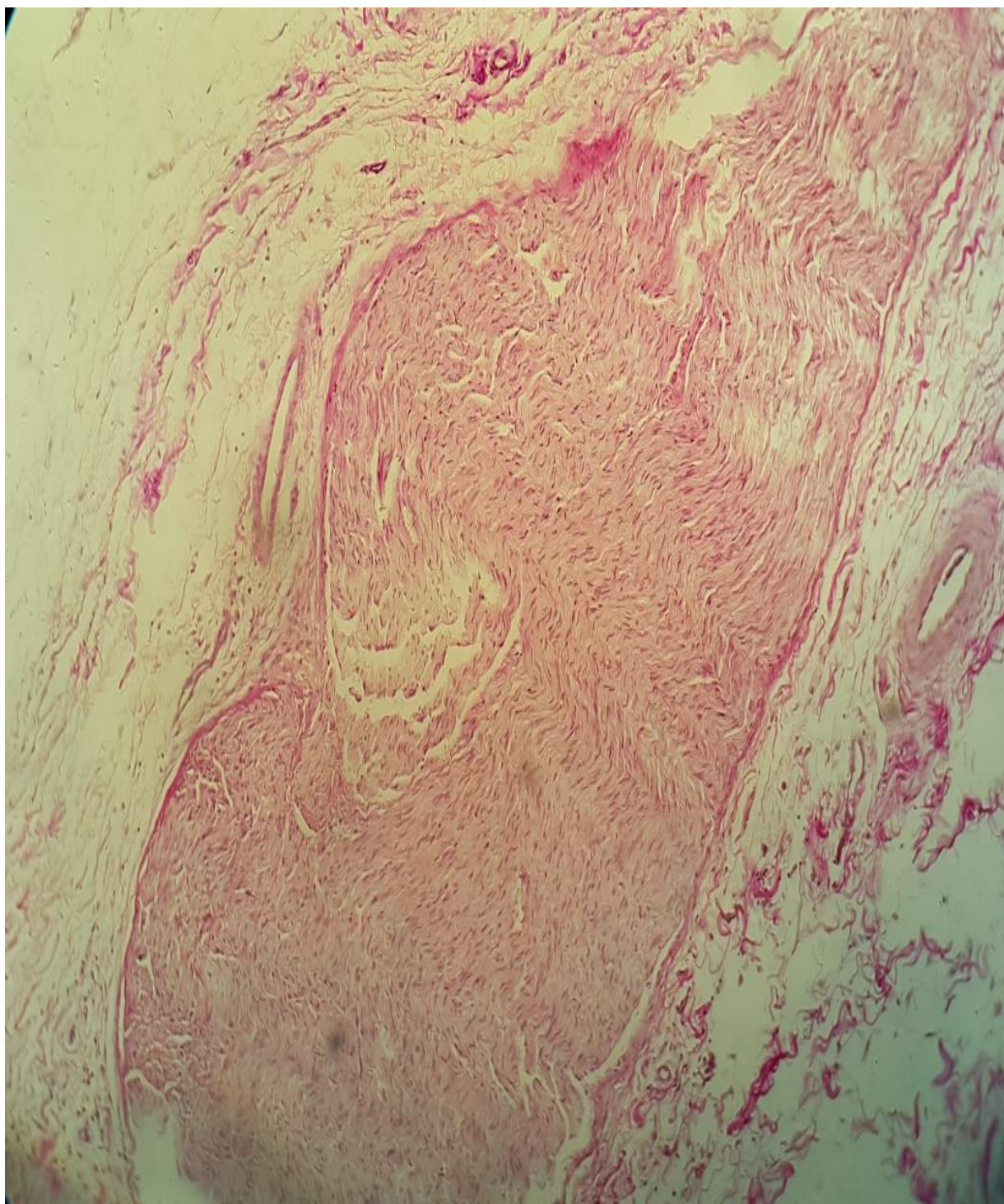


Рисунок 42. Фрагментация миелиновых оболочек (III экспериментальная группа).

Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. Увеличение 1x200.

В части наблюдений отмечается распад миелиновой оболочки с образованием миелиновых шаров. Происходит очаговая демиелинизация волокон. Часть волокон подвергается диффузной демиелинизации (рисунок 43).

