

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК РАДИОЧАСТОТНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

*А.Г. Чепурной – [ORCID: 0000-0002-9005-6440]

ассистент кафедры сердечно – сосудистой хирургии ФНМО МИ РУДН^{1,2}

Д.А. Максимкин – [ORCID: 0000-0002-3593-436X]

к.м.н., доцент кафедры сердечно – сосудистой хирургии ФНМО МИ РУДН^{1,2}

З.Х. Шугушев – [ORCID: 0000-0002-5335-5062]

д.м.н., заведующий кафедрой сердечно – сосудистой хирургии ФНМО МИ РУДН^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Кафедра сердечно – сосудистой хирургии ФНМО МИ РУДН

117198 Российская федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

²ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина»

129128 Российская федерация, г. Москва, ул. Будаевская, 2

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- денервация почечных артерий
- стандартизованная медикаментозная терапия
- резистентная артериальная гипертензия

АННОТАЦИЯ:

Введение: совершенствование методики радиочастотной денервации почечных артерий представляется крайне важным для оптимизации эффективности снижения артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. В нашем исследовании представлена оценка сравнения отдаленных результатов денервации почечных артерий (ДПА) с применением различных методик и инструментов.

Цель: выполнить сравнение применения различных методик денервации почечных артерий и оценку долгосрочных результатов у пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией с использованием различных радиочастотных катетеров.

Материалы и методы: в проспективном исследовании изучались три группы пациентов (n = 58) возрастом от 18 до 85 лет с истинной резистентной систолодиастолической артериальной гипертензией 1-2 степени, которым выполнялась денервация почечных артерий различными методиками на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии. В группе I (n=21) денервация производилась только в проксимальном сегменте почечной артерии (до первой бифуркации). В группе II (n=19) абляции выполнялись как на проксимальном сегменте, так и на ветвях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром более 3 мм. В третью контрольную группу вошли 18 пациентов, получавших только медикаментозную стандартизованную антигипертензивную терапию.

Результаты: технический успех операции был достигнут в 100% наблюдений. Согласно данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД), снижение артериального давления (АД) в группе I ко второму году наблюдения составило - 6,7 мм рт. ст., p <0,05 для систолического АД и - 2,7 мм рт. ст., p >0,05 для диастолического АД. Во второй группе зафиксировано больше снижение средних САД и ДАД: - 9,2 мм рт. ст., p <0,05 и - 4,3 мм рт. ст., p <0,05, соответственно. В контрольной группе медикаментозного лечения выявлен самый слабый гипотензивный эффект от лечения. Средние показатели САД и ДАД снизились на - 4,9/1,9 мм рт. ст., p >0,05.

Заключение: результаты применения пролонгированной радиочастотной денервации основных, сегментарных и добавочных почечных артерий с большим числом точек абляции демонстрируют схожий профиль безопасности и большую эффективность лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) по сравнению с денервацией только основного ствола почечной артерии.

Для цитирования. Чепурной А.Г., Максимкин Д.А., Шугушев З.Х., «ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК РАДИОЧАСТОТНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2021; 15(2): 35–43.

LONG-TERM RESULTS OF APPLICATION OF VARIOUS METHODS OF RADIOFREQUENCY SYMPATHETIC DENERVATION OF RENAL ARTERIES

*Chepurnoy A.G. – [ORCID: 0000-0002-9005-6440]

MD^{1,2}

Maksimkin D.A. – [ORCID: 0000-0002-3593-436X]

MD, PhD^{1,2}

Shugushev Z.Kh. – [ORCID: 0000-0002-5335-5062]

MD, PhD, professor^{1,2}

¹*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)*

6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, Russian Federation, 117198

²*Central Clinical Hospital "RZhD-Medicina"*

2, Budayskaya str., Moscow, Russian Federation, 129128

KEY-WORDS:

- denervation of renal arteries
- standardized drug therapy
- resistant arterial hypertension

ABSTRACT:

Introduction: improving the technique of radiofrequency denervation of renal arteries seems to be extremely important for optimizing the effectiveness of lowering blood pressure in patients with resistant arterial hypertension. Our study presents an assessment of the comparison of long-term results of renal artery denervation (RAD) using various techniques and instruments.

Aim: was to compare the use of various techniques for renal artery denervation and to evaluate long-term results in patients with resistant arterial hypertension using various radio frequency catheters.

