

**ГРИГИН ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ**

**Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении больных с  
рефрактерной артериальной гипертонией**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2017

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Академик РАН, профессор,  
доктор медицинских наук

**Чазова Ирина Евгеньевна**

Руководитель лаборатории  
рентгенэндоваскулярных  
методов диагностики и лечения  
в амбулаторных условиях при КПО,  
доктор медицинских наук

**Матчин Юрий Георгиевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярных  
диагностики и лечения ГБОУ ДПО Российская  
Медицинская Академия Последипломного  
Образования

**Абугов Сергей Александрович**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заведующая кафедрой поликлинической терапии  
лечебного факультета, ФГБОУ ВО  
«Российский национальный исследовательский  
Медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России

**Чукаева Ирина Ивановна**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Сергиенко Игорь Владимирович**

## **Характеристика работы.**

**Актуальность проблемы.** Артериальная гипертония (АГ) - одно из самых распространенных хронических заболеваний в развитых странах. Распространенность АГ среди взрослого населения, по некоторым оценкам, составляет более 25% [Kearney P.M. et al., 2005; Egan V.M. et al., 2011]. В Российской Федерации распространенность АГ за последние 15 лет практически не изменяется и составляет около 40% [Чазова И.Е. и соавт., 2010; Оганов Р.Г., 2011]. По данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации), в рамках которого изучена распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития в популяциях взрослого населения 13 регионов России, отмечается преобладание АГ среди мужского населения: 45,4% у мужчин против 41,6% у женщин [Чазова И.Е. и соавт., 2014].

Плохо контролируемая артериальная гипертония является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, причиной около 54% инсультов и 47% острых коронарных событий [Lawes C.M. et al., 2008].

Современные принципы лечения артериальной гипертонии заключаются в коррекции образа жизни и постоянном приеме медикаментозных препаратов. Было доказано, что значительное снижение уровня артериального давления (АД) у больных АГ (на 10-12 мм рт.ст. систолического АД (САД) и 5-6 мм рт.ст. диастолического АД (ДАД)) сопровождается выраженным снижением риска сердечно-сосудистых событий, в т. ч. цереброваскулярных событий на 38% и сердечно-сосудистых событий на 16% [Collins R. et al., 1994].

Однако, несмотря на прием 3 и более гипотензивных препаратов, у 3-12% больных не удается снизить АД до уровня менее 140/90 мм рт. ст. [Briasoulis A., 2012].

Такая форма АГ, устойчивая к полноценной гипотензивной терапии, включающей изменение образа жизни, в современной литературе, а также в международных и Российских рекомендациях, получила название рефрактерная артериальная гипертония (РАГ) [ESH, 2013; Рекомендации РМОАГ, 2010]. Больные с РАГ ввиду наличия высокого риска осложнений представляют собой особую категорию пациентов для врачей в их клинической практике.

Радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) является новым немедикаментозным методом в лечении рефрактерной АГ. Методика позволяет влиять на патогенетические механизмы формирования этого состояния, устраняя излишнюю симпатическую активность, что в совокупности с медикаментозной терапией позволяет рассчитывать на усиление гипотензивного эффекта, а значит на улучшение качества жизни и прогноза у данных пациентов.

Имеющиеся в настоящий момент данные использования данной методики, не позволяют однозначно сделать выводы об эффективности РДН.

Таким образом, перспективным является дальнейшее изучение применения данной процедуры у пациентов с истинной формой РАГ, как основы в освоении и внедрении в клиническую практику немедикаментозных методов лечения больных с данным заболеванием.

**Цель исследования:** определить возможности радиочастотной денервации почечных артерий в лечении больных с эссенциальной рефрактерной АГ.

**Задачи:**

- 1) Разработать алгоритм обследования и отбора больных для проведения радиочастотной денервации почечных артерий при лечении рефрактерной АГ.
- 2) Оценить безопасность проведения радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с эссенциальной рефрактерной АГ в раннем и в отдаленном послеоперационном периоде.
- 3) Оценить влияние радиочастотной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и клиническое состояние больных с эссенциальной рефрактерной АГ по данным 12ти месячного наблюдения.
- 4) Изучить взаимосвязь между клиническими, ангиографическими факторами, а также техническими особенностями проведения радиочастотной денервации почечных артерий и эффективностью вмешательства.

**Научная новизна**

Впервые в России показана безопасность радиочастотной денервации почечных артерий у больных с эссенциальной рефрактерной АГ. Впервые установлено, что при тщательном углубленном обследовании больных,

включающем сомнологическое обследование, томографические (МСКТ и МРТ) исследования почек и почечных артерий, радиочастотная денервация почечных артерий приводит к стойкому снижению АД у пациентов с истинной рефрактерной АГ при клиническом и суточном измерении в течение 12 месяцев наблюдения.

Впервые показано, что метод бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии может успешно применяться на этапе отбора кандидатов для проведения радиочастотной денервации почечных артерий.

### **Практическая значимость**

На основании проведенного исследования показана эффективность и безопасность проведения процедуры радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с эссенциальной рефрактерной АГ как в ранние, так и в отдаленные сроки после процедуры. Разработан алгоритм обследования больных с рефрактерной АГ, направляемых на проведение радиочастотной денервации почечных артерий. Оптимизирован протокол подготовки и ведения пациентов до и после проведения процедуры.

**Внедрение в практику полученных результатов.** Результаты работы внедрены в научную и практическую работу отдела гипертонии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

**Апробация диссертации.** Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 04.05.2016 г., протокол №2. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ. Основные положения работы были доложены на XII ежегодном Всероссийском конгрессе по артериальной гипертонии «Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы» 23-25 марта 2016 г. (г. Москва).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, который содержит 166 источников, среди которых 10 отечественных. В работе приведены 15 таблиц и 30 рисунков.

## Материалы и методы

В исследование было включено 57 больных (27 (47%) мужчины и 30 (53%) женщины) в возрасте от 18 до 75 лет, направленные в отдел гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» в период с 2011 по 2014 г. с диагнозом рефрактерная АГ из научно-диспансерного отдела ФГБУ, а также из других лечебных учреждений страны. РДН выполнена у 25 пациентов.

Критериями рефрактерной АГ служили недостижение целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне изменения образа жизни, а также приема 3 и более гипотензивных препаратов в максимальной или максимально переносимой дозе, включающих диуретик.

В исследовании исходно не включались больные с перенесенными в предшествующие 6 месяцев мозговым инсультом или инфарктом миокарда, пациенты с известной патологией почечных артерий (гемодинамически значимый стеноз, фибромышечная дисплазия, выраженный кальциноз стенок артерий), с наличием хронической болезни почек 3б стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> по формуле MDRD) и выше, а также пациенты не подходящие под определение РАГ. Кроме того, учитывая технические особенности радиочастотного катетера, имелись анатомические критерии исключения, к которым относились: длина почечной артерии < 20 мм и диаметр < 4 мм, а также наличие добавочных почечных артерий с диаметром < 3 мм.