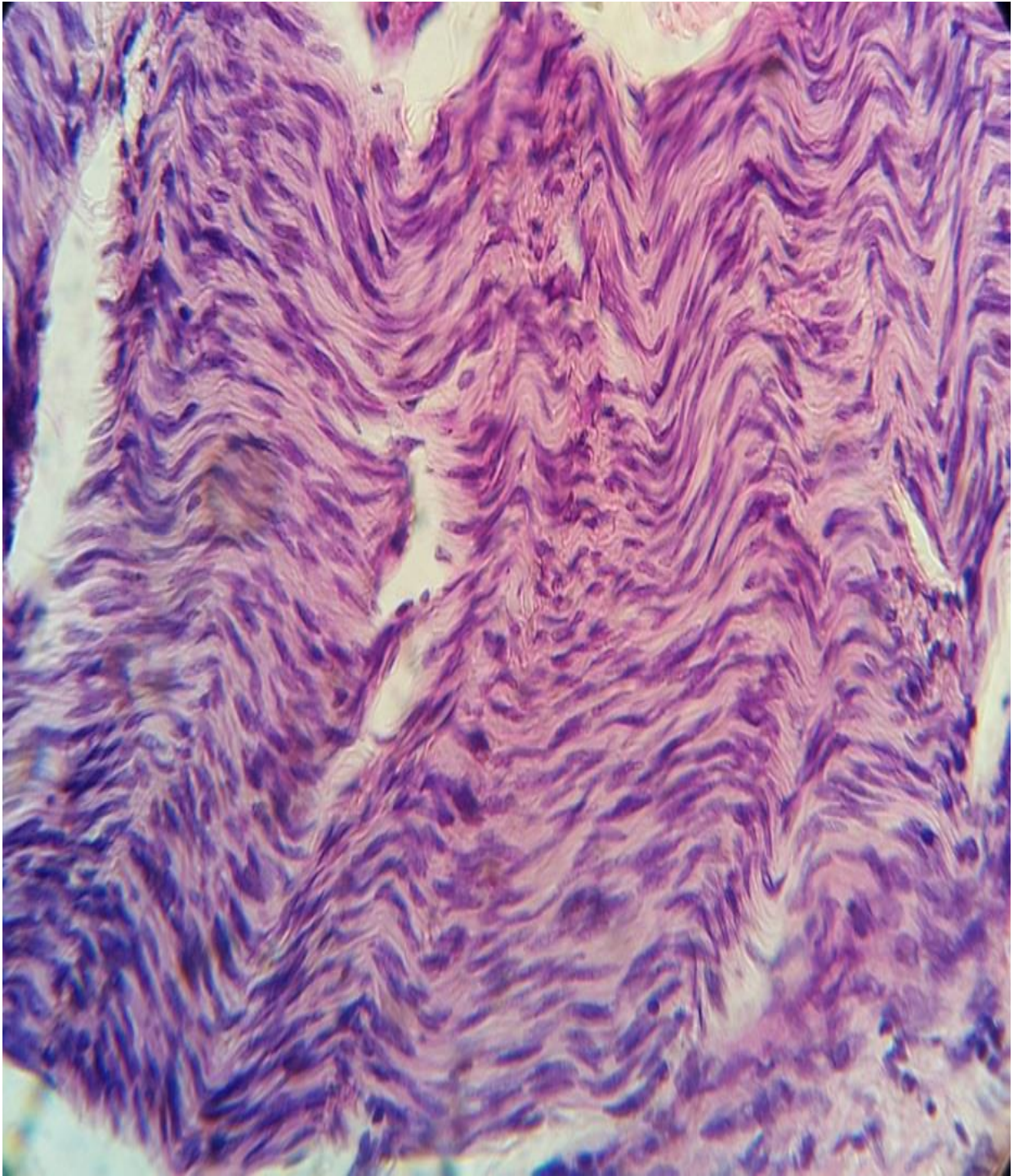


Рисунок 43. Демиелинизация нервных волокон (III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

В участках демиелинизации видны оголённые осевые цилиндры (рисунок 44).

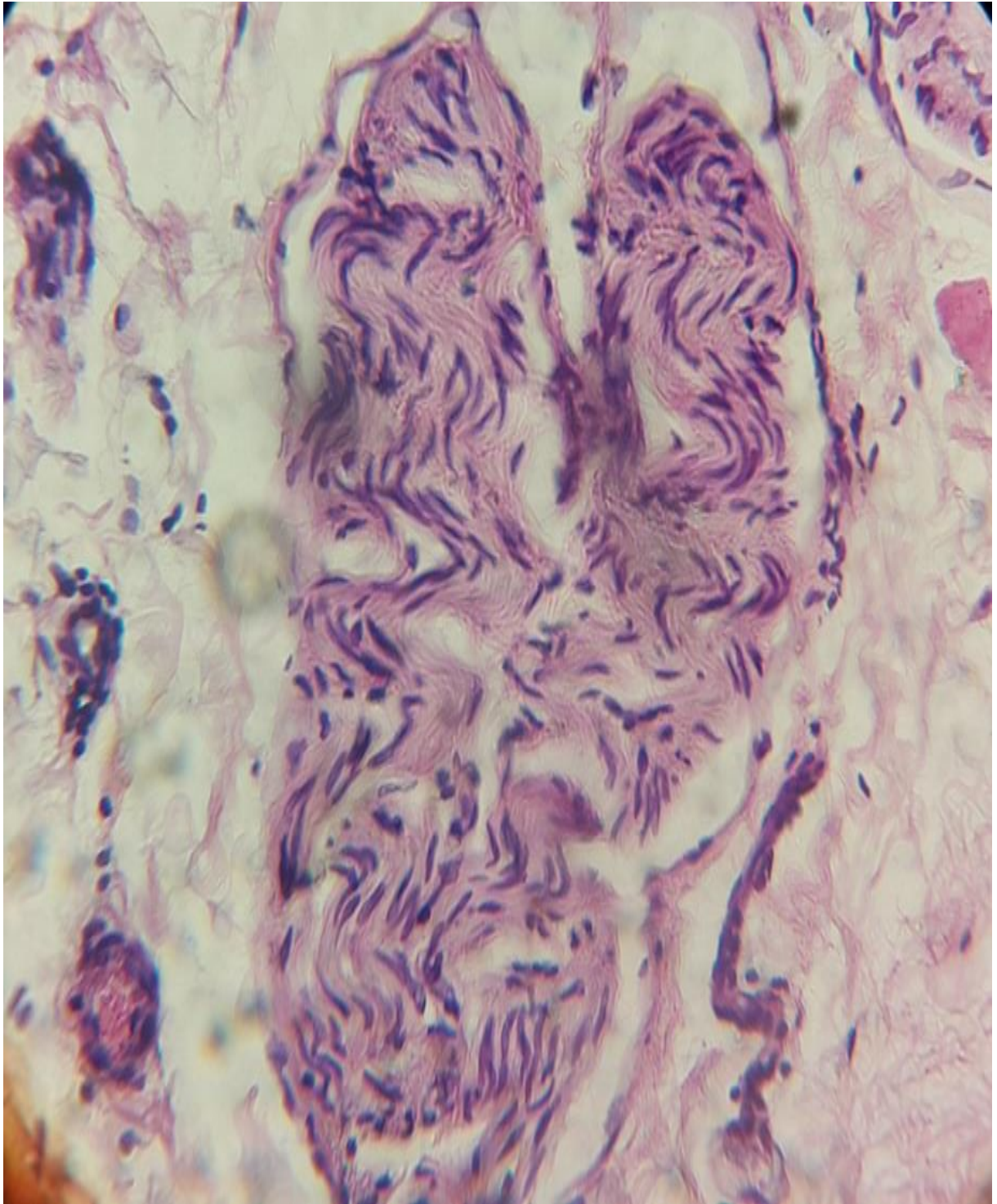


Рисунок 44. Оголенные осевые цилиндры. Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение 1x200.

В осевых цилиндрах определяются очаги набухания, отёка, варикозные вздутия, вакуолизация, распад на отдельные сегменты, фрагментация, нарушение тикториальных свойств.

При проведении эксперимента развивается травматический отек параневральной клетчатки. Отечная жидкость накапливается в периваскулярных и периневральных пространствах. Первые признаки отека появляются во II экспериментальной группе и носят очаговый характер. В III экспериментальной группе отек усиливается, становится диффузным (рисунок 45).