Materials and methods: in a prospective study, three groups of patients (n = 58) aged 18-85 years with resistant systolic-diastolic arterial hypertension of 1-2 stages were studied: patients underwent denervation of renal arteries by various methods, against background of standardized antihypertensive therapy. In group I (n = 21), denervation was performed only in the proximal segment of the renal artery (before the first bifurcation). In group II (n = 19), ablation was performed both in proximal segment and in branches of the second and third order, as well as in the accessory renal arteries with a diameter of more than 3 mm. The third control group included 18 patients who received only standardized drug antihypertensive therapy.

Results: technical success of the operation was achieved in 100% of cases. According to the 24-hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) data, the decrease in blood pressure (BP) in group I by the second year of observation was 6,7 mm Hg, p < 0,05 for systolic BP (SBP) and - 2,7 mm Hg, p > 0,05 for diastolic BP (DBP). In the second group, a greater decrease in mean SBP and DBP was recorded: - 9,2 mm Hg, p < 0,05 and - 4,3 mm Hg, p < 0,05, respectively. In the control group of drug treatment, the weakest antihypertensive effect of treatment was revealed. The average indicators of SBP and DBP decreased by - 4,9/1,9 mm Hg, p > 0,05.

Conclusion: results of the use of prolonged radiofrequency denervation of the main, segmental and accessory renal arteries with a large number of ablation points demonstrate a similar safety and greater efficacy in treatment of patients with resistant arterial hypertension, in comparison with denervation of only main trunk of renal artery.

Введение

Согласно данным литературы, снижение артериального давления (АД) минимум на 2 мм рт. ст. снижает смертность от инсульта и инфаркта миокарда на 10% и 7% соответственно [1,2]. Современная фармакологическая индустрия позволяет успешно лечить артериальную гипертензию. Однако, в случае низкой комплаентности или резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии, многие пациенты не достигают целевого уровня артериального давления. Даже идеально подобранная и оттитрованная антигипертензивная терапия (АГТ) не принесет пользы, если пациент самостоятельно откажется от рекомендаций лечащего врача, покинув стены лечебного учреждения. А истинная резистентная АГ не поддается эффективному медикаментозному лечению даже при скрупулёзном соблюдении дозировок и времени приема лекарственных препаратов [3].

Учитывая, что даже незначительное снижение АД позволяет снизить риски возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, то в решении этих проблем может помочь малоинвазивная эндоваскулярная денервация почечных артерий (ДПА).

Последние рандомизированные клинические исследования SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, подтвердили эффективность радиочастотного воздействия на нервные окончания почечных артерий для снижения АД в сравнении с контрольной группой, где выполнялась полная имитация операции. Было статистически достоверно показано, что ДПА способна оказывать гипотензивный эффект даже при резистентной форме артериальной гипертензии в когорте пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия антигипертензивных препаратов [4,5].

Совершенствование методики является крайне

важным вопросом для оптимизации эффективности процедуры ДПА. Благодаря ряду секционных и иммуногистохимических открытий, представления о расположении симпатических нервных волокон, пролегающих в адвентиции почечных артерий, было скорректировано. На основании новых данных выдвинуто предположение, что радиочастотное воздействие в проксимальном и среднем сегментах почечной артерии и ее добавочных ветвях может снизить вариабельность эффективности лечения. В нашем исследовании представлены сравнение применения различных методик ДПА и оценка долгосрочных результатов у пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией с использованием различных радиочастотных катетеров.

Материалы и методы

В период с 2013-2019 гг. на базе ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» было выполнено проспективное клиническое исследование долгосрочной эффективности и безопасности симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

В исследование были включены 58 пациентов, резистентных к медикаментозному лечению (невозможность достижения целевых значений после изменения образа жизни на фоне приема 3-х антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик). Пациенты с РАГ были распределены на три группы. Пациентов первых двух групп ($n=21$ и $n=19$) выполняли ДПА с помощью различных устройств (Symplicity Flex, «Medtronic»; Symplicity Spyral, «Medtronic» и Vessix Vascular V2, «Boston Scientific»), в разной локализации почечных артерий и с разным количеством абляционных точек на фоне стандартизированной гипотензивной терапии.

В третью контрольную группу отнесены 18 пациентов, получавших только медикаментозную стандартизованную антигипертензивную терапию (АГТ). В наблюдение изначально не включались пациенты с третьей степенью артериальной гипертонии, из-за недостаточной эффективности трехкомпонентной гипотензивной терапии и частого кризового течения заболевания. В ходе исследования соблюдался строгий протокол ступенчатого медикаментозного ведения пациентов. Потенциальным кандидатам с 1 и 2 степенью АГ назначалась стандартизованная трехкомпонентная терапия в расчете не менее 50% от максимально переносимой дозировки:

- блокатор РААС (ингибитор ангиотензин превращающего фермента - периндоприл или антагонист рецепторов АП II - валсартан);
- блокатор кальциевых каналов (амлодипин);
- петлевой диуретик (индапамид).