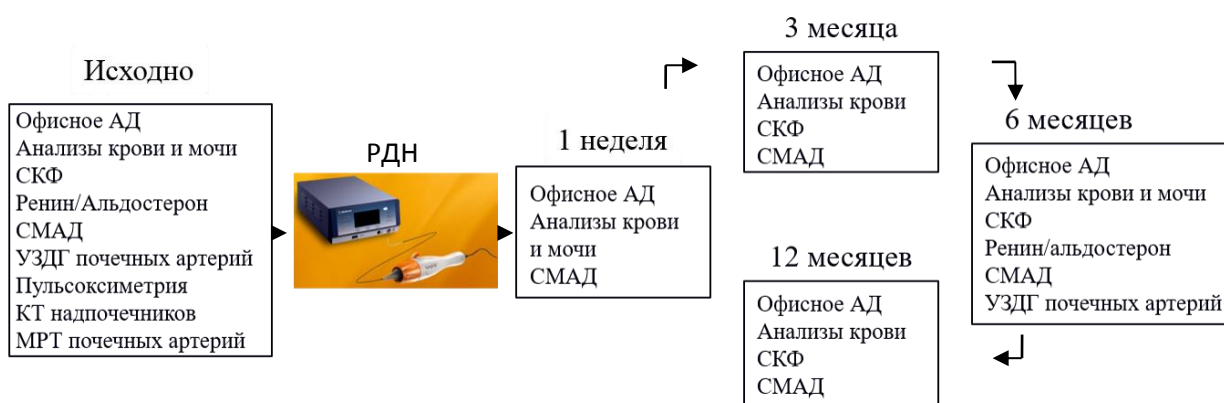
Всем больным на исходной терапии проводилось общеклиническое обследование в соответствии с рекомендациями РМОАГ (2010), включавшее опрос, физикальное обследование, антропометрические измерения (рост, вес, измерение объема талии, расчет индекса массы тела, общий клинический, биохимический (включающий липидный спектр, электролиты крови, креатинин крови с последующим расчетом СКФ) анализы крови; общий анализ мочи. Для уточнения состояния почек и почечных артерий проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и почечных артерий.

Степень АГ устанавливалась путем измерения АД методом Короткова в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ [Рекомендации РМОАГ]. Измерение проводилось трижды с разницей в 1 минуту и за истинное значение принималось среднее между двумя последними измерениями. Всем

больным также проводились СМАД, ЭКГ в 12 отведениях, Эхо-КГ. Для оценки структурного состояния надпочечников проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости. Для исключения наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) проводилась пульсоксиметрия, при необходимости выполнялось кардиореспираторное мониторирование; для оценки анатомических особенностей аорты и почечных артерий всем больным предварительно выполнялась МСКТ-аортография или МРТ почечных артерий, непосредственно перед выполнением РДН проводилась брюшная аортография и селективная почечная артериография по стандартной методике [Baim D.S. et al, 2000].

Дизайн исследования представлен на рис.1.

**Рисунок №1.** Протокол обследования и наблюдения больных до и после радиочастотной денервации почечных артерий.



### Оценка наличия СОАС

Для скрининговой диагностики синдрома обструктивного апноэ сна проводилось анкетирование по шкале дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale), шкале сонливости (Karilinska Sleepiness Scale), а также пульсоксиметрия. При значении индекса апноэ/гипопноэ по данным пульсоксиметрии  $\geq 5$ /час, дополнительно проводилось кардиореспираторное мониторирование.

### Исследование концентрации альдостерона и активности ренина в плазме крови

Для оценки состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после процедуры проводилось определение концентраций ренина и альдостерона в плазме крови радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы

«IMMUNOTEK» (Beckman Coulter, США). Измерение радиоактивности проб и первичную обработку результатов проводили на гамма-счетчиках Wizard (Perkin Elmer, США) и CliniGamma 1272 (Wallac, Финляндия).

#### **Методы визуализации надпочечников**

МСКТ надпочечников проводилось на томографе «Sensation 4» («Сименс», Германия) по стандартному протоколу.

#### **Суточное мониторирование АД**

СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора «SpaceLabs 90217» (SPACELABS MEDICAL, США). Осуществлялось автоматическое измерение и сохранение в памяти величин АД и ЧСС на протяжении 24 часов с интервалом 30 мин. днем (с 6-00 до 23-00) и 60 мин. ночью (с 23-00 до 6-00). В суточном профиле АД рассчитывали усредненные по времени значения САД и ДАД за три временных промежутка – 24 часа, день и ночь. Суточный ритм АД оценивали по степени ночного снижения САД и ДАД, рассчитанной по разнице между величинами АД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам АД (%). Нормальными значениями считались показатели  $>10\%$  и  $<20\%$  мм рт. ст. Также оценивались показатели вариабельности АД в дневные и ночные часы: для САД 15/15 мм рт.ст (день/ночь).

#### **Магнитно-резонансная томография почечных артерий**

Магнитно-резонансное исследование проводилось на сверхпроводящем МР-томографе "Initial Achieva" фирмы Филипс (Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3 Тл, с системой ГХ. При МР-исследовании использовалась 32-канальная поверхностная катушка, состоящая из двух элементов (верхнего и нижнего).

Для выполнения неинвазивной МР-ангиографии в нашей работе использовалась последовательность В-TRANCE (Balanced-SSFP (Steady-State Free Precession) – Triggered Angiography Non-CE). Исследование выполнялось с синхронизацией с ЭКГ и дыханием.

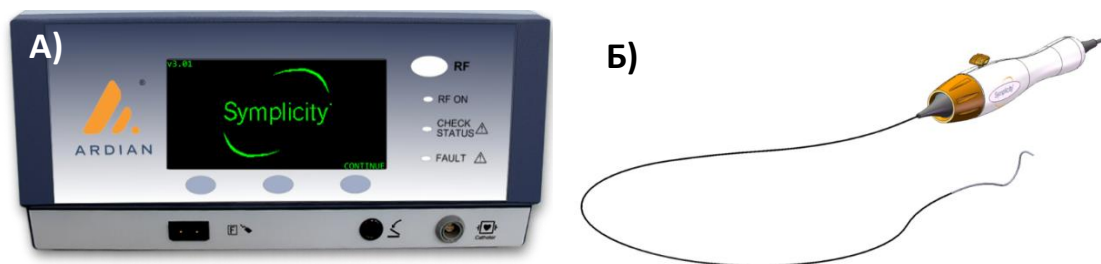
Проводилась оценка следующих параметров: наличие дополнительных почечных артерий; диаметр основных и дополнительных (при наличии) почечных артерий; длина ствола почечных артерий (от устья до бифуркации); наличие гемодинамически значимых стенозов почечных артерий.