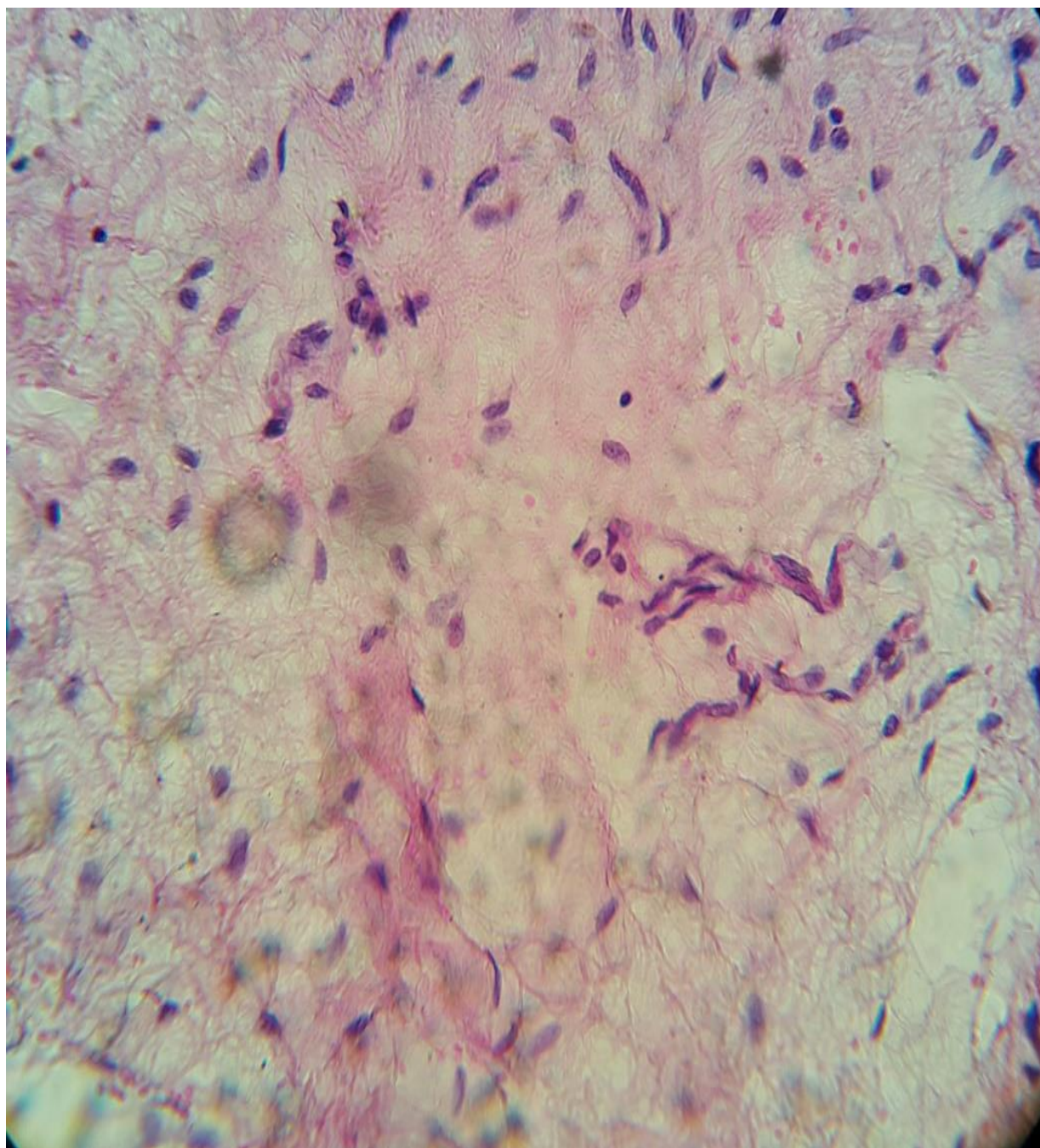
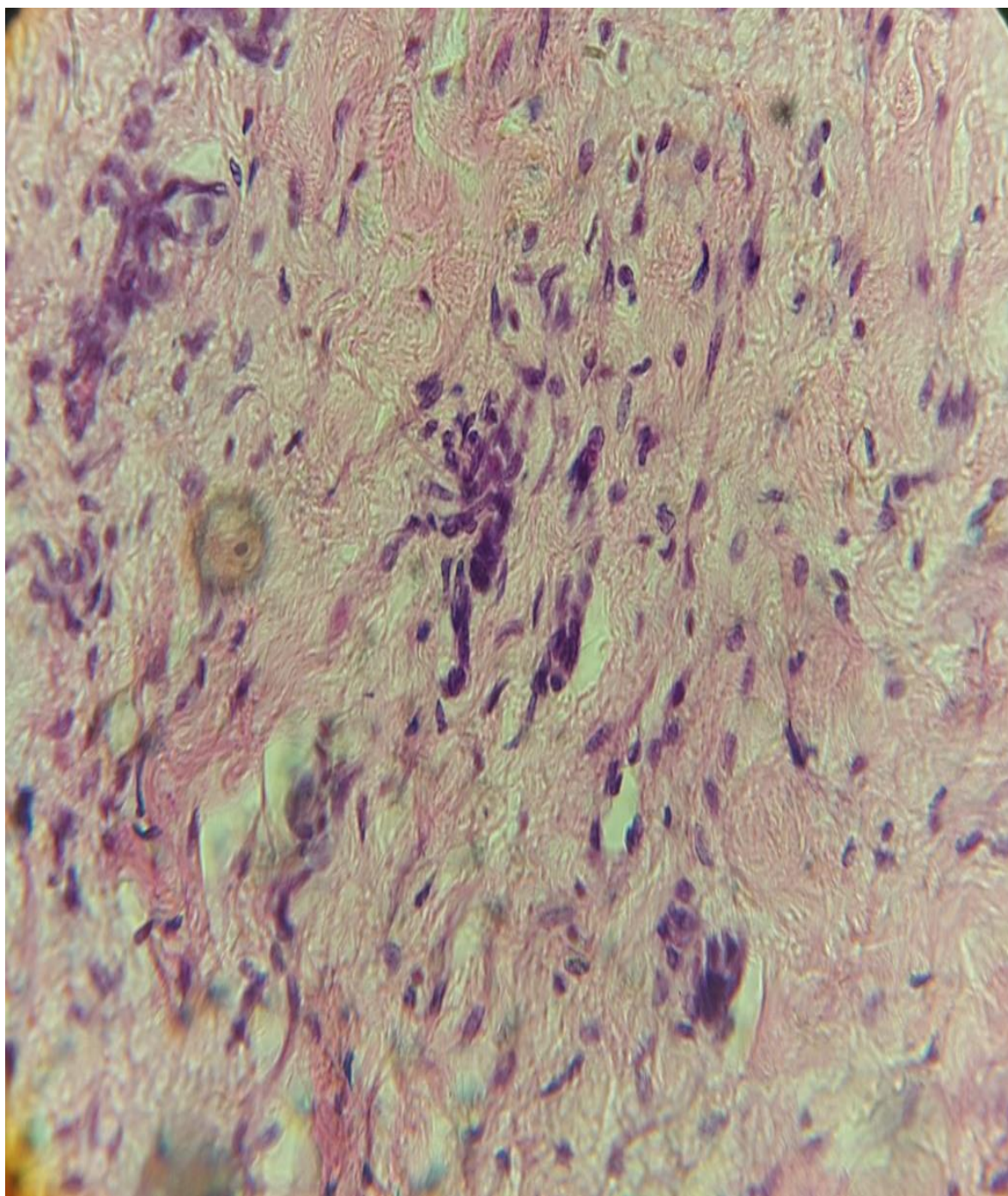


Рисунок 45. Крупноочаговые параневральные лимфоцитарные инфильтраты.