В нашем исследовании были приняты следующие критерии включения:

1. пациенты от 18 до 85 лет с истинной резистентной систоло-диастолической АГ 1-2 степени (офисное САД ≥ 145 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст. и неоптимальная медикаментозная терапия, на фоне которой показатель среднесуточного САД по СМАД ≥ 145 и/или < 170 мм рт.ст.);
2. стандартизованная трехкомпонентная антигипертензивная терапия, в расчете не менее 50% от максимально переносимой дозы, минимум в течение 6 недель на фоне изменения образа жизни;
3. подходящая анатомия почечных артерий для проведения эндоваскулярной процедуры.

Критерии исключения: пациенты с истинной резистентной АГ 3 степени; вторичные причины артериальной гипертензии; доброкачественные и злокачественные новообразования почек или иного функционального повреждения почек; скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73м²) и/или почечных артерий; беременность и лактация; подтвержденная аллергическая реакция на контрастное вещество; перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или ТИА не менее 6 месяцев до включения в исследование. В течение полутора-двух месяцев измеряли и фиксировали офисное, суточное и домашнее АД. У пациентов с кризовым течением заболевания и достижением цифр САД > 180 мм рт. ст., ДАД > 110 мм рт. ст. (офисное или домашнее измерение АД) - производили дополнительную коррекцию медикаментозного лечения, однако в дальнейшем наблюдении пациент не участвовал. По этой причине восемь пациентов были исключены из исследования.

Все пациенты прослушали разъяснительную лекцию об оперативном методе лечения РАГ с применением радиочастотной денервации почечных артерий и подписали информированное согласие на процедуру.

После оценки соответствия критериям включения в исследование, 40 пациентам с истинной РАГ была выполнена денервация почечных артерий по двум различным методикам.

Принципиальные отличия в методике выполнения ДПА в группах I и II заключались в следующем (рис. 1):

1. Пациентам из группы I производили радиочастотную денервацию только проксимального сегмента почечной артерии (до первой бифуркации).
2. В группе II абляции выполняли в проксимальном сегменте, ветвях второго и третьего порядка, а также в верхне- и нижнеполюсных артериях диаметром ≥ 3 мм. Соответственно, количество точек абляции в группе II производилось больше, а также значительно чаще соблюдалась тактика полной циркулярной денервации по четырем квадрантам почечной артерии.

Далее всем пациентам трехкомпонентная стандартизованная АГТ продлевалась на год, после чего осуществлялась контрольная оценка офисного и суточного амбулаторного АД. По прошествии 12 месяцев,