## Радиочастотная денервация почечных артерий

Радиочастотная денервация почечных артерий проводилась в условиях стандартной рентгеноперационной с использованием системы Allura Xper FD 10 (Philips, Нидерланды) правым феморальным доступом. Во всех случаях использовалась система для денервации Ardian Symplicity Catheter System™ (Медтроник, США), состоящая из генератора радиочастотных волн и однополярного моноэлектродного катетера с механизмом вращения и управления кончиком (для правильного позиционирования и достижения его хорошего контакта со стенкой почечной артерии) (рис.2).

**Рисунок №2.** Система для денервации почечных артерий «Ardian Symplicity Catheter System™» (Медтроник, США). Генератор радиочастотных волн (А) и одноразовый катетер для денервации (Б).



В устье почечной артерии устанавливался проводниковый катетер RDC или LIMA (Медтроник, США). Под ангиографическим контролем катетер-электрод для денервации проводился в почечную артерию и позиционировался на 5 мм проксимальнее бифуркации сосуда для первой аппликации. Затем продвигая и вращая кончик зонда-электрода проксимально по спирали около 45° последовательно выполнялось минимум 4-5 радиочастотных воздействий в каждой из артерий шагом 4-5 мм, в зависимости от длины сосуда. Успех каждой аппликации определялся системой в автоматическом режиме и основывался на поддержание заданных параметров температуры и импеданса на кончике катетера в течение 2 мин. При недостижении необходимого уровня контакта электрода со стенкой артерии аппликация автоматически прекращалась. После репозиционирования оператором кончика катетера проводилось повторное воздействие.

Длительность каждой аппликации составляла 2 минуты, критериями эффективности были достижение оптимальных показателей температуры и импеданса, автоматически регистрируемых с кончика катетера. В случае

автоматического прерывания радиочастотного воздействия по причине плохого контакта зонда-электрода со стенкой артерии, аппликация проводилась повторно.

В начале процедуры, в/в вводился раствор гепарина из расчета 70 Ед на кг веса, далее во время процедуры каждые 30 мин проводилось повторное определения активированного частичного тромбопластинового времени, при необходимости дополнительно вводился гепарин из расчета 35 ЕД/кг веса для поддержания этого показателя на уровне > 250 сек.

В качестве рентгеноконтрастного вещества использовались неионные препараты (Optiray, Tyco Healthcare, Canada или Ultravist, Schering AG, Germany), разведенные физиологическим раствором в соотношении 1:1.

Сразу после процедуры катетеры и интродьюсер удалялись, и выполнялся гемостаз мануальным способом в течение 20-30 мин, после чего накладывалась давящая асептическая повязка.

#### **Оценка болевого синдрома**

Для оценки болевого синдрома, во время нанесения радиочастотного воздействия, использовалась количественная рейтинговая шкала боли (The Numeric Pain Rating Scale – NRS) в модификации McCaffery M., et al. (1989).

#### **Статистический анализ**

Учитывая количество анализируемой группы больных, которым была выполнена РДН (n=25), анализ на соответствие распределения числовых данных нормальному закону не проводился и для статистического анализа полученных результатов применялись непараметрические методы. В таблицах и графиках результаты анализа представлялись в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. При сравнении независимых выборок (межгрупповое сравнение) для оценки достоверности различия применялся непараметрический тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), а при исследовании динамики показателей внутри каждой из групп использовался непараметрический тест Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). При сравнении частот категоризированных показателей (пол, курение, наследственность) в анализируемых группах пациентов использовался двухсторонний метод Фишера с определением уровня статистической значимости “p” для случая симметричного распределения (Fisher exact p two-tailed). Различия считались статистически значимым при уровне  $p < 0,05$ .

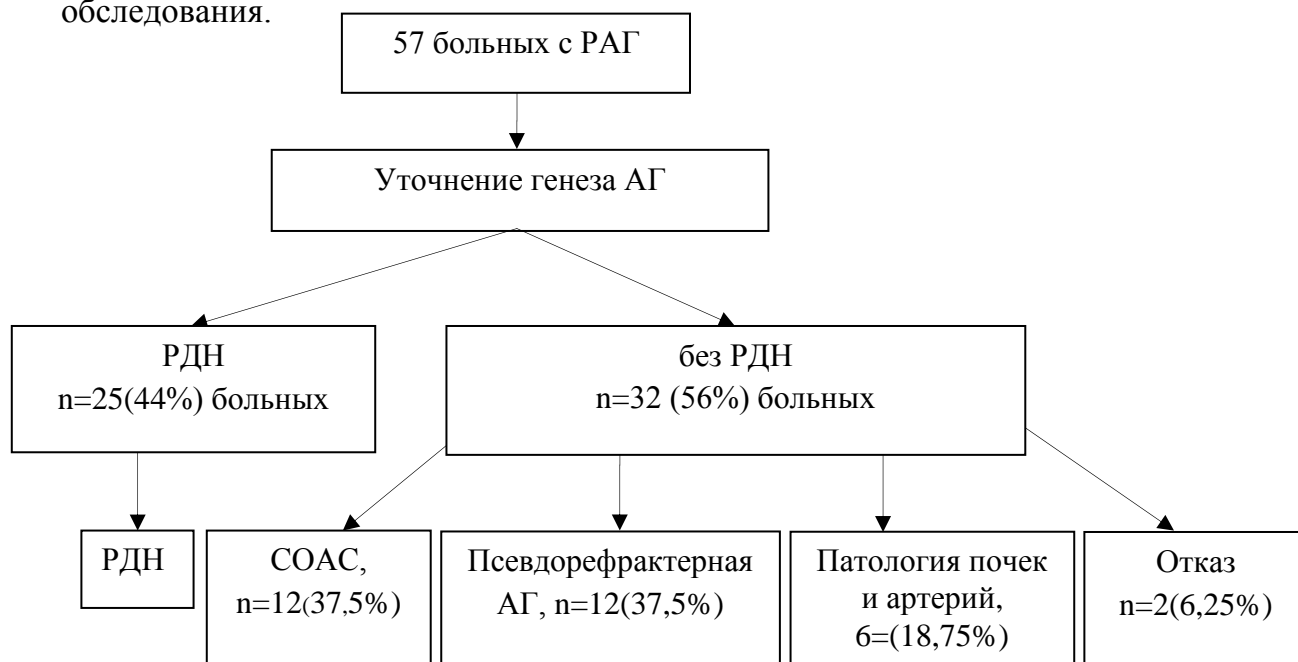
## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **Исходная характеристика больных**

Из 57 больных, направленных на проведение РДН, в дальнейший анализ были включены 25 пациентов (44%) с истинно рефрактерным течением АГ. Из них 15 женщин (60%) и 10 мужчин (40%), которым в последующем была проведена РДН. Все пациенты имели очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У 32 пациентов вмешательство не проводилось ввиду выявления в ходе дополнительного обследования следующих причин: у 12 (37,5%) больных диагностирован СОАС, у 12 (37,5%) – псевдорефрактерная АГ, в 6 (18,75%) случаях выявлена патология почек и почечных артерий (у 4 пациентов - двойное кровоснабжение почек с недостаточным диаметром дополнительной почечной артерии и в двух случаях - гемодинамически значимые стенозы, потребовавшие оперативного лечения), 2 пациента (6,25%) отказались от выполнения вмешательства (рис. 3). Пациентам со значимым стенотическим поражением почечных артерий успешно была выполнена баллонная ангиопластика со стентированием пораженных участков сосудов. Пациенты с СОАС были направлены в лабораторию сна для дальнейшего обследования и лечения. Таким образом, наиболее частыми причинами исключения явились СОАС и псевдорефрактерная АГ (по 37,5%).

