

На правах рукописи

БАШТА Денис Игоревич

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

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе хирургической аритмологии
института патологии кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель

д-р мед.наук, доцент Романов Александр Борисович

Официальные оппоненты:

Иваницкий Эдуард Алексеевич, д-р мед. наук (ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Красноярск; заведующий кардиохирургическим отделением N2);

Сапельников Олег Валерьевич, д-р мед. наук (Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва; руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии);

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
(634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10).

Защита состоится 22.11. 2023 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава
России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: dissovet@meshalkin.ru

<http://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023года

Ученый секретарь совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01)
д-р мед. наук



Альсов Сергей Анатольевич

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВЭС – высокочастотная электрическая стимуляция

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЛРД – лапароскопическая ренальная денервация

мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба

РАГ - резистентная форма артериальной гипертензии

РДН – ренальная денервация

САД - систолическое артериальное давление

ЭОП – электронно-оптический преобразователь

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день 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.

АГ 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 [Williams B., Mancia G., et al., 2018].

Частота случаев резистентной гипертензии в популяции больных с АГ колеблется в пределах от 5 до 18 % [Whelton P.K., 2015]. Однако единого мнения об истинной ее распространенности нет. Так, группа ученых [Alderman M.H., Budner N., et al., 1988] в своей работе выявила резистентность к антигипертензивной терапии только у 2,9 % больных. В то же время последние данные свидетельствуют о более высокой распространенности резистентной гипертензии. Современные представления о встречаемости злокачественной формы АГ говорят о цифре около 10–16 % [Wei F.F., Zhang Z.Y., 2018].

Лечение РАГ — это крупная проблема здравоохранения [Piepoli M.F., Hoes A.W., et al., 2016].

Десятилетиями, до появления современных средств медикаментозного лечения, злокачественная артериальная гипертензия лечилась путем хирургической операции – тораколюмбальной спланхэктомии (иссечения чревных нервов). Эта разновидность симпатэктомии была предложена для лечения артериальной гипертензии еще в 1931 году [Harris S.H., Harris R.G., 1931]. 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.

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 [Krum H., Schlaich M.P., et al., 2014] и Symplicity HTN 2 [Schmieder R.E., Ott C., et al., 2016], в которых было показано выраженное снижение артериального давления после выполненной внутриартериальной радиочастотной ренальной денервации (РДН). Уровень систолического давления снижался в среднем на 32 мм рт. ст., уровень диастолического давления – на 12 мм рт. ст. Кроме того, по некоторым данным, денервация приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению контроля глюкозы. Внутриартериальная радиочастотная РДН улучшила гемодинамику и состояние стенок кровеносных сосудов [Choi H.J., 2012]. 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.

Неожиданными стали результаты слепого контролируемого исследования Symplicity HTN-3 [Mahfoud F., Bakris G., et al., 2017], которые впервые были доложены в 2014 году в «Английском медицинском журнале» (New England Journal of Medicine). Не было значимого положительного эффекта в первичной конечной точке. В первой группе артериальное давление (АД) 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 ($p=0,26$).

Также в исследовании Symplicity HTN 3 было показано, что гипотензивный эффект РДН частично сохраняется в течение 3–4 месяцев, а в дальнейшем полностью нивелируется.

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 исследованию, нервные волокна вдоль почечных артерий имеются не только в адвентициальном слое артерии, но и в окружающей их жировой клетчатке [Verloop W.L., Hubens L.E., et al., 2015]. 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 сравнивался орошаемый и неорошаемый радиочастотные катетеры [Wang Z., Chen S., et al., 2015]. 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 систолического артериального давления (САД) и диастолического (ДАД) на 8-й неделе на 14 мм рт. ст. [Shao C., Zhou Y.,

et al., 2020]. Исследование «Лапароскопическая система абляции для полной окружной почечной симпатической денервации» показало оптимистичный результат. Снижение АД после выполненной процедуры составило 22,8 мм рт. ст. [Baik J, Kim H, et al., 2021]. 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 [Baik J., Seo S., et al., 2022].

Таким образом, все исследования ЛРД показывают, что методика безопасна и эффективна в краткосрочном наблюдении. Однако длительное наблюдение в течение 6 месяцев не проводилось.

Гипотеза исследования

Лапароскопическая ренальная денервация с использованием зажима-электрода, 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.

Задачи исследования

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).

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.

Научная новизна исследования

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.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

При анализе литературных данных ясно, что на сегодняшний день остается открытым вопрос по поводу лечения пациентов, рефрактерных к стандартным схемам лечения АГ. Существующие методики ренальной денервации не показывают стойкий гипотензивный эффект в отдаленном периоде.

Впервые в мировой практике выполнено экспериментальное исследование на животных с использованием радиочастотного зажима-электрода с целью денервации нервных волокон как в параартериальной жировой клетчатке, так и в адвентициальном слое почечной артерии.

В нескольких работах представлены данные безопасности ЛРД и отдаленные результаты гипотензивного эффекта. В настоящих исследованиях безопасность оценивалась по результатам показателей креатинина, мочевины крови, а также данных ангиографии почечных артерий (после завершения операции и через 14, 30 и 185 дней). Эффективность процедуры ЛРД оценивалась по результатам проводимой высокочастотной электрической стимуляции (ВЭС) (перед ЛРД, после ЛРД и через 14, 30 и 185 дней).