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

В паранефральной клетчатке имеются мелкоочаговые лимфоцитарные инфильтраты (рисунок 46).



*Рисунок 46. Мелкоочаговые лимфоцитарные среды в жировой клетчатке.
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.*

Инфильтраты состоят из лимфоцитов. В III экспериментальной группе выявлены крупноочаговые инфильтраты (рисунок 47).

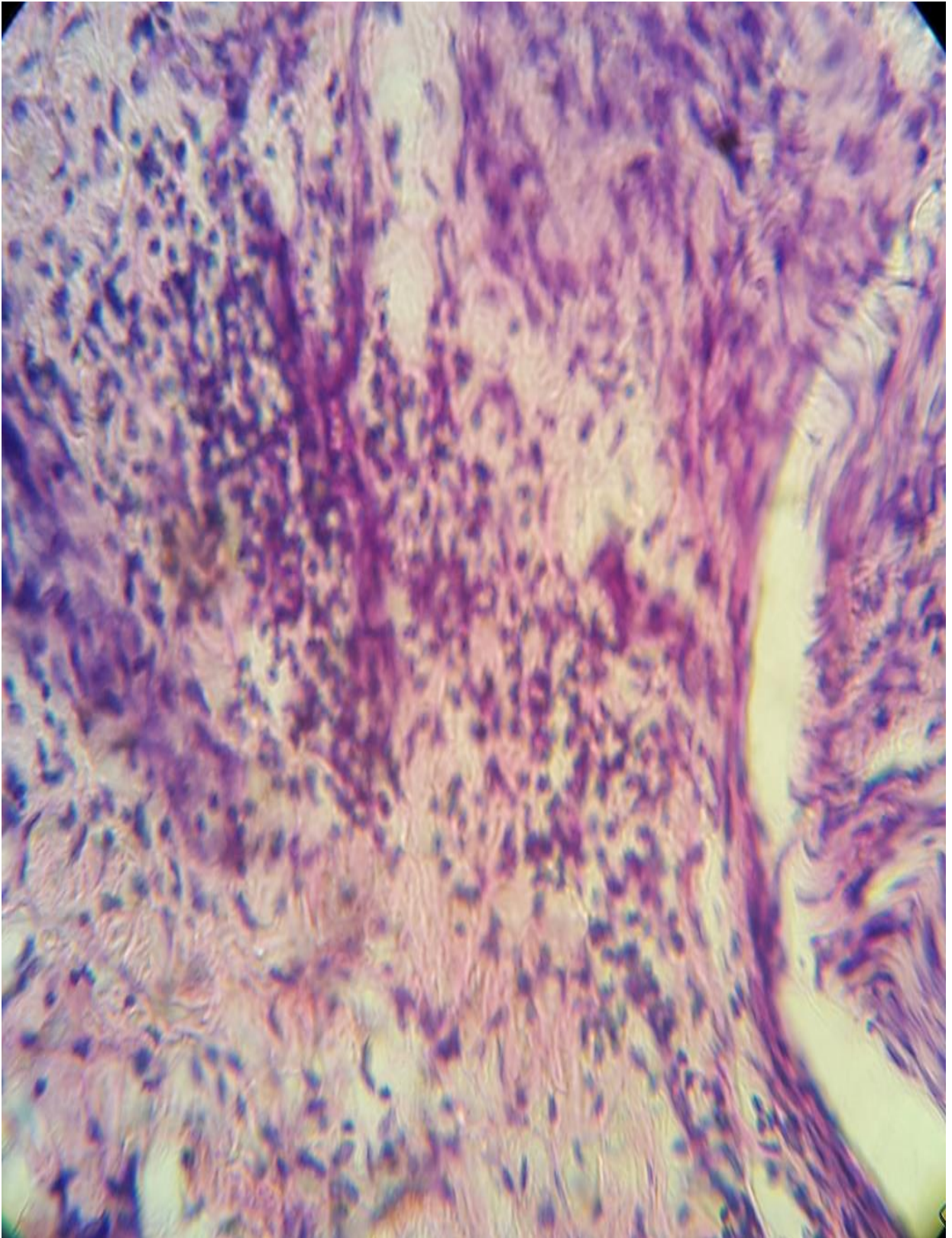


Рисунок 47. Распространенный отек паранефральной клетчатки. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 1x400.

Отек и лимфоцитарные инфильтраты в паранефральной клетчатке развиваются вследствие травматического воздействия.

Таким образом, только в III экспериментальной группе отмечается повреждение миелиновых оболочек: набухание, гомогенизация, неравномерное распределение миелина по ходу волокна, фрагментация миелиновых оболочек, демиелинизация очаговая и диффузная. Следовательно, полная денервация произошла только после лапароскопической комбинированной ренальной денервации.

4.5 Резюме

В результате проведенных исследований установлено, что методика комбинированной ЛРД, выполненная в III группе лабораторных животных, является абсолютно безопасным оперативным вмешательством. В обеих группах отсутствовали стенозы почечных артерий после радиочастотного воздействия, показатели креатинина и мочевины крови не выходили за границы нормы. В сравнении с механической ЛРД методика комбинированной ЛРД показала стойкий длительный гипотензивный эффект в течение 6 месяцев, в то время как во второй группе (механической ЛРД) эффективность не превысила 14 суток. Таким образом доказано, что в дальнейшем методика комбинированной ЛРД может стать альтернативой внутриартериальной радиочастотной ренальной денервации.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Радиочастотная ренальная денервация из просвета почечных артерий на данный момент является единственным эффективным методом лечения резистентной (злокачественной) артериальной гипертензии. Среди предложенных инновационных методов лечению АГ, резистентной к медикаментозной терапии, лидирующее место по степени изученности, а также безопасности и доказательной базы занимает внутриартериальная РДН почечных артерий. В практическую медицину данная методика лечения РАГ была внедрена в 2007 году в рамках начинающегося пилотного исследования Symplicity HTN-1, включившего в себя 153 пациента [49, 50, 56, 57]. Данное исследование продемонстрировало всему мировому сообществу, что РАГ возможно победить. В дальнейшем проведенное исследование Symplicity HTN 2 [32, 34, 35, 36, 71, 72, 81] подтвердило выраженное снижение артериального давления после эндоваскулярной денервации почек. Показатель систолического АД снижался в среднем на 32 мм рт. ст., а диастолического АД – на 12 мм рт. ст. Также, кроме снижения АД, РДН позволило уменьшить степень гипертрофии миокарда. Кроме того, по некоторым данным, выполненная процедура денервации почечных артерий приводила к повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению контроля глюкозы. В дополнение к вышеописанным положительным эффектам РДН, по данным исследования Покушалова с соавторами, прибавилось и снижение рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов, которым одновременно выполняли радиочастотную абляцию устьев легочных вен и ренальную денервацию [66]. Было показано, что доля пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий на протяжении 12 месяцев была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой, в которой выполняли только РЧА устьев легочных вен.