Принимая во внимание полученные результаты, алгоритм обследования больных при подготовке к проведению РДН у пациентов с рефрактерной формой АГ, должен состоять из следующих этапов: исключение вторичных форм АГ с обязательным проведением пульсоксиметрии или кардиореспираторного мониторинга, детальную оценку анатомии почечных артерий, а также исключение псевдорефрактерного характера заболевания. После получения результатов исследования создается мультидисциплинарная комиссия, состоящая из кардиолога, сомнолога, рентгенэндоваскулярного хирурга, а также специалиста по лучевой диагностике, и принимает решение о необходимости и возможности выполнения пациенту процедуры РДН.

**Рисунок №3.** Схема проведенного лечения и результаты предварительного обследования.



Нами проводилось сравнение исходных клинических характеристик в группах больных, которым РДН выполнялась и не выполнялась, при этом значимых различий между группами выявлено не было (таб. 1).

**Таблица №1.** Клиническая характеристика кандидатов на денервацию.

Показатель	Без РДН (n=32)	РДН (n=25)	p
Средний возраст (лет)	61±9	57±11	,63
Мужчины	17(53%)	10(40%)	,64
Клиническое АД			
-САД (мм рт.ст.)	169±12	170±15	1,0
-ДАД (мм рт.ст.)	94±7	100±10,7	,77
Сахарный диабет 2 типа	12(37,5%)	6(24%)	,58
Ожирение	12(37,5%)	13(52%)	,63
Мозговой инсульт в анамнезе	7(22%)	8(32%)	,57
Постинфарктный кардиосклероз	11(34,4%)	8(32%)	1,0
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	4±1	5±1	1,0

**Таблица №2.** Клиническая характеристика больных группы РДН, n=25.

Показатель	Значение
Давность АГ, годы	20±13,2 (36%)
Семейный анамнез	17 (68%)
Курение	4 (16%)
Мерцательная аритмия	2(8%)
Признаки гипертрофии левого желудочка (ЭхоКГ)	15(60%)
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,2
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,5±1,2
Креатинин, мкмоль/л	81±19,2
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	78,5±22,6
Мочевина, мкмоль/л	5,7±1,4
Белок мочи, г/л	0,08±0,1

**Обозначения:** данные представлены как медиана ± стандартное отклонение либо n (%).

Все пациенты группы РДН после процедуры денервации находились на исходной многокомпонентной гипотензивной терапии. Наиболее часто назначаемыми группами гипотензивных препаратов, помимо диуретиков, явились блокаторы кальциевых каналов (88%) и β-адреноблокаторы (80%) (таб. 3).

**Таблица №3.** Исходная медикаментозная терапия у больных группы РДН, n=25.

Препараты	Значение
Диуретики	25(100%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	5(20%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина	18(72%)
β-адреноблокаторы	20(80%)
Блокаторы кальциевых каналов	22(88%)
Антагонисты альдостерона	7(28%)
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов	17(68%)
α-адреноблокаторы	1(4%)
Статины	22(88%)

## Оценка МР-ангиографии почечных артерий

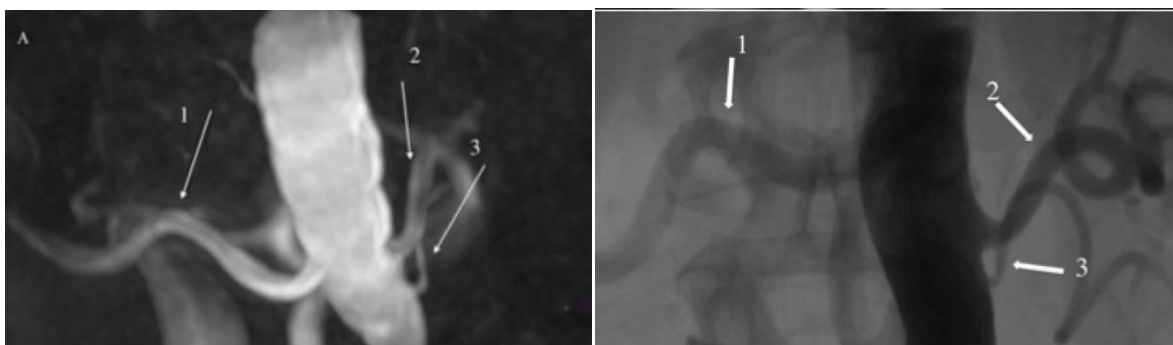
Метод бесконтрастной МР-ангиографии применялся нами на этапе отбора кандидатов для РДН с целью оценки анатомии почечных артерий и выявления больных, у которых особенности их анатомии делали невозможным проведение процедуры.

МР-ангиография почечных артерий была проведена 23 пациентам. Процедура во всех случаях хорошо переносилась больными. В двух случаях (9,5%) качество полученных МР-изображений не позволяло достоверно оценить анатомию ПА в связи с выраженным абдоминальным ожирением, позднее кандидатам была выполнена МСКТ-ангиография. Всего при анализе МР-изображений 21 пациента было оценено 49 почечных артерий, из которых 42 основные и 7 дополнительных.