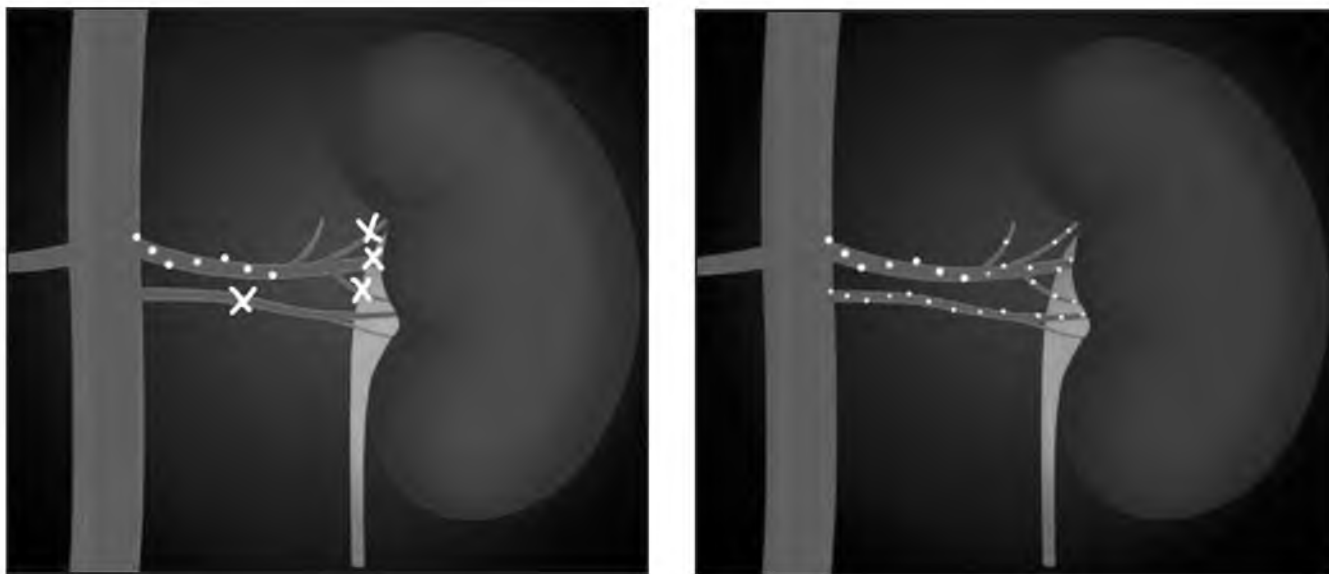


Рис. 1. Ориентировочная схема нанесения абляционных точек при денервации почечных артерий в группе I (слева) и группе II (справа).
(Renal arterial supply variants (illustrations) by Dr Sachintha Hapugoda Institution: Queen Elizabeth II Jubilee Hospital Published: 10th Sep 2017 <https://radiopaedia.org/cases/renal-arterial-supply-variants-illustrations>).

всем пациентам, не достигшим целевых цифр АД, была выполнена коррекция назначений до четырехкомпонентной стандартизованной гипотензивной путем назначения калийсберегающего диуретика (спиронолактон). Повторная оценка офисного и суточного амбулаторного АД была выполнена еще через год.

Распределение по группам и выбор оптимального устройства для ДПА осуществляли следующим образом. В группу I (стволовой эндоваскулярной ДПА) был включен 21 пациент. Из них 15 пациентам денервацию производили при помощи моноэлектродного устройства Symplicity Flex «Medtronic», остальным 6 пациентам в зависимости от диаметра ПА для операции применяли 4 или 6 электродный баллонный катетер Vessix V2 «Boston Scientific». Выбор устройства в большинстве наблюдений зависел от анатомического варианта кровоснабжения почек. При наличии ровного и протяженного (>20мм) проксимального сегмента почечной артерии (до первой бифуркации) применялся баллонный катетер Vessix. Инфляция баллона с большим числом электродов значительно уменьшала время операции, только при условии оптимального расположения катетера в прямом участке артерии. У пациентов с анатомически извитым проксимальным сегментом ПА предпочтение отдавалось одноэлектродному катетеру Symplicity Flex.

В группу II с пролонгированной денервацией (абляцией ствола и крупных сегментарных ветвей почечной артерии второго и третьего порядка диаметром более 3 мм) отнесены 19 пациентов. С использованием баллонного катетера Vessix V2 «Boston Scientific», были прооперированы 11 пациентов. У 8 пациентов исполь-

зовали модернизированный 4-электродный спиральный катетер Symplicity Spyrал компании «Medtronic». В одном наблюдении была использована комбинация обоих устройств: Vessix в сегментарных ветвях, а Symplicity Spyrал – в стволе ПА.

Первичной конечной точкой исследования считали достижение целевого уровня САД (<140 мм рт. ст.) в первые 12 месяцев после ДПА согласно результатам СМАД. К вторичным конечным точкам отнесены оценка разницы в снижении показателей офисного и суточного амбулаторного АД через 12 и 24 месяца после эндоваскулярной ДПА, отсроченные осложнения в почечных артериях, отличия в лабораторных показателях функционального состояния почек после ДПА.

Статистический анализ данных исследования проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel (США) и программы «Statistica» (версия 21.0). Данные были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm среднее квадратичное отклонение). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовали непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Внутригрупповой анализ проводили с использованием непарметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, минимальная достоверность различий составила 95%.

Результаты

Всем 40 пациентам вмешательство выполняли трансфеморальным доступом, через общую бедренную артерию. Технический успех операции был достигнут в

100% наблюдений. При этом только у двух пациентов, с ожирением, через 12 часов после операции была обнаружена гематома в области пункции, без падения уровня гемоглобина. При контрольном УЗИ брюшной полости гематомы располагались подкожно, забрюшинное пространство без признаков наличия жидкости, данных за ложную аневризму не получено.

У двух пациентов во время аппликации и у еще одного во время проведения гайд-интродьюсера развилась вагусная реакция по типу брадикардии и гипотонии, купированная в ходе операции внутривенным введением дексаметазона, атропина и физиологического раствора.

Иных осложнений (эмболия, тромбоз, диссекция или перфорация почечных артерий) и в зоне доступа зафиксировано не было.

Для предотвращения тромбообразования пациентам внутривенно или внутриартериально вводили раствор гепарина из расчета 75 МЕ/кг под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или времени свертывания крови (ВСК). Дозировка гепарина считалась оптимальной, если показатель АЧТВ в 1,5-2,0 раза превышал нормальные значения, или если ВСК пациента было в 2,5-3,0 раза выше контрольных значений.