Практическая значимость 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.

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 18 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 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В период с 2014 по 2017 годы под научным руководством ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России 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 оценивалась безопасность и эффективность лапароскопической механической ренальной денервации. А второе изучало безопасность и эффективность комбинированной лапароскопической ренальной денервации с использованием радиочастотного зажима-электрода.

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 животные 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».

Исследование №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, 30 суток и шестимесячного периода, когда после проводимой электрической стимуляции из просвета почечной артерии оценивалось артериальное давление. На рисунке 1 полностью изображен дизайн исследования.

Дизайн исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования I.

Оперативное вмешательство проводили в условиях специализированной ветеринарной операционной под наркозом, с соблюдением правил асептики и антисептики.

Животное укладывалось на операционный стол и фиксировалось широкими синтетическими ремнями к операционному столу. Для профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений внутримышечно вводился 1 грамм цефтриаксона в разведении с физиологическим раствором (NaCl 0,9%) объемом 10 мл. С целью премидикации вводился трамадол 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. После позиционирования диагностического катетера в устье почечной артерии (левой или правой), под рентгенконтролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) в положении передне-задний производилось контрастирование почечной артерии для оценки ее диаметра. Такой же методикой выполнялось контрастирование противоположной 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 передне-задний 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).

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 и кожа сводились узловыми швами. В дальнейшем устанавливалось 4 троакара: в субкисфоидаальной 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. Жёсткий эндоскоп (лапароскоп) вводился в троакар диаметром 10 мм.

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 полуволна кишечника отводилась в сторону. В дальнейшем выполнялась диссекция париетальной брюшины. Для выделения почечной ножки использовались инструменты: лапароскопический диссектор и лапароскопические 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. Препарирование почечной артерии проводилось одинаково для правого и левого сосуда.

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 рентгенконтролем. 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.

Исследование номер №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 денервации 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. Эффективность процедуры как в первой, так и во второй группе оценивалась сразу после операции, а также по истечении 14, 30 суток и шестимесячного периода, когда на фоне проводимой электрической стимуляции из просвета почечной артерии оценивался ответ АД. На рисунке 2 показан дизайн второго исследования.

Дизайн исследования



Рисунок 2. Дизайн исследования II.

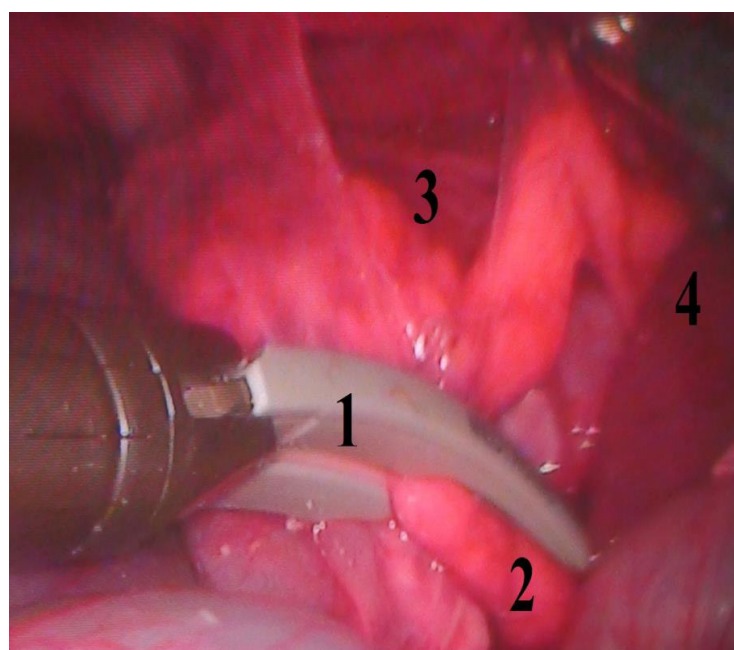
Оперативное вмешательство проводили в условиях специализированной ветеринарной операционной под наркозом, с соблюдением правил асептики и антисептики.

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 3).



Рисунок 3. Радиочастотный орошаемый зажим-электрод.

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 (рисунки 4, 5).



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

Рисунок 4. Выполнение радиочастотного абляционного воздействия. Абляционный зажим-электрод наложен на медиальную часть правой почечной артерии.