По результатам МРА противопоказания к выполнению РДН были выявлены у 6 обследованных (28,5%). У 4 пациентов (19%) было диагностировано двойное кровоснабжение почки с недостаточным (менее 3мм) для выполнения процедуры РДН диаметром добавочной почечной артерии (рис. 4). В двух случаях (9,5%) при МРА был диагностирован гемодинамически значимый стеноз устья почечных артерий, подтвержденный в дальнейшем на селективной ангиографии и потребовавший проведения баллонной ангиопластики со стентированием пораженных сосудов. Следует отметить, что при дуплексном сканировании почечных артерий данные стенозы не были диагностированы. У 15 пациентов (71,4%) анатомия почечных артерий позволила в дальнейшем выполнить процедуру РДН, при этом у 3 пациентов имелось по одной дополнительной почечной артерии достаточного диаметра ( $>3$  мм). У 3 больных были диагностированы гемодинамически незначимые стенозы почечных артерий. Средний диаметр правой и левой ПА, измеренный в средней трети сосудов, по данным рентгеновской ангиографии и МРА составил  $6,1 \pm 1,8$  мм,  $6,4 \pm 1,5$  мм и  $5,6 \pm 2,1$  мм,  $6 \pm 1,7$  мм соответственно. Средняя длина правой и левой почечных артерий, измеряемая от устья до бифуркации сосудов, при ангиографии составила  $45,3 \pm 20,4$  мм и  $40,1 \pm 18,7$  мм, при МРТ –  $47 \pm 17,2$  мм и  $42,5 \pm 17$  мм, соответственно. При сопоставлении анатомических параметров ПА, полученных по данным МРА и рентгеновской ангиографии установлена значимая корреляция ( $r=0,9133$ ,  $p<0,05$  для длины и  $r=0,901$ ,  $p<0,05$  для диаметра почечных артерий).

Таким образом, по результатам исследования, метод бесконтрастной МРА продемонстрировал высокую диагностическую точность при оценке анатомии почечных артерий. Основным преимуществом данной методики является отсутствие необходимости в введение контрастного препарата, что может снизить риск развития контраст-индуцированной нефропатии и сократить время РДН.

**Рисунок №4.** Двойное кровоснабжение левой почки. МРА, 3х-мерная реконструкция (А) и обзорная брюшная аортография (Б). 1 - правая почечная артерия, 2 - левая основная почечная артерия, 3 - левая добавочная почечная артерия.



#### **Непосредственные результаты процедуры РДН.**

После верификации генеза рефрактерной АГ радиочастотная денервация почечных артерий была выполнена у 25 из 57 больных. По данным рентгенконтрастной артериографии почечных артерий, проведенной в ходе процедуры, средняя длина правой и левой почечных артерий составила  $38 \pm 12$  мм и  $33,6 \pm 7$  мм, соответственно. Средний диаметр правой и левой почечной артерии составили  $5,6 \pm 0,65$  мм и  $5,4 \pm 0,7$  мм. У 4 (16%) больных выявлены дополнительные почечные артерии. Средняя длина дополнительных почечных артерий составила  $49,7 \pm 11,2$  мм, а их средний диаметр был равен  $3,0 \pm 0,6$  мм. У 1 (4%) больного почечная артерия отходила аномально на уровне бифуркации аорты, в остальных случаях почечные артерии отходили от брюшного отдела аорты на уровне 1-2 поясничных позвонков.

У всех 25 больных удалось выполнить минимум необходимых успешных радиочастотных аппликаций в обеих почечных артериях, в том числе и дополнительных. Среднее количество радиочастотных воздействий в правой почечной артерии составило  $6 \pm 2$ , слева -  $6 \pm 2$ , в дополнительных почечных артериях  $3 \pm 1$ . Средний объем контрастного вещества, использованного во время процедуры, составил  $300 \pm 50$  мл. Средняя продолжительность процедуры от момента местной

анестезии до удаления всех катетеров и наложения давящей повязки на бедренную артерию составила  $59 \pm 6$  мин.

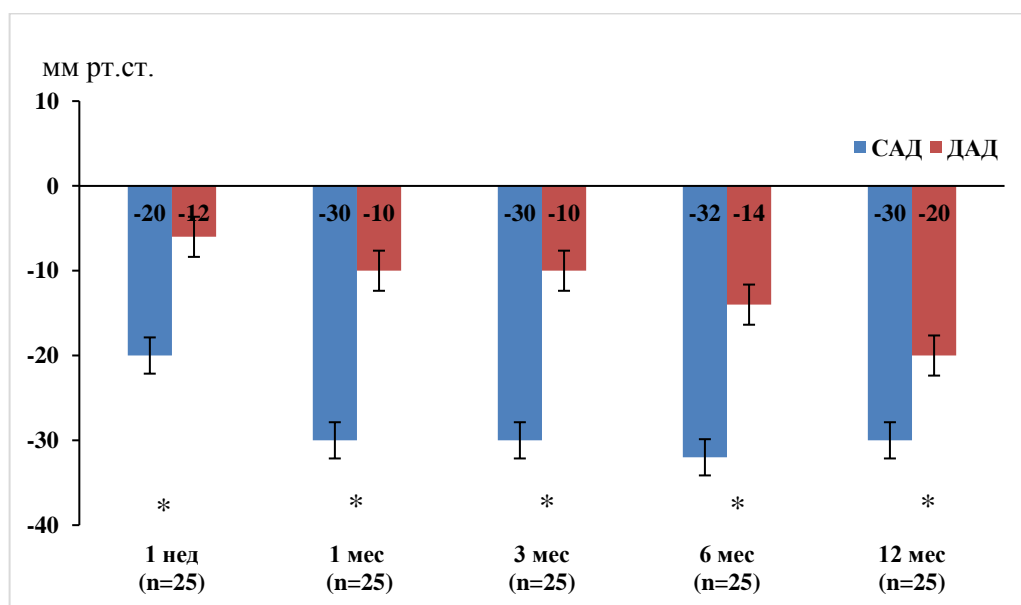
### Оценка эффективности РДН в отдаленные сроки после процедуры.

По данным клинического измерения АД критерии эффективности процедуры денервации (снижение САД  $\geq 10$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 5$  мм рт.ст. по сравнению с исходными значениями) были достигнуты у всех больных уже через 1 неделю после РДН и сохранялись в течение всего первого года наблюдения. При этом, максимальное снижение САД было достигнуто через 6 месяцев наблюдения и составило -32 мм рт.ст., а для ДАД через 12 месяцев и составило -14 мм рт.ст. (рис. 5).

Кроме того, через 12 месяцев наблюдения у 44% больных отмечается достижение целевых уровней АД ( $<140/90$  мм рт.ст.).

По результатам СМАД в общей группе после РДН отмечалось достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД в течение всего времени наблюдения ( $p < 0,01$ ). По сравнению с исходным уровнем АД максимальное снижение САД отмечено через 12 месяцев после процедуры и составило -12 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), при этом у 4 (16%) пациентов отмечалось достижение целевых уровней АД. Максимальное снижение ДАД отмечалось через 12 месяцев и составило -6 мм рт.ст. ( $p = 0,0024$ ) (рис. 6).