В 6 наблюдениях интраоперационно при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) после денервации в стволе почечной артерии были определены пристеночные тромбообразования размером до 200 нм в точках непосредственной абляции. Учитывая крайне малый объем и локализацию тромботических масс, никакой дополнительной антикоагулянтной или антитромботической медикаментозной терапии этим пациентам не назначали. В плановом порядке было выполнено УЗИ брюшной полости на 1 и 3 дни после операции. Отрицательной динамики не выявлено.

К сожалению, в мировой литературе не описан ни

один достоверный, высокочувствительный, быстрый и применимый в общей практике предиктор непосредственного послеоперационного успеха процедуры. Поэтому в нашем исследовании за основу был принят основной отсроченный критерий успешности, принятый в 2019 году на консенсусе тайваньского общества кардиологов и общества по лечению АГ, а именно показатель суточного амбулаторного измерения АД после вмешательства [6].

Спустя 1 год после ДПА в первой группе зафиксированы следующие изменения средних показателей СМАД: САД - 3,4 мм рт. ст., $p > 0,05$ и ДАД - 2,1 мм рт. ст., $p > 0,05$.

Во второму году сочетание выполненной проксимальной денервации и четырехкомпонентной терапии снизили САД на - 6,7 мм рт. ст., $p < 0,05$ и ДАД на - 2,7 мм рт. ст., $p > 0,05$.

По результатам СМАД в группе II после ДПА отмечалось достоверное снижение среднесуточных показателей САД в течение всего времени наблюдения. По сравнению с исходным уровнем АД, через 12 месяцев после процедуры среднее САД и ДАД составило - 5,9 мм рт. ст., $p < 0,05$ и - 3,8 мм рт. ст., $p > 0,05$. А максимальное снижение САД и ДАД отмечено через 2 года наблюдения - 9,2 мм рт. ст., $p < 0,05$ и - 4,3 мм рт. ст., $p < 0,05$ соответственно (рис. 2,3). Также отмечалось достоверное снижение среднесуточных и средне-ночных показателей для САД и ДАД за все время наблюдения.

В группе III изменения были незначительными за первый год наблюдения: - 1,2/0,5 мм рт. ст., $p > 0,05$. После добавления четвертого компонента АГТ через 24 месяца средние показатели САД и ДАД снизились на - 4,9/1,9 мм рт. ст., однако значение p не достигло отметки менее 0,05.

Таким образом, при суточном измерении АД, во второй группе отмечено статистически значимое снижение средних показателей систолического и

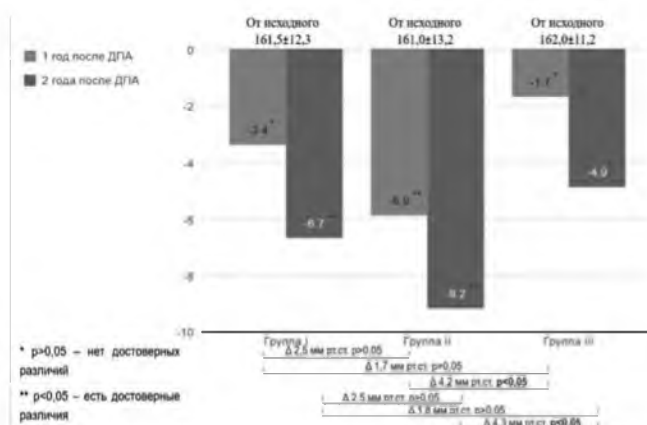


Рис. 2. Динамика изменения средних показателей систолического артериального давления по данным СМАД.

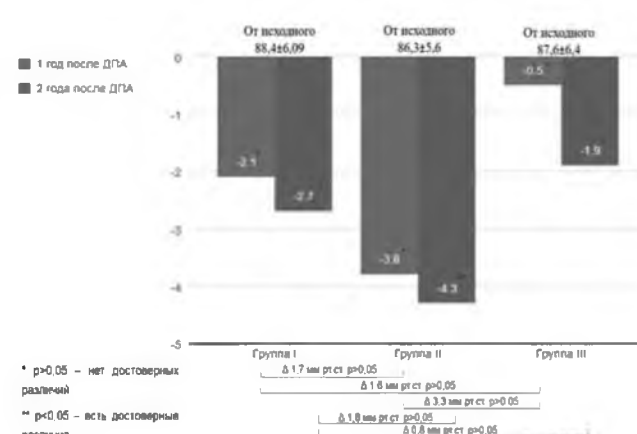


Рис. 3. Динамика изменения средних показателей диастолического артериального давления по данным СМАД.