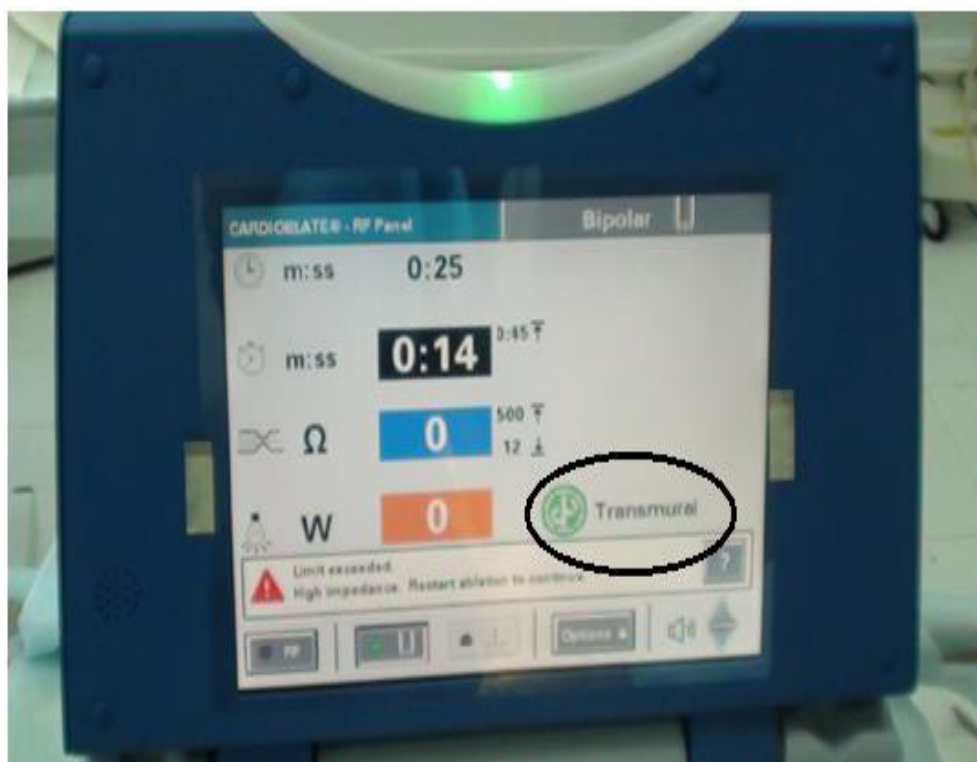


Рисунок 5. Достижение трансмурального повреждения по данным радиочастотного генератора.

После выполнения радиочастотной абляции 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-йода и ушивались послойно. Антикоагулянтная терапия, а также антибактериальная, проводилась по той же схеме, как и в группе животных, которым выполнялась лапароскопическая механическая ренальная денервация.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 всех 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.

Исследование №1

Оценка ответа АД на ВЭС

На рисунках 6 и 7 показаны диаграммы размаха для АД, в которых ящик отображает медиану, 1 и 3-ю квартили, усы ящика – максимальное и минимальное значения, знак «х» - среднее значение.

Как видно из представленных данных, во второй исследуемой группе через 1 месяц на ВЭС отмечался скачок САД и ДАД. Таким образом, эффект от механической ренальной денервации был краткосрочен.