С 2007 г. и вплоть до 2014 г. развитие РДН представляло собой тот самый успешный пример внедрения использованных фундаментальных знаний патофизиологических механизмов развития гипертонии в группу методик высокотехнологических способов лечения, которые позволяют одержать победу над одним из самых социально значимых заболеваний в мире – АГ [1, 5, 6, 8, 9, 11,

13, 14, 18, 21]. После проведенных небольших испытаний было показано, что РДН является абсолютно безопасной методикой, целью которого было снижение АД у больных с медикаментозно резистентной АГ. В 2014 году были продемонстрированы результаты первого крупномасштабного рандомизированного контролируемого исследования Symplicity HTN-3, которое разочаровало учёное сообщество тем, что не смогло продемонстрировать отсутствие какого-либо значимого гипотензивного эффекта у пациентов с РАГ после выполненной РДН [26, 27, 28, 46, 47, 48, 54, 65]. Отсутствие каких-либо внятных объяснений со стороны группы исследователей данного разрекламированного метода лечения повлекло разочарование и чрезмерно консервативную интерпретацию результатов исследования. Опубликованные данные вызвали жаркую дискуссию с появлением множества предположений, почему результаты были отрицательными. Одна из ошибок заключалась в том, что пациентам не было назначено адекватное медикаментозное лечение, что послужило отсутствием стабилизированного АД перед рандомизацией. Также в отличие от предыдущих исследований РДН, где были включены пациенты преимущественно европеоидной расы, SYMPLICITY HTN-3 стало первым исследованием, в которое было включено значительное количество (26%) чернокожих пациентов. В процессе анализа АД появились мысли о том, что РДН была неэффективна только у чернокожих пациентов, а эффективна становилась только при их исключении из анализа [26, 65]. Некоторые учёные, в том числе Бакрис и соавторы, высказали предположения о других возможных причинах отрицательного результата данного исследования. Одна из причин — это то, что большинство пациентов было прооперировано малоопытными хирургами, которые выполнили менее 5 операций РДН до начала исследования.

Некоторые медицинские компании и исследовательские группы, которые активно занимались разработкой и внедрением РДН, после публикации данных SYMPLICITY HTN-3 либо полностью остановили, либо ограничили исследование и продвижение данного высокотехнологичного метода лечения РАГ. В дальнейшем последовало резкое снижение клинической практики РДН как в

России, так и в зарубежных клиниках. Настоящая причина отсутствия положительного результата была очевидна с самого начала. Методика выполнения РДН заключалась в серии РЧА-воздействий, равномерно распределенных в стволе почечной артерии. Во-первых, данная техника эффективна, если почечное нервное сплетение плотно и равномерно окружает почечную артерию на всем протяжении. Однако было изучено, что почечное сплетение имеет веерообразную форму с основанием, направленным к аорте, и вершиной, упирающейся в ворота почек [1]. Это означает неодинаковую доступность нервов для внутриартериальной РДН по длине артерии. В проксимальной части почечной артерии нервные волокна расположены на расстоянии от стенки артерии и вообще недоступны для РЧА-воздействия из просвета артерии. По мере приближения к почке волокна проникают в адвентициальный слой артерии и становятся доступными для внутрисосудистого РДН только в дистальной части и сегментарных артериях.

Во-вторых, в исследовании на животных «Влияние денервации почек на гемодинамику почек и почечную артерию в модели у свиней» также изучались поврежденные нервные волокна после РДН, выполненной из просвета почечных артерий, внутрисосудистыми радиочастотными катетерами первого поколения [82]. Приведенные данные гистологического исследования показали, что повреждены были только 14% нервных волокон от общего их количества. Эта цифра поврежденных нервов доказывает то, что предполагаемый положительный результат после проведенной процедуры РДН не может быть длительным. Первоначальная эффективность была обусловлена интраоперационным воспалительным отеком параартериальной жировой клетчатки, что и приводило к нарушению проводимости по симпатическим нервным волокнам. Вышеприведенные исследования подтвердили теоретическое обоснование отсутствия эффективности в отдаленном периоде при выполнении РДН из просвета почечной артерии.

Данные результаты были учтены медицинскими корпорациями, которые занимаются разработкой более совершенных методик РДН и внедрением их в практическую медицину. В 2017 году было опубликовано исследование, которое

показывает результативность внутрисосудистых радиочастотных катетеров второго поколения [80]. РДН выполнялась баллонным внутрисосудистым радиочастотным катетером. Данное ослепленное, многоцентровое, международное, контролируемое исследование проводилось в клиниках 21 медицинского центра в США, Европе, Японии и Австралии. 80 пациентов, включённых в исследование, были рандомизированы на 2 группы. Первой группе выполнялась РДН РЧА катетерами второго поколения, а второй производился контроль после выполненной фальш-процедуры. Первичной конечной точкой было изменение суточного АД в течение трёх месяцев. По истечении периода наблюдения было зафиксировано достоверное снижение как САД, так и ДАД у больных в 1-й исследуемой группе. Ни у одного пациента не было зарегистрировано ятрогенных повреждений почечных артерий. Таким образом, в приведенном исследовании были получены положительные результаты после применения внутрисосудистых радиочастотных катетеров второго поколения. Однако отдаленных результатов в виде снижения АД показано не было. В 2022 году вышли данные отдаленных результатов SYMPPLICITY HTN-3. Группа пациентов, которым была выполнена РДН, провела значительно больше времени в терапевтическом диапазоне артериального давления (т. е. лучший контроль артериального давления), чем пациенты в группе контроля. Время терапевтического диапазона АД у группы РДН составило 18% против 9% в группе контроля. Показатели неблагоприятных событий были одинаковыми для всех групп, без каких-либо признаков поздних осложнений от денервации почечной артерии. Однако 15 % пациентов из группы РДН подверглись повторному оперативному вмешательству из-за продолжающихся гипертонических кризов, требующих госпитального лечения [29]. В 2022 году опубликованы результаты исследования по поводу влияния РДН на время терапевтического диапазона АД и взаимосвязи с сердечно-сосудистыми осложнениями. Было показано, что время терапевтического диапазона АД в группе пациентов, которым выполнена РДН, не превышает 30%. Однако это повлияло на значительное снижение сердечно-сосудистых осложнений, а именно: инфаркт миокарда, инсульт [55].