диастолического артериального давления. Этим объясняется, что максимальное число пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) через два года наблюдения, было зафиксировано в группе II. Накопительный гипотензивный эффект от процедуры ДПА последовательно проявлялся с течением времени в обеих группах, подвергшихся эндоваскулярному лечению, в то время как в контрольной группе снижение АД определялось только при добавлении четвертого компонента АГТ.

Оценка безопасности процедуры ДПА

В пилотных исследованиях системы Symplicity на ангиографии фиксировались кратероподобные образования на месте контакта абляционного катетера с артериальной стенкой в период радиочастотного воздействия. Этот эффект объяснялся трансмуральным повреждением медиального слоя артерии. Одиночная деформация не могла вызвать осложнений в артерии, но их близкое расположение друг к другу в теории могло привести с гемодинамически значимому сужению артерии. Авторами методики было рекомендовано выполнять абляции на расстоянии не менее 5 мм, для сохранения дистанции в нативной артерии между участками повреждения [7].

В нашем исследовании мы придерживались этой рекомендации в группе I, однако, во второй группе, в связи с увеличением точек абляции, минимальное расстояние между точками составляло 2-3 мм. Необходимо отметить, что кратероподобные образования были зафиксированы нами только у 4 пациентов из первой группы, без каких-либо гемодинамических нарушений в почечной артерии. Можно предположить, что во второй модификации системы Symplicity были изменены параметры радиочастотного воздействия во избежание образования деформаций артерии, либо малая выборка пациентов не позволила набрать необходимое количество данных.

Всем пациентам из группы I и группы II выполняли УЗИ брюшной полости, по результатам которого также не было отмечено отрицательной динамики.

Через два года наблюдения 16 пациентам (10 из пролонгированной и 6 из стволочной ДПА) была выполнена контрольная брюшная аортография и ОКТ, в результате чего не было обнаружено поздних тромбозов, диссекций лимитирующих кровотоков или вновь образованного стенозирования почечных артерий. Увеличение числа точек абляций в основных и сегментарных ветвях почечной артерии не сопровождалось образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек, т.е. оказалось безопасным. Поздняя потеря просвета в стволе почечной артерии в группе I составила $0,37 \pm 0,22$ мм от исходного $6,26 \pm 0,33$ мм, $p > 0,05$. В группе II в той же локализации потеря просвета составила $0,18 \pm 0,11$ мм от $5,94 \pm 0,27$ мм, $p > 0,05$, а в ветвях второго порядка $0,25$

$\pm 0,09$ мм от $3,90 \pm 0,51$ мм, $p > 0,05$. Принимая во внимание малую выборку пациентов, положительная оценка профиля безопасности требует осторожности в интерпретации.

Оценка отдаленных данных лабораторных показателей функционального состояния почек после ДПА

Согласно литературным источникам, проведение ДПА сопряжено с малым риском повреждения паренхимы почек и интимы ПА [5]. Для определения профиля безопасности была проведена лабораторная оценка функциональной активности почек. Достоверное снижение уровня креатинина (с $83,0 \pm 20,9$ до $98,6 \pm 27,3$, $p < 0,05$) и повышение СКФ (с $87,7 \pm 18,3$ до $71,9 \pm 20,1$, $p < 0,05$) выявлено только у пациентов группы II через 1 месяц после РДН, без каких-либо отрицательных клинических проявлений. К концу первого года наблюдений эти показатели вернулись к изначальному уровню. Во время остальных визитов статистически значимых изменений в группах не регистрировалось. Временное изменение уровня креатинина и СКФ, вероятно, связано с более «агрессивной» тактикой проведения ДПА, увеличенным числом точек абляций и их локализаций. Согласно полученным данным, ДПА не влияет на развитие или усугубление почечной недостаточности.

Обсуждение

Низкая приверженность пациентов к лечению и/или резистентная форма АГ многократно снижают эффективность медикаментозного лечения, поэтому актуальным на сегодняшний день является эндоваскулярное воздействие на волокна симпатической нервной системы для достижения гипотензивного эффекта. ДПА обладает стойким антигипертензивным эффектом на фоне высокого профиля безопасности. В большинстве наблюдений ДПА не является альтернативой медикаментозной терапии при артериальной гипертензии, однако комбинированное лечение позволяет добиться большего снижения АД.