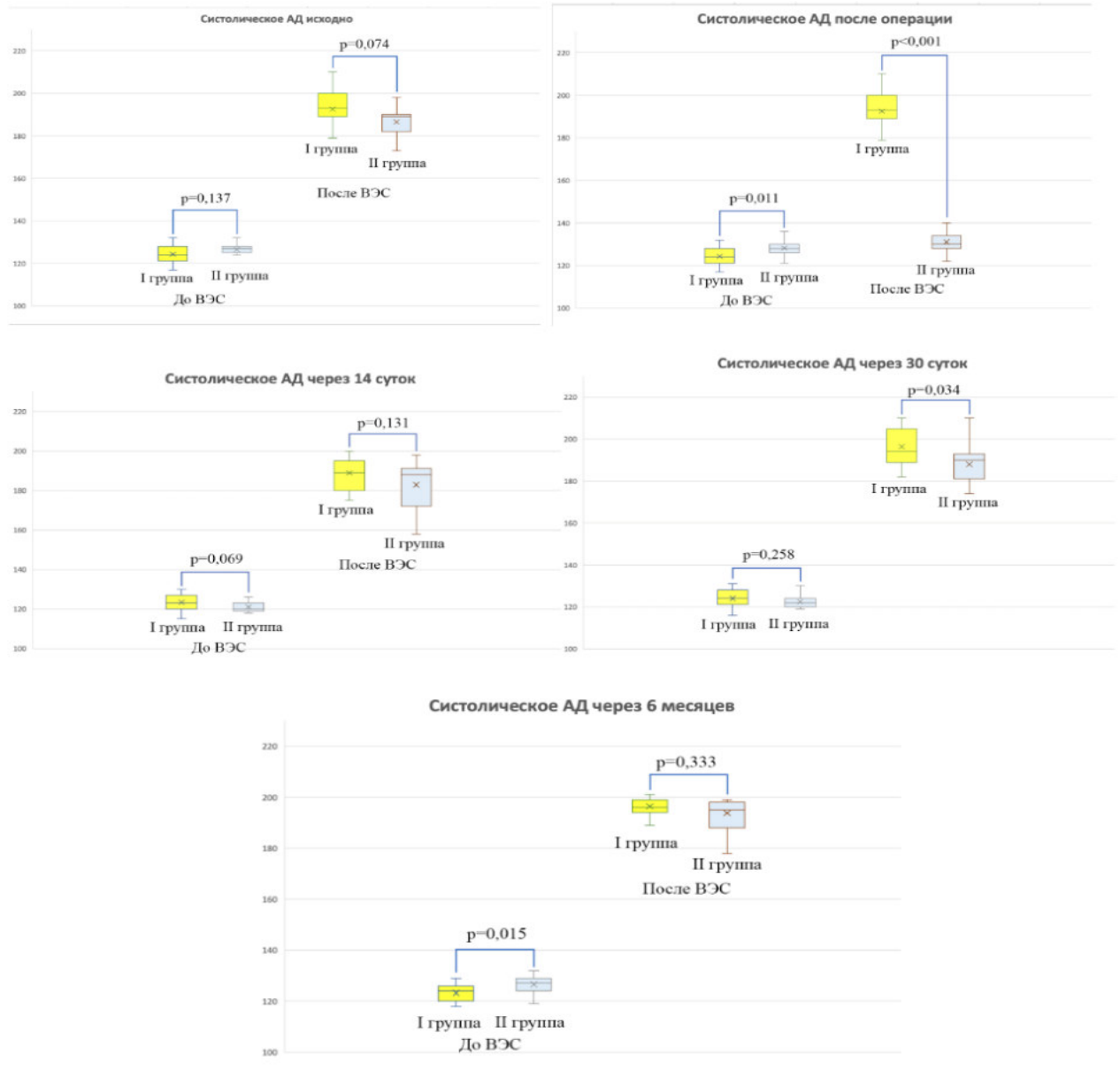


Рисунок 6. Ящик с «усами». Систолическое АД в исследуемых группах.

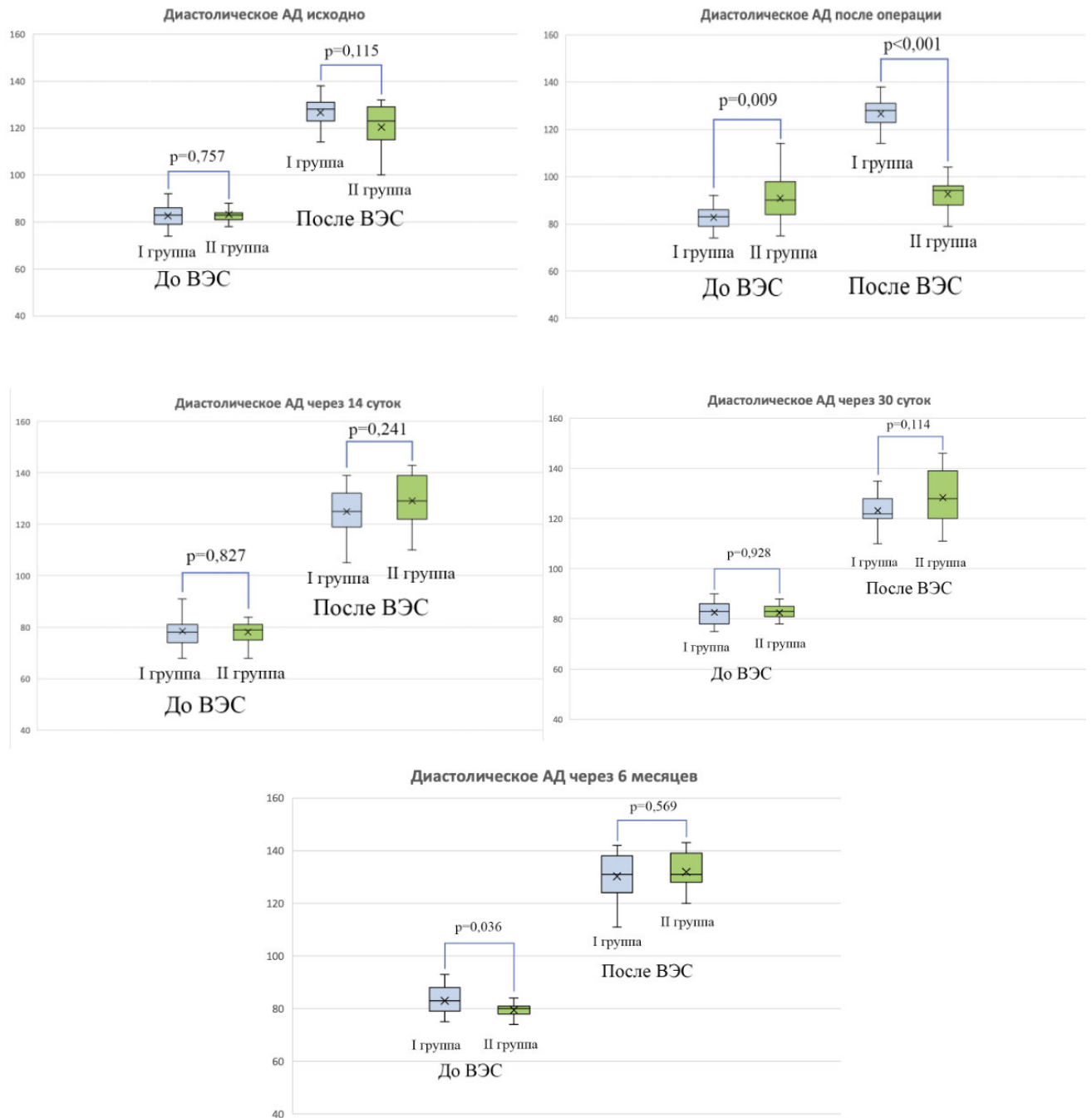


Рисунок 7. Ящик с «усами». Диастолическое АД в исследуемых группах.

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 (рисунки 8, 9).