Принимая во внимание все вышеизложенное, существующие на сегодняшний день методы ренальной денервации не продемонстрировали эффективность через 6 месяцев и более. Это объясняется тем, что ни одна методика не оценивает реальное повреждение нервных волокон в параартериальном пространстве, а учитывает только клинический эффект.

Несмотря на то, что опубликованные данные исследований поставили под сомнение рациональность использования РДН у пациентов с РАГ, это послужило дополнительным стимулом для нового направления научной мысли – поиска предикторов эффективности процедуры, а также запуска Global Symplcity Registry.

Актуальность данного исследования подтверждается тем, что ни один из представленных методов оперативной ренальной денервации в отдаленных результатах, через 6 месяцев и более, не продемонстрировал стойкого эффекта в виде удержания артериального давления в пределах нормы. Опубликованные данные исследований методики ренальной денервации, выполняемой радиочастотными катетерами первого и второго поколений из просвета почечной артерии, показывают удовлетворительные результаты только в течение 3 месяцев. Таким образом, можно сделать вывод, что существующие на сегодняшний день методы ренальной денервации не эффективны через полгода и более. Приведенные данные показывают необходимость оптимизации методики РДН, а также поиска оценки степени повреждения симпатических нервных волокон, проходящих вдоль почечных артерий.

Проведённое пилотное экспериментальное исследование посвящено изучению эффективности и безопасности нового метода ренальной денервации. Лапароскопическая ренальная денервация является более травматичной операцией, чем внутрисосудистая РДН. Но несмотря на это, только при данном виде оперативного вмешательства можно достичь полноценного разрушения нервных волокон, находящихся в параартериальной жировой клетчатке и стенке почечных артерий.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности двух методик ЛРД, а именно: после механического разрушения нервных волокон в

параартериальной жировой клетчатке и комбинированной РДН, включающей в себя деструкцию нервов в окружающей почечные артерии жировой клетчатке и стенке почечных артерий. Данные методики выбраны не случайно, ведь, как описано выше, нервные волокна расположены в параартериальной жировой клетчатке в месте отхождения почечной артерии от аорты, и только в области средней трети начинают проникать в стенку сосуда. Таким образом, при выполнении механической ЛРД можно было бы достичь такого же эффекта, как и при комбинированной ЛРД с использованием зажима-электрода для РЧА на стенку почечной артерии.

Первичная конечная точка

В ходе исследований первичная конечная точка разделена на точки по безопасности и эффективности.

Первичной точкой по безопасности стали смерть, развитие ОПН или ХПН по результатам показателей креатинина и мочевины, а также стенозирование почечных артерий в остром и отдаленном периодах. Как в первом, так и во втором исследованиях летальных исходов не было. Показатели креатинина и мочевины крови колебались в границах нормальных показателей, что свидетельствовало об отсутствии как ОПН, так и ХПН. По данным ангиографии, ятрогенные стенозирования почечных артерий не наблюдались ни в остром периоде, ни в отдаленном.

Первичной точкой по эффективности стали повышение АД на проводимую ВЭС интраоперационно и в отдаленном периоде, гистологическое повреждение параартериальной жировой клетчатки и нервных волокон. В первые сутки после проведенного оперативного вмешательства было выявлено отсутствие повышения АД на проводимую ВЭС из просвета почечных артерий как во II группе (механическая ЛРД), так и в III (комбинированная ЛРД). Однако через 185 дней наблюдения только в III исследуемой группе животных имелось отсутствие повышения АД на ВЭС, в то время как в I и II группах регистрировались скачкообразные повышения САД и ДАД в ответ на ВЭС.

По данным гистологического исследования во II исследуемой группе наблюдались: вакуолизация нервных волокон, скопление отечной жидкости под базальной мембраной, имелось сдавление волокон отечной жидкостью. В III группе отмечалось повреждение миелиновых оболочек: набухание, гомогенизация, неравномерное распределение миелина по ходу волокна, фрагментация миелиновых оболочек, демиелинизация очаговая и диффузная. Следовательно, полная денервация произошла только после лапароскопической комбинированной ренальной денервации (III исследуемая группа).

Вторичные конечные точки

На 14 и 30-е сутки послеоперационного периода оценивались вторичные конечные точки – показатели АД в ответ на ВЭС, данные креатинина и мочевины крови.

Во второй исследуемой группе на 14 и 30-е сутки после проведенного оперативного вмешательства отмечалось скачкообразное повышение как САД, так и ДАД у исследуемых животных II группы, как и в I группе. В то время, как в III группе сохранялся гипотензивный результат в ответ на ВЭС и на 14-е сутки, и на 30-е.

Показатели креатинина и мочевины крови сохранялись в границах нормы.

РЕЗЮМЕ

По заключению проведенных исследований на животных было установлено, что:

- 1) в III исследуемой группе, где проводилась комбинированная ЛРД с использованием зажима-электрода, наблюдался стойкий, длительный гипотензивный эффект в ответ на ВЭС из просвета почечных артерий, в то время как во II группе уже через 14 суток от выполнения механической ЛРД отмечалось скачкообразное повышение АД на ВЭС из просвета почечных артерий;
- 2) уровень креатинина и мочевины в крови не показали результаты, выходящие за рамки нормальных показателей, что говорит об удовлетворительном функционировании почек на всем временном отрезке наблюдений за всеми лабораторными животными как во время первого, так и второго исследования;
- 3) при методиках комбинированной и механической ЛРД не было выявлено ятрогенных повреждений почечных артерий – отсутствовали стенозы сосудов по данным проведенных ангиографий в раннем и отдаленном послеоперационных периодах;
- 4) по данным проведенного гистологического исследования через 6 месяцев от проведенной ЛРД было выявлено полное разрушение нервных волокон только у лабораторных животных III исследуемой группы.