Дизайн нашего исследования является компромиссом между исследованиями SPYRAL HTN-OFF MED с полным отказом от медикаментов и DENER HTN со стандартизированной, но более многокомпонентной (>4-х) антигипертензивной терапией. Оценка полученных данных в нашем исследовании производилась с учетом большинства из описанных в литературе погрешностей исполнения исследования SYMPPLICITY HTN-3. Все операторы, выполняющие ДПА, имели опыт более пяти процедур до начала исследования. Учтены проблемы с оценкой влияния ДПА на фоне приема многокомпонентной и часто изменяемой антигипертензивной терапии. Более того, наше исследование было нацелено на долгосрочную оценку влияния ДПА при стандартизированной медикаментозной терапии. К примеру, в SPYRAL HTN-OFF MED уже через три

месяца при превышении офисного систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. назначалась и корректировалась гипотензивная терапия, т.к. безопасность и этические нормы не позволяли оставлять пациентов совсем без медикаментозного лечения на более длительный срок [5]. В отличие от исследования SYMPLICITY HTN-3, в котором частая корректировка назначений в ходе исследования могла значительно повлиять на конечные результаты, особенно на группу фиктивной процедуры, в нашем исследовании были минимизированы сложности интерпретации полученных результатов, связанные с послеоперационными изменениями в АГТ. Только 3 пациента за все время нашего наблюдения превысили пороговые значения САД > 180 мм рт. ст. и ДАД > 110 мм рт. ст. Необходимо отметить, что все три пациента находились в группе только медикаментозного лечения (группа III). В дальнейшем эти пациенты были исключены из исследования по протоколу безопасности и этическим нормам. Им была произведена коррекция терапии до оптимальной пятикомпонентной АГТ.

Согласно полученным данным, через год от начала исследования 4,8% пациентов ($n=1$) из группы I и 26,3% пациентов ($n=5$) из группы II удалось достичь целевых цифр артериального давления. Несмотря на проведенную ДПА и прием стандартизированной трехкомпонентной гипотензивной терапии, в группе I у 13 (62%) пациента диагностировали 2 степень АГ, у 7 (33,3%) – 1 степень. В группе II отмечена лучшая тенденция к гипотензивному эффекту: у 5 (26,3%) пациентов – 2 степень и у 9 (47,4%) – диагностирована 1 степень АГ.

В контрольной группе медикаментозного лечения изменения значений офисного и суточного артериального давления не имели статистической значимости, ни один пациент не достиг уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст.

Далее всем пациентам, не достигшим целевых цифр, была выполнена коррекция до четырехкомпонентной стандартизированной гипотензивной терапии. При контрольной оценке офисного и суточного амбулаторного АД, ко второму году наблюдения уже 33,3% пациентов ($n=7$) из группы I, 52,6% пациентов ($n=10$) из группы II и 27,7% ($n=5$) из третьей контрольной группы достигли целевого уровня артериального давления.

По прошествии 2-х лет наблюдения, после корректировки медикаментозного лечения до четырехкомпонентной АГТ в группе I у 6 (42,9%) пациентов диагностировали 2 степень АГ, у 8 (57%) – 1 степень.

В группе II, так же как и за первый год наблюдения, отмечена лучшая тенденция к гипотензивному эффекту: у 2 пациентов (22,2%) – 2 степень АГ и у 7 (77,8%) пациентов диагностирована 1 степень АГ.

Таким образом, можно отметить различную динамику по достижению гипотензивного эффекта, в зависимости от применяемых методик ДПА. Данные

контрольной группы (только медикаментозного лечения) демонстрируют меньшую эффективность по уровню достижения гипотензивного эффекта по сравнению с группами I и II. Важно отметить, что статистически значимую разницу снижения АД продемонстрировала только вторая группа, в которой производилась «продолжительная» денервация почечной артерии и ее добавочных ветвей [8].

Расстояние от источника энергии до нервного волокна является одним из основных факторов терапевтической эффективности радиочастотной абляции. Нервы, расположенные глубоко в адвентиции, не могут быть подвергнуты эффективной деструкции с помощью современных процедур радиочастотной ДПА из-за физических ограничений глубины проникновения излучения в ткани [9].

В дистальных отделах нервные окончания расположены ближе к просвету почечных артерий по сравнению с проксимальным сегментом. Вполне вероятно, что ограничение в глубине проникновения может быть компенсировано стратегией увеличения зоны абляции до ветвей второго и третьего порядка, а также верхне- и нижнеполюсных почечных артерий диаметром более 3 мм.

Эксперименты на животных показали, что средняя глубина поражения, достигаемая с помощью используемых в настоящее время катетерных радиочастотных инструментов, составляет от 3 до 4 мм [10,11].

В то время как исследование аутопсии пациента, перенесшего РДН, показало, что эффективное воздействие затронуло только поверхностные нервы на глубине 2 мм [12]. Периартериальные симпатические нервы распределены в непосредственной близости от почечной артерии, значительная доля нервных волокон расположена за пределами диапазона 2-4 мм.