**Рисунок №5.** Динамика клинического АД после радиочастотной денервации почечных артерий (n=25).

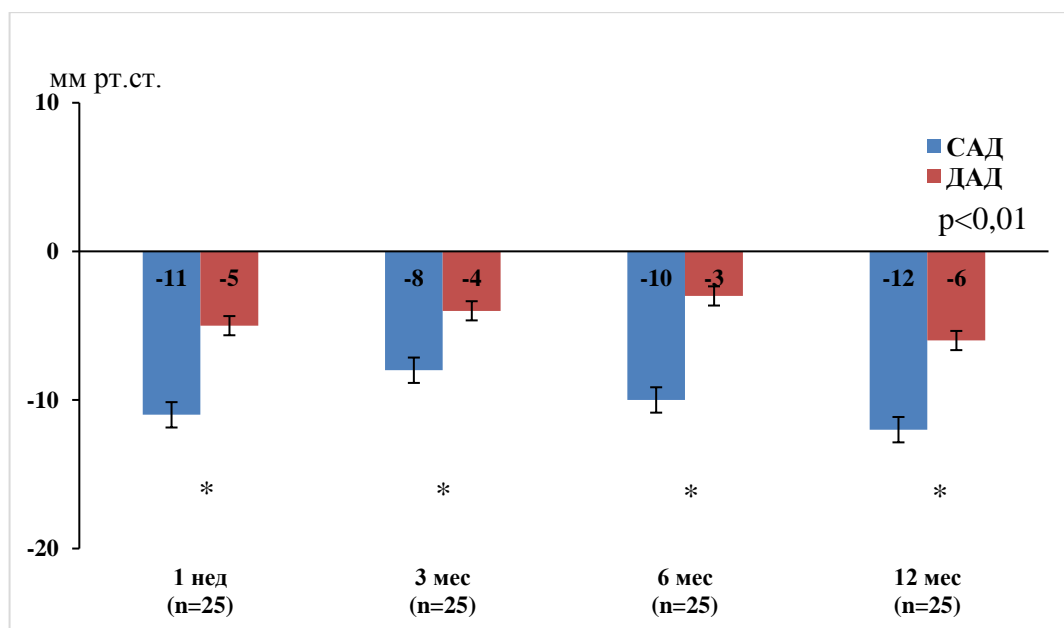


**Обозначение:** \* -  $p < 0,05$  во всех точках наблюдения



Показатели динамики АД в нашем исследовании сопоставимы с аналогичными результатами в крупных международных исследованиях Symplicity HTN-1 и HTN-2, что указывает на эффективность выполненных РДН [Symplicity HTN-1 and HTN-2 Investigators, 2011].

**Рисунок №6.** Динамика АД по данным суточного мониторинга РДН в общей группе (n=25).



**Обозначение:** \* -  $p < 0,05$  во всех точках наблюдения

Несмотря на значимое снижение АД, при оценке таких показателей САД как степень ночного снижения АД, а также вариабельность АД значимого различия в нашей работе выявить не удалось.

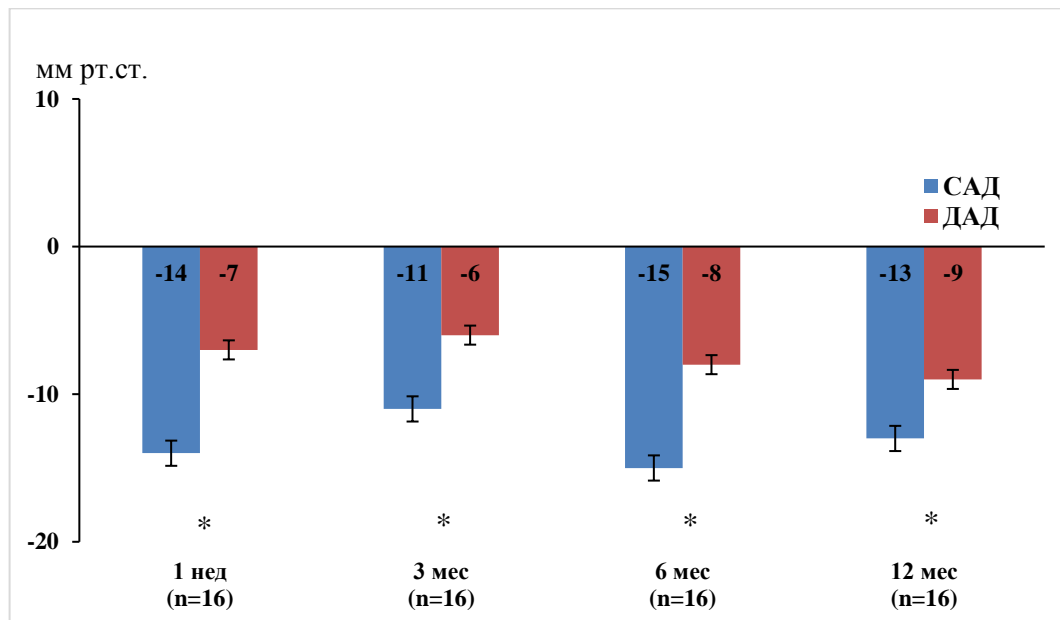
#### Группы «ответчики» и «неответчики»

Согласно критериям исследований Symplicity HTN, процедура считалась эффективной, если САД при суточном мониторинге АД снижалось на 5 мм рт.ст. и более через 6 месяцев после РДН. По данным литературы такое снижение САД имеет важное значение, так как риск смерти от инсульта снижается на 14%, а от инфаркта на 9% [Whelton P.K., 2002]. Таким образом, все 25 пациентов, которым проводилась РДН в нашем исследовании были разделены на 2 группы: «ответчики», n=16 (64%), степень снижения САД через 6 мес  $\geq 5$  мм рт.ст. и «неответчики», n=9 (36%), степень снижения САД через 6 мес  $< 5$  мм рт.ст.

Исходные показатели суточного профиля АД в этих группах больных между собой не отличались.

После РДН в группе «ответчиков» снижение САД и ДАД на протяжении всего периода наблюдения (через 1 неделю, 3, 6 и 12 месяцев после процедуры РДН) по сравнению с исходными показателями оказалось значимым (рис. 7).