Таким образом, методика комбинированной ЛРД увеличивала длительность эффекта за счет полного разрушения нервных волокон как в параартериальной жировой клетчатке, так и в адвентициальном слое сосудов.

Результаты, полученные в данных пилотных экспериментальных исследованиях, важны, так как они демонстрируют безопасность и эффективность как механической, так комбинированной лапароскопической ренальной денервации с использованием зажима-электрода. Однако методика комбинированной ЛРД показала стойкую длительную эффективность в течение 6 месяцев, в то время как методика механической ЛРД была эффективна до 14 суток. Таким образом, методика комбинированной ЛРД является перспективной новой

методикой лечения резистентной формы артериальной гипертензии. Приведенные результаты исследований позволяют рекомендовать данный вид оперативного лечения к полноразмерным клиническим исследованиям.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безусловно, лапароскопическая ренальная денервация является более травматичным оперативным методом лечения резистентной формы АГ, чем внутриартериальная радиочастотная ренальная денервация.

Модель АГ создавалась внутриартериальной высокочастотной стимуляцией, таким образом оценивался острый гипертензивный ответ.

На результаты исследования могло повлиять то, что АД измерялось наружным электронным прибором, который имеет погрешность в измерениях. Также любое сокращение мышц сгибателей и разгибателей предплечья провоцировало отклонения в пределах $\pm 5-10$ мм рт. ст. Данные погрешности нивелировались трехкратным измерением АД, за истинный результат принимались средние арифметические цифры систолического и диастолического АД.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика эндоскопической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода.
2. Механическая и комбинированная лапароскопическая ренальная денервация являются доказано безопасными методиками, не приводящими к ОПН и ХПН по результатам анализов креатинина и мочевины крови в сравнении с контрольной группой.
3. По результатам выполненной ВЭС механическая ренальная денервация показала краткосрочную эффективность. В то время как комбинированная ренальная денервация была эффективна в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Через 6 месяцев в группе механической ренальной денервации наблюдалось повышение САД на 67,27 мм рт. ст., а ДАД на 52,46 мм рт. ст.

4. По результатам проведенной ВЭС и гистологического исследования в отдаленном послеоперационном периоде эффективна только комбинированная ренальная денервация с использованием радиочастотного зажима-электрода. После выполненной комбинированной ЛРД наблюдается полное разрушение нервных волокон, что и объясняет ее эффективность на протяжении 6 месяцев.
5. Гистологическое исследование показало полное разрушение нервных волокон вдоль почечной стенки при проведении комбинированной методики ЛРД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано расположение троакаров: в околопупочной области 10 мм, в правом и левом фланках живота 12 мм, в эпигастральной области 5 мм.
2. Выделение почечной артерии от брюшной аорты до ворот почек с использованием биполярного электрокоагулятора.
3. Разрушение параартериальной жировой клетчатки на расстоянии не менее 5 мм от края почечной артерии с использованием биполярного электрокоагулятора.
4. Рекомендована дополнительная обработка параартериальной жировой клетчатки монополярным электрокоагулятором с шарообразным наконечником.
5. Расположение бранш-радиочастотного зажима-электрода на медиальной части почечной артерии.
6. Выполнение радиочастотного воздействия с использованием зажима-электрода с нанесением не менее 2 аппликаций до достижения трансмурального эффекта по данным генератора.
7. Проведение антибактериальной и антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баев А.Е. Ренальная денервация. Оптимизация техники. Эффективность и безопасность / А.Е. Баев, С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин и др. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 24.
2. Биктимиров А.Г. Повреждение магистральных сосудов во время лапароскопии в урологии. Разбираем хирургическую тактику на клинических примерах / Р.Г. Биктимиров, А.Г. Мартов, Т.Р. Биктимиров, А.А. Капутовский // Урология. – 2017. - № 3. – С. 744 - 777.
3. Дивакова Т.С. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологической практике / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. - №1. – С. 95 - 100.
4. Зайко Н.Н. Патологическая физиология / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. – Киев, 1996. – 644 с.
5. Заманов Д.А. Влияние ренальной денервации на рецидивы предсердных тахикардий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Д. А. Заманов, А. Ю. Дмитриев, С. И. Антонов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. - № 4. - С. 91 – 98.
6. Заманов Д.А. Роль ренальной денервации в улучшении результатов катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией / Д.А. Заманов, А.Ю. Дмитриев, С.И. Антонов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. - № 4. - С.119 – 129.
7. Ионов М.В. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд / М.В. Ионов, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2018. - № 3 (24). – С. 351 - 358.
8. Кобалова Ж.Д. Перспективы лечения артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалова, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде и др. // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4. – С. 281–288.

9. Коваленко В.Н. Применение радиочастотной абляции для почечной денервации у пациентов с резистентной гипертензией в Украине с использованием международных рекомендаций и сертифицированного оборудования / В.Н. Коваленко, Ю.Н. Соколов, Ю.Н. Сиренко и др. // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4 (24). – С. 31 – 40.
10. Литвицкий П.Ф. Патофизиология / П.Ф. Литвицкий. – Москва: изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 624 с.
11. Матчин Ю.Г. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии - результаты годичного наблюдения / Ю.Г. Матчин, В.А. Григин, Н.М. Данилов и др. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – № 3. – С. 12 – 18.
12. Министерство здравоохранения Ставропольского края, ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». Отчет о деятельности здравоохранения Ставропольского края 2021 г. – Ставрополь, 2022. – 111 с.
13. Новицкий В.В. Патофизиология / В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг, О.И. Уразова. - М., 2009. – 848 с.
14. Пекарский С.Е. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности / С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, В.И. Варваренко и др. // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 5. – С. 429 – 434.
15. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. – 136 с.
16. Свешников А.В. Резистентная артериальная гипертензия: новые возможности интервенционного лечения / А.В. Свешников, А.С. Воробьев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. - № 1 (8). – С. 109 – 115.
17. Сергиенко В.И. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / В.И. Сергиенко, Э.А. Петросян, И.В. Фраучи. – М., 2000. – 1379 с.
18. Стамбол Б. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией сердца / Б.