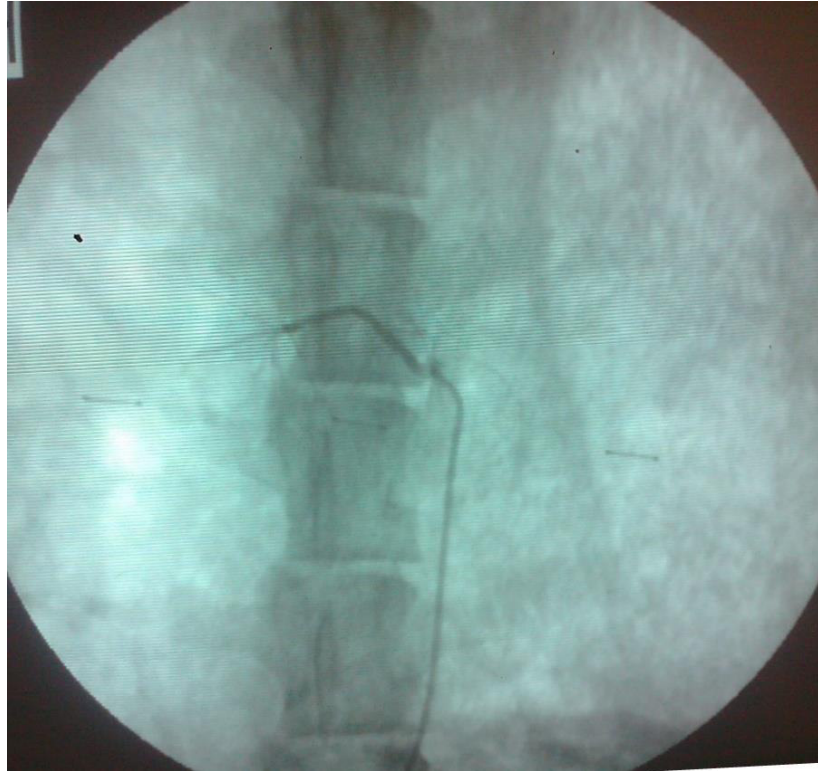


Рисунок 8. Ангиография правой почечной артерии перед оперативным вмешательством у лабораторного животного II исследуемой группы.

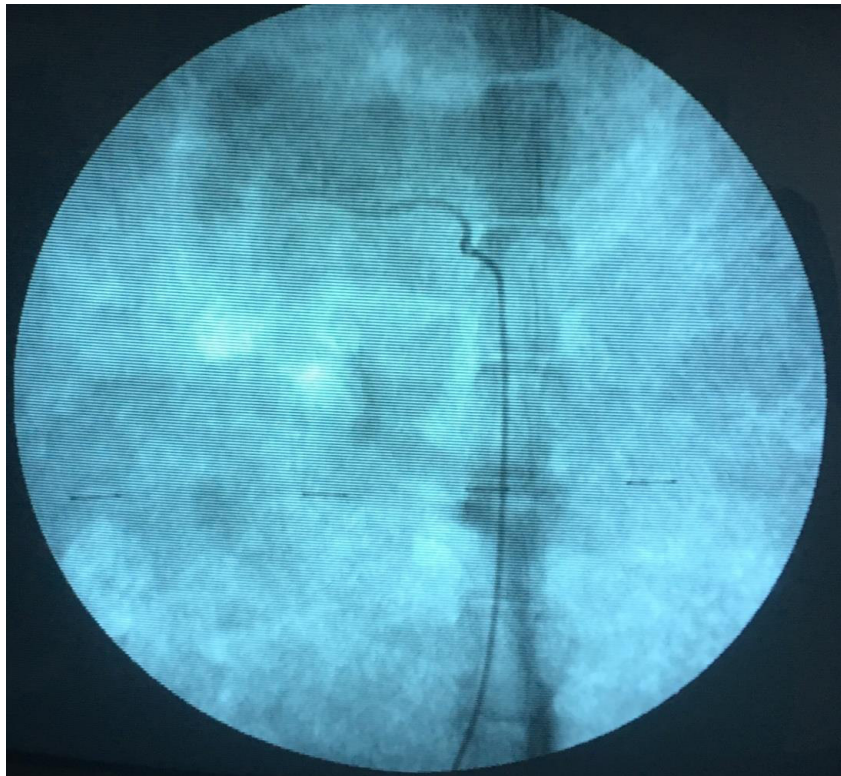


Рисунок 9. Ангиография правой почечной артерии через 6 месяцев после оперативного вмешательства у лабораторного животного II исследуемой группы.

Анализ уровня креатинина и мочевины

Согласно представленным данным показатели креатинина (таблица 1) и мочевины (таблица 2) были в границах нормы.

Таблица 1. 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

Таблица 2. 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

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование показало, что во II экспериментальной группе гистологическая структура нервного волокна, расположенного в адвентициальном слое почечной артерии, не нарушена: отмечаются отёк, вакуолизация нервных

волокон, скопление отечной жидкости под базальной мембраной. При отёке отмечается сдавление волокон отёчной жидкостью (рисунок 10).