**Рисунок №7.** Динамика АД по данным суточного мониторирования после РДН в группе «ответчиков».

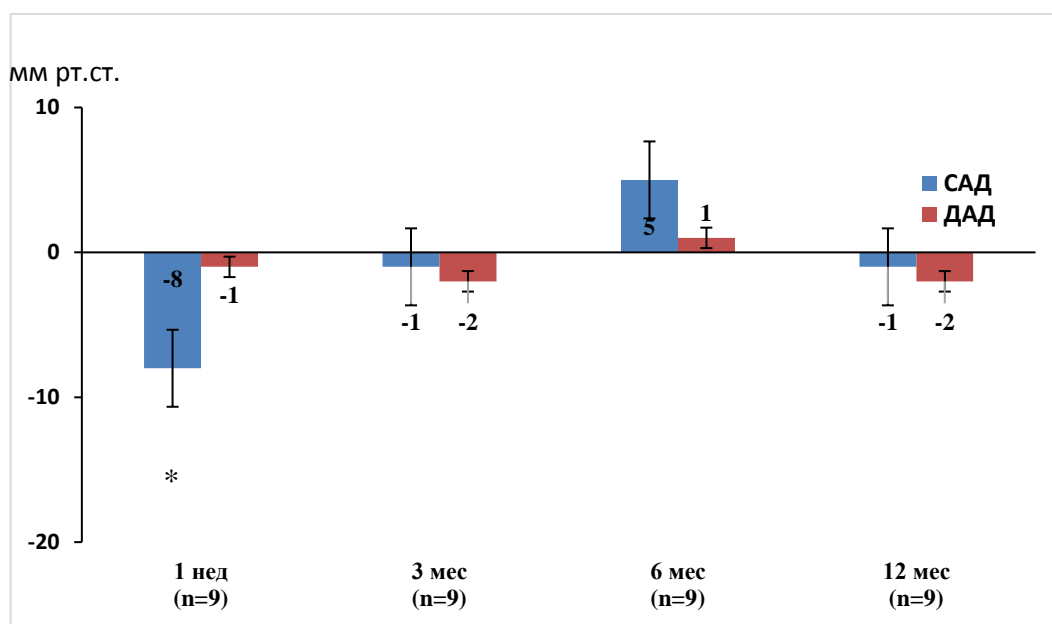


**Обозначение:** \* -  $p < 0,05$  во всех точках наблюдения

В группе «неответчиков» через 1 неделю имело место значимое снижение САД на 8 [-8; 0] мм по сравнению с исходными показателями ( $p=0,04$ ), однако при этом через 3 и 12 месяцев эта разница не сохранилась. Через 6 месяцев отмечалось даже повышение САД до 5 [-2; 6] мм рт. ст. по сравнению с исходным (рис. 16). Динамика ДАД на протяжении всего периода наблюдения в группе «неответчиков» оставалась незначимой (рис. 8). Кроме того, у «ответчиков» после РДН среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели артериального давления по данным суточного мониторирования достоверно ниже аналогичных показателей в группе «неответчиков» в каждой из точек наблюдения ( $p < 0,05$ ).

В преобладающем большинстве проанализированных исследований, в которых оценивалось количественное соотношение «ответчиков» и «неответчиков», количество «неответчиков» находилось в пределах 13-35%, что сопоставимо с результатами нашего исследования.

**Рисунок №8.** Динамика АД по данным суточного мониторинга в зависимости от времени наблюдения после РДН в группе «неответчиков».



**Обозначение:** \* -  $p < 0,05$  для САД, в остальных случаях  $p = ns$ .

### Определение предикторов эффективности выполнения РДН

С целью определения факторов для последующего проведения прогностического анализа, в группах «ответчики» и «неответчики» нами проведена сравнительная оценка следующих исходных параметров: клинико-anamнестические, лабораторные и некоторые технические показатели, связанные непосредственно с проведением процедуры. Результаты данного сравнения представлены в таб.4 и 4.1.

Как видно из таблицы, по оцениваемым параметрам исходно группы между собой не отличались.

Таким образом, определить факторы, указывающие на эффективность процедуры РДН, не удалось. Для сравнения, при анализе когортной группы в исследовании Symplіcity HTN-3 к предикторам эффективности относились исходно высокие значения клинического АД, мужской пол, а также большое количество радиочастотных воздействий. Однако, при анализе других исследований, подтверждению этим результатам не найдено, что указывает на то, что поиск предикторов ответа на процедуру в настоящее время остается актуальной задачей и требует дальнейшего изучения.

**Таблица №4.** Сравнительная оценка исходных параметров в группах «ответчики» и «неответчики».

Факторы	Группы		p
	«ответчики»(n=16)	«неответчики»(n=9)	
<b>Клинико-anamнестические показатели</b>			
Возраст, лет	59[49,5;64]	51[47;59]	,41
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,6[27,2;33,5]	30[27,3;32,1]	,80
Курение	1(11,1%)	3(18,8%)	1
Наследственность	6(66,7%)	11(68,8%)	1
Длительность АГ, лет	17,5[10;28,5]	20[15;30]	,51
Клиническое САД, мм рт.ст.	170[160;180]	180[170;180]	,13
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	95[90;100]	100[100;110]	,15
ЧСС, уд/мин	64[62;69]	65[62;65]	,95
ОНМК в анамнезе	2(22,2%)	6(37,5)	,69
Сахарный диабет 2 типа	1(11,1%)	5(31,3%)	,63
Ишемическая болезнь сердца	3(33,3%)	5(31,3%)	1
<b>Лабораторные показатели</b>			
Креатинин, мкмоль/л	81[69,5;92,5]	77[64;83]	,36
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	74,7[63,4;86,1]	78,5[66,6;112,7]	,48
Мочевина, ммоль/л	5,7[5,1;6,4]	5,5[4,9;6,6]	,89
Мочевая кислота, мкмоль/л	341[240;426,6]	352[257;396]	,83
Холестерин, ммоль/л	5,1[4,6;6,1]	4,9[4,9;6]	,82
Триглицериды, ммоль/л	1,7[1,2;2,7]	1,1[0,8;3,2]	,44
Глюкоза, ммоль/л	5,8[5,4;6,6]	5,6[5,2;5,9]	,32
Ренин, мкМЕд/мл	0,5[0,2;1]	0,2[0,1;1,2]	,57
Альдостерон, пмоль/л	121,1[79,7;173,8]	107[65;137]	,57
Адреналин, пг/мл	16,6[9,2;26,6]	14,4[12,9;45]	,55
Норадреналин, пг/мл	342,1[145,3;662,1]	303[186,4;630]	,98

**Таблица №4.1.** Сравнительная оценка исходных параметров в группах «ответчики» и «неответчики» (продолжение).

Факторы	Группы		p
	«ответчики»(n=16)	«неответчики»(n=9)	
<b>Инструментальные показатели</b>			
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	151[148;159]	149[145;149]	,24
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	88[77,5;99]	90[82;93]	,98
СНСАД для САД, %	7,4[0;13,9]	5,3[4,0;8,8]	,93
СНСАД для ДАД, %	8,4[5,2;15,1]	12,6[7,5;18,1]	,55
Вариабельность САД, день	16,1[13,2;18,7]	11,5[9,9;15,3]	,12
Вариабельность САД, ночь	13,6[9,2;16,4]	11,5[9,9;13,4]	,38
Кол-во аппликаций слева	5[5;6]	6[5;7]	,05
Кол-во аппликаций справа	6[5,5;7]	6[5;7]	1
Добавочные поч. артерии	1(11,1%)	3(18,8%)	1
Количество введенного контрастного вещества, мл	300[200;300]	285[200;300]	1
Интенсивность болевого синдрома по шкале M.McCaffery	9[8;9]	8[8;8]	,27

**Обозначение:** результаты представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей.

**Оценка безопасности РДН во время периода госпитализации и в отдаленные сроки после процедуры.**

Во время процедуры, а также в ранний послеоперационный период каких-либо осложнений со стороны почечных артерий, места пункции, а также функции почек не зарегистрировано.