- Стамбол, К. Рамазан, Б.М. Усманов, М.К. Алиханов // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – № 1. – С. 99.
19. 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. – С. 468 – 476.
 20. Чазова И.Е. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней / И.Е. Чазова // Кардиологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 5 – 10.
 21. Шаваров А.А. Радиочастотная симпатическая денервация почек: новая модификация старой методики лечения резистентной артериальной гипертонии / А.А. Шаваров, В.В. Майсков, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 72 – 78.
 22. Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*. 1988 Mar;11(3 Pt 2):II71 - 75.
 23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18; 288(23):2981-2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA* 2003 Jan 8; 289(2):178. Erratum in: *JAMA*. 2004 May 12; 291(18):2196.
 24. Baik J, Kim H, Lee S, et al. Laparoscopic Ablation System for Complete Circumferential Renal Sympathetic Denervation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021 Nov; 68(11):3217-3227.
 25. Baik J, Seo S, Lee S, Yang S, Park SM. Circular Radio-Frequency Electrode With MEMS Temperature Sensors for Laparoscopic Renal Sympathetic Denervation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2022 Jan; 69(1):256-264.
 26. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 7; 65(13):1314-1321.

27. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16; 64(11):1071-1078.
28. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10; 370(15):1393-1401.
29. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. SYMPLICITY HTN-3 Steering Committee Investigators. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022 Oct 22; 400(10361):1405-1416.
30. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016 Feb 24; 352:i717.
31. Choi HJ. Blood pressure variability and its management in hypertensive patients. *Korean J Fam Med*. 2012 Nov; 33(6):330-335.
32. Eikelis N, Hering D, Marusic P, et al. The Effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension. *Front Physiol*. 2017 May; 8:369
33. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988 Jan; 11(1):3-20.
34. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul; 35(26):1752-1759.
35. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012 Dec; 126(25):2976-2982.
36. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 4; 376(9756):1903-1909.

37. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5; 387(10022):957-967.
38. Foy AJ, Mandrola JM. Heavy Heart: The Economic Burden of Heart Disease in the United States Now and in the Future. *Prim Care*. 2018 Mar; 45(1):17-24.
39. Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension*. 1988 Mar; 11(3 Pt 2):67-70.
40. Gifford RW Jr, Tarazi RC. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Ann Intern Med*. 1978 May; 88(5):661-665.
41. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Oct; 12(4):996-1004.
42. Harris SH, Harris RG. RENAL SYMPATHETICO-TONUS AND RENAL SYMPATHECTOMY. *Can Med Assoc J*. 1931 Feb; 24(2):235-239.
43. Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res*. 2002 May; 54(2):325-336.
44. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb; 5(1):220-228.
45. Hoohler SW, Manning JT, Paine WG, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation*. 1951 Aug; 4(2):173-183.
46. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015 Jan 21; 36(4):219-227.
47. Kario K, Bhatt DL, Brar S, et al. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPPLICITY HTN-3 and SYMPPLICITY HTN-Japan. *Hypertension*. 2015 Dec; 66(6):1130-1137.
48. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Oparil S, Hedner T. Renal denervation in treatment-resistant hypertension - Oslo RDN, Symplicity HTN-3 and INSPiRED randomized trials. *Blood Press*. 2014 Jun; 23(3):135-137.

49. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009 Apr 11; 373(9671):1275-1281.
50. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014 Feb 15; 383(9917):622-629.
51. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380(9859):2224-2260.
52. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1545-1553.
53. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013 Aug 6; 185(11):949-957.
54. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017 Jan 7; 38(2):93-100.
55. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Nov 15;80(20):1871-1880.
56. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):1940-1946.
57. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013 Jul 9; 128(2):132-140.

58. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul; 34(28):2159-2219.
59. Mejia AD, Egan BM, Schork NJ, Zweifler AJ. Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 1990 Feb 15; 112(4):270-277.
60. Mortensen K, Franzen K, Himmel F, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Dec; 14(12):861-870.
61. Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016 Nov 26; 388(10060):2665-2712.
62. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets--SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22):2175-2178.
63. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37(29):2315-2381.
64. Platonov PG, Ivanov V, Ho SY, Mitrofanova L. Left atrial posterior wall thickness in patients with and without atrial fibrillation: data from 298 consecutive autopsies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jul; 19(7):689-692.
65. Pocock SJ, Bakris G, Bhatt DL, Brar S, Fahy M, Gersh BJ. Regression to the Mean in SYMPLICITY HTN-3: Implications for Design and Reporting of Future Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 1; 68(18):2016-2025.
66. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with

- refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 25; 60(13):1163-1170.
67. Reddy VY, Olin JW. Renal denervation for resistant hypertension: not dead yet. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16; 64(11):1088-1091.
 68. Redon J, Mourad JJ, Schmieder RE, et al. Why in 2016 are patients with hypertension not 100% controlled? A call to action. *J Hypertens*. 2016 Aug; 34(8):1480-1488.
 69. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19; 64(7):635-643.
 70. Sánchez-Quintana D, López-Mínguez JR, Macías Y, et al. Left atrial anatomy relevant to catheter ablation. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014:289720.
 71. Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens*. 2011 May; 29(5):991-996.
 72. Schmieder RE, Ott C, Schmid A, et al. Adherence to Antihypertensive Medication in Treatment-Resistant Hypertension Undergoing Renal Denervation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 12; 5(2):e002343.
 73. Shao C, Zhou Y, You T, et al. Laparoscopic based renal denervation in a canine neurogenic hypertension model. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jun 11; 20(1):285.
 74. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953 Aug 15; 152(16):1501-1504.
 75. Smithwick RH. Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy. *J Chronic Dis*. 1955 May; 1(5):477-496.
 76. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13; 350(9080):757-764.
 77. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350(9080):757-764.
 78. Swales JD, Bing RF, Heagerty A, et al. Treatment of refractory hypertension. *Lancet*. 1982 Apr 17; 1(8277):894-896.

79. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014 Dec; 32(12):2296-2304.
80. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017 Nov 11; 390(10108):2160-2170.
81. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6; 58(11):1176-1182.
82. Verloop WL, Hubens LE, Spiering W, et al. The Effects of Renal Denervation on Renal Hemodynamics and Renal Vasculature in a Porcine Model. *PLoS One*. 2015 Nov 20; 10(11):1-14.
83. Wang Z, Chen S, Zhou T, et al. Comparison of Saline-Irrigated Catheter vs. Temperature-Controlled Catheter for Renal Denervation in a Canine Model. *Am J Hypertens*. 2015 Dec; 28(12):1434-1443.
84. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, et al. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Jul; 14(7):428-441.
85. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun; 71(6):1269-1324.
86. Whelton PK. The elusiveness of population-wide high blood pressure control. *Annu Rev Public Health*. 2015 Mar 18; 36:109-130.
87. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015. Nov; 386(10008):2059-2068.

88. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
89. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22):2103-2116.
90. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jan 30; 387(10017):435-443.
91. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015 Nov; (220):1-8.
92. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens*. 2016 Mar; 34(3):393-396.