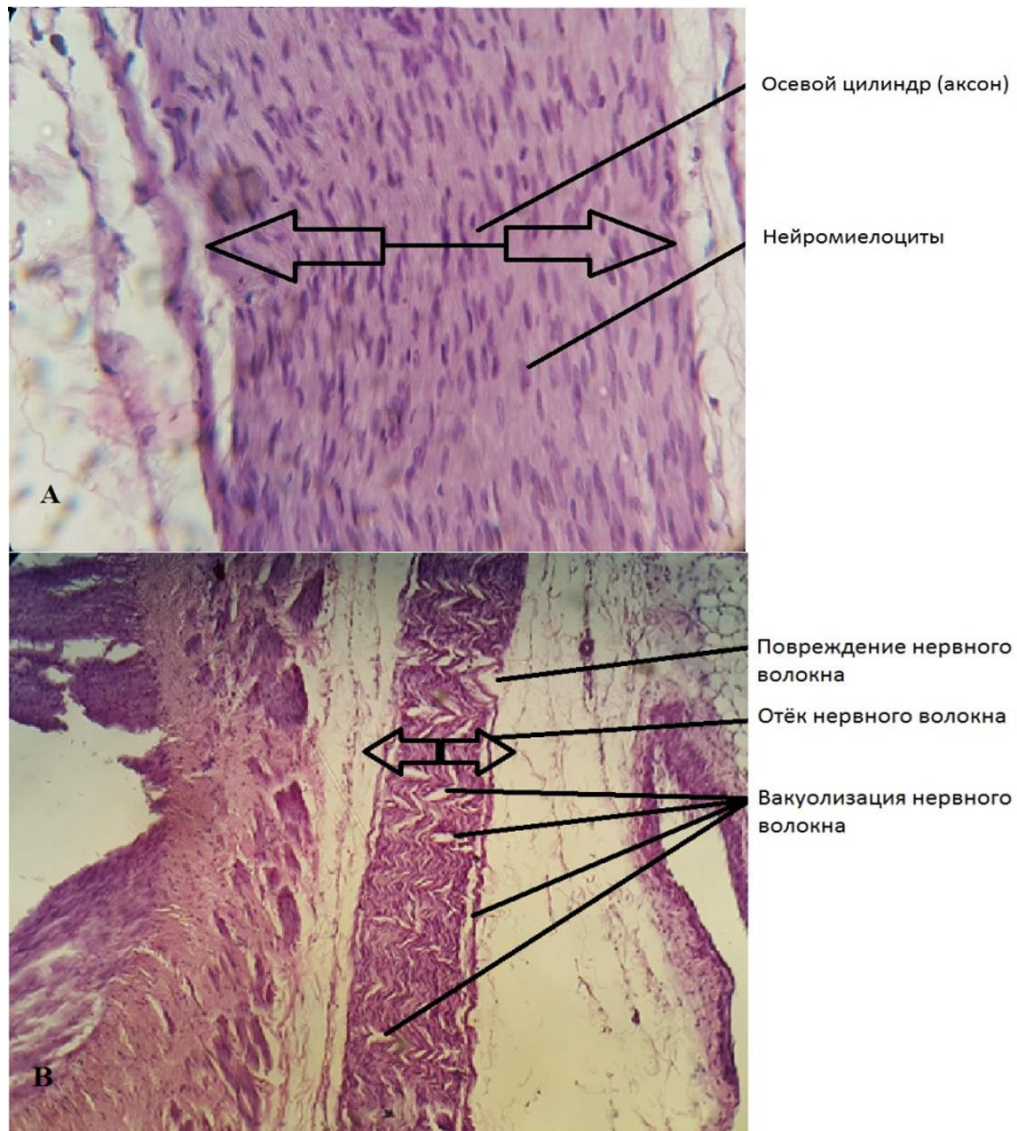


Рисунок 10. Гистологическое исследование нервных волокон вокруг почечных артерий (А – контрольная группа, продольный срез, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x400; В - II исследуемая группа, продольный срез, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x400).

Исследование №2

Оценка ответа АД на ВЭС

На рисунках 11 и 12 изображены диаграммы размаха для АД, в которых ящик отображает медиану, 1 и 3-ю квартили, усы ящика – максимальное и минимальное значения, знак «х» - среднее значение.

Как видно из представленных данных, в третьей группе достигнут длительный гипотензивный эффект.