Можно предположить, что лучший гипотензивный эффект, достигнутый во второй группе нашего исследования, в большей степени зависел от количества общего числа абляций, а не от расположения очага денервации [13]. В пользу этой гипотезы выступают работы Henegar J. и Mahfoud F., в которых не было получено доказательств линейной зависимости от четкой анатомической локализации точки абляции [14,15].

Однако в 2018 году в небольшом клиническом исследовании Tsioufis C. с соавт., выполнили интраоперационное картирование почечных артерий с использованием системы Confiden H.T. Основная концепция системы основана на мониторинге гемодинамического ответа, вызванного специфической электрической стимуляцией участка для отображения местоположения почечных нервов. При картировании было обнаружено, что изменение показателей АД зависит от реакции и концентрации нервных волокон на стимуляцию в конкретной анатомической точке артерии. Эти точки у пациентов располагались в случайном

порядке в разных сегментах почечных артерий [16]. Таким образом, протяженная денервация повышает зону воздействия по ходу сосуда, а большое количество точек абляции повышает вероятность случайного попадания радиочастотного воздействия на участок артерии с близко расположенным нервным окончанием. Следовательно, при точном расположении денервационного катетера над нервным волокном можно добиться повышения эффективности ДПА и при меньшем количестве точек абляции. Однако в широкой клинической практике такая технология пока не доступна. Учитывая, что обе методики ДПА обладают схожим профилем безопасности, то, по нашему мнению, на сегодняшний день тактика с увеличенным количеством точек абляций является наиболее оптимальной.

Заключение

Полученные нами результаты применения пролонгированной радиочастотной абляции почечной артерии и ее ветвей демонстрируют схожий профиль безопасности и большую эффективность лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией по сравнению с денервацией только основного ствола почечной артерии. Совершенствование методики и инструментария для денервации почечных артерий является приоритетной задачей для дальнейшего развития оперативного лечения артериальной гипертензии, резистентной к оптимальной медикаментозной терапии. ■

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы/References

- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: 49-73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>
- Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2940-2948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295>
- Fengler K, Ewen S, Hüllriegel R, et al. Blood Pressure Response to Main Renal Artery and Combined Main Renal Artery Plus Branch Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(8): 006196. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006196>
- Reshetnik A, Gohlisch C, Scheurig-Münkler C, et al. Predictors for success in renal denervation—a single centre retrospective analysis. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 15505. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33783-3>
- Wang A. 2019 Consensus Statement of the Taiwan Hypertension Society and the Taiwan Society of Cardiology on Renal Denervation for the Management of Arterial Hypertension. *Acta Cardiologica Sinica*. 2019; 35(3): 199-230. [https://doi.org/10.6515/ACS.201905_35\(3\).20190415A](https://doi.org/10.6515/ACS.201905_35(3).20190415A)
- Steigerwald K, Titova A, Malle C, et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model *J Hypertens*. 2012; 30(11). <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835821e5>
- Пекарский С.Е., Баев А.Е., Фальковская А.Ю. и др. Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация — стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24(3S): 98-107. Pekariskij SE, Baev AE, Fal'kovskaya AYU, et al. Anatomically optimized distal renal denervation - permanent hypotensive effect for 3 years after intervention. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya*, 2020; 24(3S): 98-107 [In Russ]. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-98-107>
- Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66: 1766-1775. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.018>
- Bertog S, Fischel T, Vega F, et al. Randomised, blinded and controlled comparative study of chemical and radiofrequency-based renal denervation in a porcine model. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017; 12: 1898-1906. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00206>
- Mahfoud F, Pipenhagen C, Moon L, et al. Comparison of branch and distally focused main renal artery denervation using two different radio-frequency systems in a porcine model. *International journal of cardiology*. 2017; 241: 373-378. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.057>

12. Vink E, Goldschmeding R, Vink A, et al. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrology, dialysis, transplantation - European Renal Association*. 2014; 29: 1608-1610.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu192>

13. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий моноэлектродным и мультиэлектродным устройствами у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения. *Системные гипертензии*. 2020; 17(1): 46-50.

Агаева РА, Данилов NM, Shcheklova GV, et al. Radiofrequency renal denervation with mono-electrode and multielectrode device for treatment in patient with uncontrolled hypertension: results of a 6-month follow-up. *Sistemnye gipertenzii*. 2020; 17(1): 46-50 [In Russ].

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200077>

14. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1766-1775.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.018>

15. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens*. 2015; 28: 909-914.

<https://doi.org/10.1093/ajh/hpu258>

16. Konstantinos PT, Lida F, Kyriakos D. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *EuroIntervention*. 2018; 14: 1334-1342.

<https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00536>