Всем больным через 6 месяцев после процедуры проводилось контрольное УЗИ почек с дуплексным сканированием почечных артерий. Параметры почечного кровотока оставались в пределах нормальных значений, без признаков гемодинамически значимого стенозирования.

Кроме того, использовалась лабораторная оценка почечной функции в отдаленные сроки после процедуры: в течение всего периода наблюдений производилась оценка уровня креатинина и СКФ, дополнительно через 6 месяцев

оценивался уровень мочевины и мочевой кислоты, а также определялся уровень белка мочи (таб. 5).

**Таблица №5.** Динамика лабораторных показателей в группе РДН, отражающих функциональное состояние почек.

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	p
Креатинин, мкмоль/л	81[67;92]	77,2[65,7;94]	,55
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	78,5[65,9;88]	76[68,7;85,7]	,9
Мочевина, ммоль/л	5,7[5;6,6]	6,4[5,7;8,1]	<b>,02</b>
Калий, ммоль/л	4,5[4,3;4,8]	4,25[3,9;4,6]	,22
Мочевая кислота, мкмоль/л	345[248,5;399]	366[282,7;465]	,06
Белок мочи, г/л	0,08[0,03;0,1]	0,03[0,02;0,06]	<b>,02</b>

Как видно из таблицы, уровни креатинина и СКФ значительно не изменились. При этом отмечается значимое повышение уровня мочевины, однако ее показатели соответствуют референсным значениям. Кроме того, отмечается достоверное снижение уровня белка мочи, что может говорить о нефропротективном эффекте РДН, вероятно, связанном со снижением АД после процедуры.

Данные нашей работы сопоставимы с аналогичными данными международных исследований по РДН, в которых подтверждается высокий профиль безопасности процедуры [Hering D., 2012].

### ВЫВОДЫ

1. В структуре комплексного обследования на этапе отбора больных для РДН, бесконтрастная магнитно-резонансная ангиография является информативным и безопасным неинвазивным методом оценки анатомических особенностей почечных артерий и их поражения.
2. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных с эссенциальной рефрактерной АГ является безопасным методом, не сопровождающимся осложнениями как во время госпитального периода, так и в течение 12 месяцев наблюдения.
3. В группе пациентов, отобранных для проведения радиочастотной денервации почечных артерий по данным углубленного клинического обследования,

включающего методы диагностики нарушений сна, томографические (МСКТ или МРТ) исследования для выявления причин АГ, связанных с патологией почек и почечных артерий, удастся достигнуть стойкого снижения АД по данным, как клинического, так и суточного измерений.

4. По результатам суточного мониторирования АД радиочастотная денервация вызывает его достоверное снижение лишь у 16 (64%) из 25 больных (группа «ответчиков»), у 9 (36%) больных процедура неэффективна (группа «неответчиков»). У «ответчиков» после процедуры среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели АД достоверно ниже аналогичных показателей в группе «неответчиков».
5. При анализе клинических, ангиографических факторов и факторов, связанных с техническими особенностями процедуры, предикторов значимого гипотензивного эффекта на процедуру не обнаружено.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При неэффективности медикаментозной терапии у больных с истинной эссенциальной рефрактерной АГ, рекомендовано проведение радиочастотной денервации почечных артерий.
2. Для решения вопроса о направлении больных на РДН необходимо проведение следующих обследований: пульсоксиметрии или кардиореспираторного мониторирования, МР - ангиографии или почечной артериографии, УЗИ почек, МСКТ надпочечников и лабораторная оценка их функций.

#### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения// Атмосфера.Новости кардиологии. – 2013. -№3. - с. 12-18.
2. **Grigin V.A.**, Danilov N.M., Matchin Y.G., Mitroshkin M.G., Chazova I.E. Intravascular ultrasound (IVUS) investigation during renal denervation (RDN) in patient with resistant hypertension. 23rd European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Protection, Milan, June 14-17, 2013.

3. Stukalova O.V., Meladze N.V., **Grigin V.A.**, Danilov N.V., Matchin Y.G., Chazova I. E. Application of an non-contrast MR-angiography for selection of patients with resistant hypertension for percutaneous renal artery denervation. Scientific Meeting Escr, London, October 24-26, 2013.
4. Meladze N.V., Stukalova O.V., Ternovoy S. K., Matchin Y.G., Danilov N.D., **Grigin V.A.** Value of non-contrast MR-angiography for selection of patients with resistant hypertension for percutaneous renal artery denervation. European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 6-10 March, 2014.
5. **Grigin V.A.**, Danilov N.M., Matchin Y.G., Shelkova G.V., Sivakova O.A., Galitsin P.V., Chazova I.E. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of the effectiveness of radiofrequency denervation of the renal arteries. Joint Meeting ESH-ISH, Hypertension, Athens, June 13-16, 2014.
6. **Григин В.А.**, Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. **Системные гипертензии.** – 2014. – Том 11, №4. - с. 21-26.
7. **Григин В.А.**, Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. **Системные гипертензии.** – 2015. - Том 12, №1. - с. 8-9.
8. **Григин В.А.**, Стукалова О.В., Меладзе Н.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Терновой С.К., Чазова И.Е. Использование бесконтрастной МРТ на этапе отбора кандидатов для радиочастотной денервации почечных артерий// В кн.: Юбилейная Всероссийская научно–практическая конференция «70 лет борьбы за жизнь». Материалы конгресса. – Москва. - 2015. - с. 49.
9. **Grigin V.A.**, Danilov N.M., Shelkova G.V., Matchin Y.G., Chazova I.E. Vasovagal reaction to pain during renal sympathetic denervation as a predictor of the effectiveness of the procedure. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection - Milan, June 12-15, 2015.
10. **Григин В.А.**, Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность// **Системные гипертензии.** – 2015. – Том 12, №3. - с. 39-45.



11. Григин В. А., Стукалова О. В., Коробкин А. С., Страздён Е. Ю., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии в выборе кандидатов для радиочастотной денервации почечных артерий// **Атеросклероз и дислипидемии.** – 2015. - №4. - с. 30-39.
12. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий у пациентов с эссенциальной рефрактерной артериальной гипертонией – эффективно и безопасно// **Системные гипертензии.** - 2016. – Том 13, № 4. - с. 13-18.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРА - магнитно-резонансная ангиография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РАГ – рефрактерная артериальная гипертония

РДН – радиочастотная денервация почечных артерий

РМОАГ – российское медицинское общество по артериальной гипертонии

САД – систолическое артериальное давление

СНСАД – степень ночного снижения артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование АД

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧСС – частота сердечных сокращений