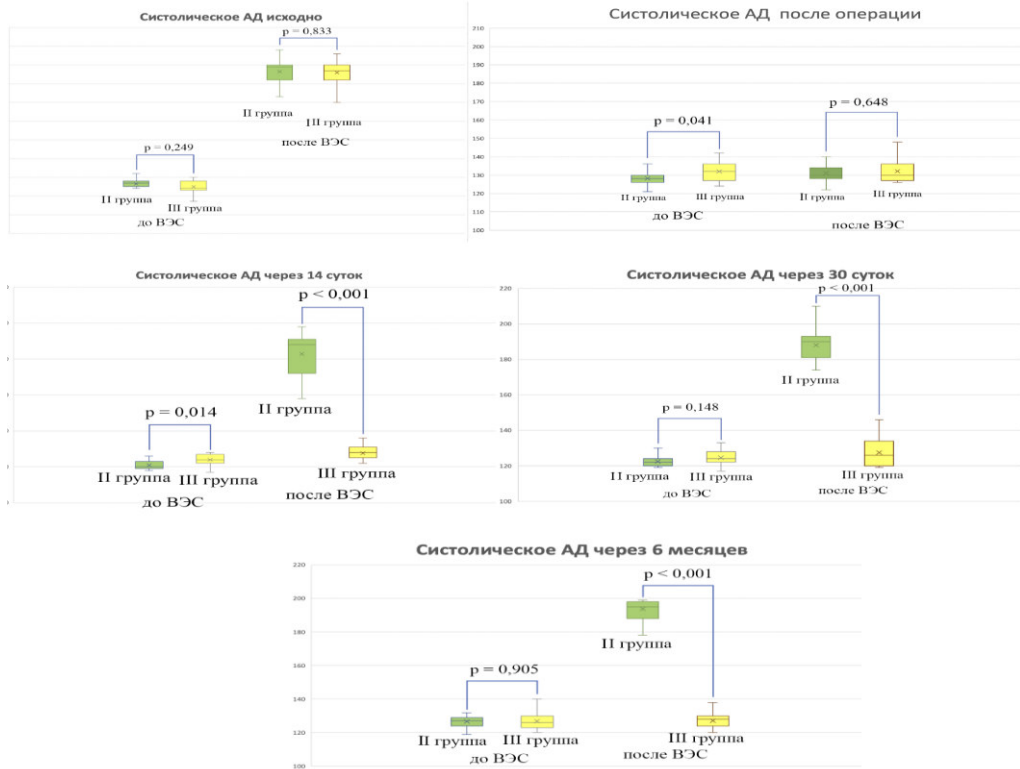


Рисунок 11. Ящик с «усами». Систолическое АД в исследуемых группах.

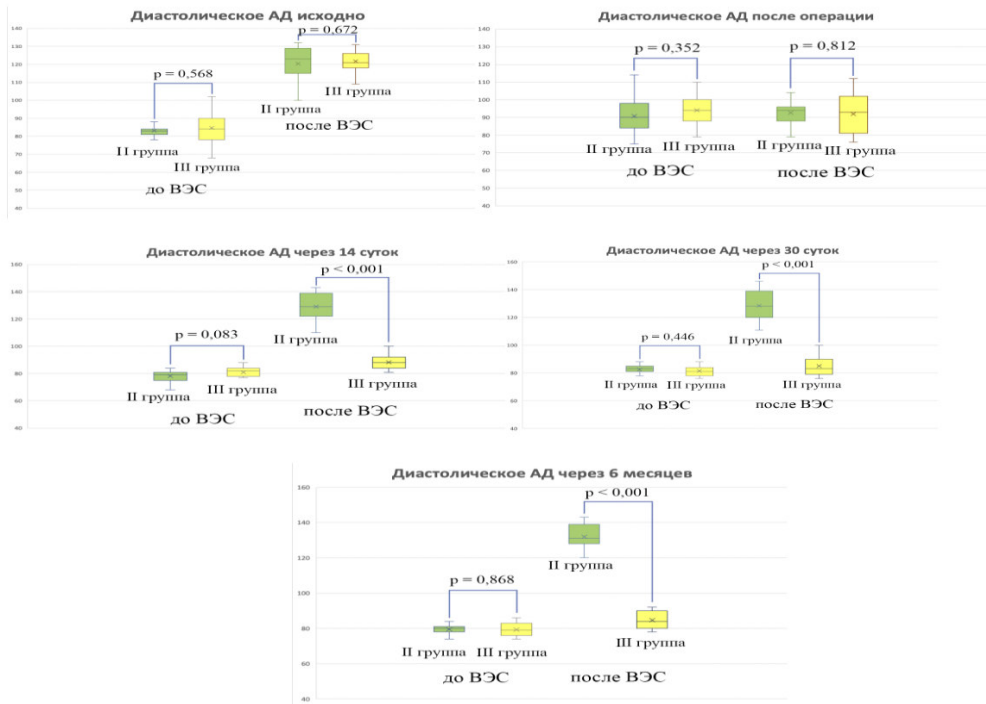


Рисунок 12. Ящик с «усами». Диастолическое АД в исследуемых группах.

Анализ ангиографии почечных артерий

В третьей исследуемой группе 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 (рисунки 13, 14).

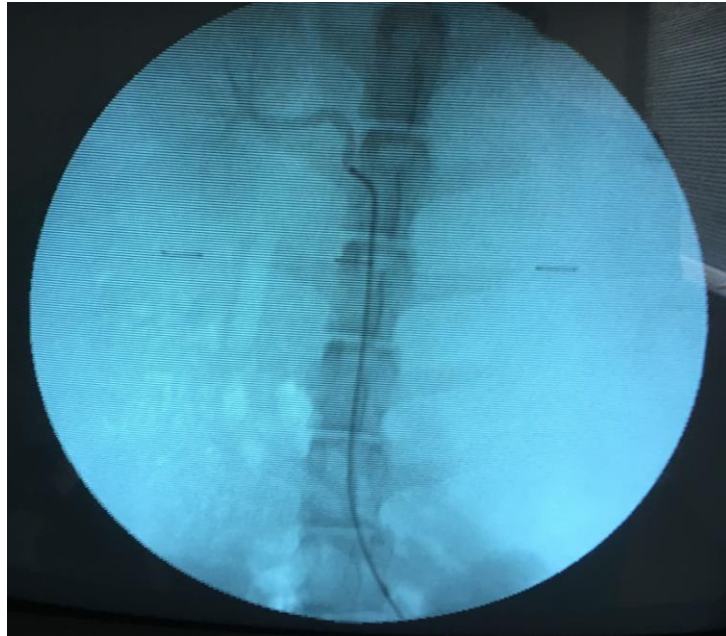


Рисунок 13. Ангиография правой почечной артерии перед оперативным вмешательством у лабораторного животного III исследуемой группы.

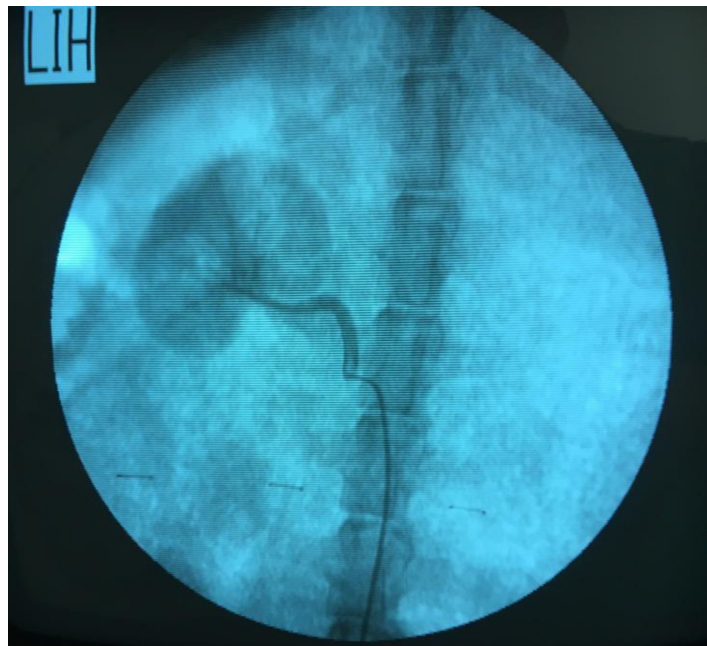


Рисунок 14. Ангиография правой почечной артерии через 6 месяцев у лабораторного животного III исследуемой группы.

Анализ уровня креатинина и мочевины

Согласно представленным данным показатели креатинина (таблица 3) и мочевины (таблица 4) были в границах нормы.

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

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

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование доказало тотальное разрушение нервных волокон только в III исследуемой группе (рисунок 15). В этой группе животных в осевых цилиндрах определяются очаги набухания, отёка, вакуолизация, распад на отдельные сегменты, фрагментация, нарушение тикториальных свойств.

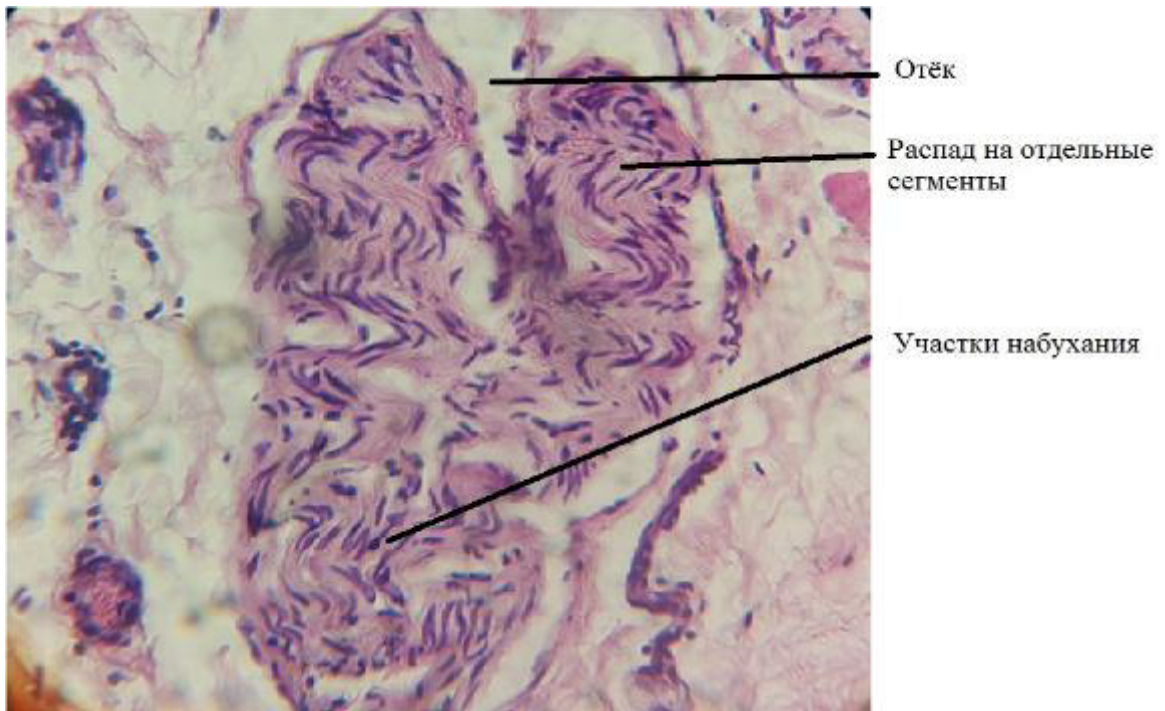


Рисунок 15. Гистологическое исследование нервных волокон вокруг почечных артерий второй исследуемой группы. Поперечный срез, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x200.

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 переперационном периоде.

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в центральных медицинских журналах, входящих в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования):

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 Т.30(4);