

На правах рукописи

Чепурной Александр Геннадиевич

**ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.15– сердечно - сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Шугушев Заурбек Хасанович

Официальные оппоненты:

Матчин Юрий Георгиевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, главный научный сотрудник, и. о. руководителя лаборатории.

Мамчур Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», отдел хирургии сердца и сосудов, лаборатория нарушений ритма сердца и кардиостимуляции, заведующий лабораторией.

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский научно-исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ)

Защита состоится «__» _____ 2022 года в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65 и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года.

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Современная кардиология может предложить на сегодняшний день около 10 фармакологических классов препаратов гипотензивного действия, однако далеко не все пациенты достигают целевого уровня артериального давления [Бойцов, С.А. и др., 2014; Garg, J.P. et al., 2005]. Причиной этому могут служить низкая комплаентность пациентов, не оптимально подобранная схема антигипертензивной терапии, снижение толерантности к препаратам или вовсе резистентные и рефрактерные формы артериальной гипертонии [Влюбчак, О.В. и др., 2021, Зюбанова, И.В. и др., 2021]. Болезнь часто протекает бессимптомно, поэтому многим пациентам тяжело осознать и принять необходимость пожизненного приема медикаментов на фоне мнимого физического благополучия [Кобалава, Ж.Д. и др., 2020]. Однако по данным Всемирной организации здравоохранения к 2025 году артериальная гипертония займет лидирующую позицию по причинам смертности и нетрудоспособности взрослого населения во всем мире [Daugherty, S.L. et al., 2012, Esler, M.D. et al., 2014].

Концепция хирургической коррекции артериального давления (АД) родилась еще до возникновения фармакологических антигипертензивных препаратов. К пятидесятым годам двадцатого столетия был накоплен значительный опыт по проведению спланхнэктомии для лечения артериальной гипертонии, однако высокий процент осложнений постепенно привел к отказу от данного типа вмешательства [Kiuchi, M.G. et al., 2016, Sim, J.J. et al., 2015]. Широкое распространение эндоваскулярных методик катетерного внутрисердечного воздействия на аритмогенные очаги натолкнул австралийских ученых на идею о радиочастотной денервации почечных артерий для достижения гипотензивного эффекта за счет снижения влияния гиперактивной симпатической нервной системы [Ott, C. et al., 2013]. Миниинвазивная операция сопровождалась крайне высоким профилем безопасности, однако завышенные ожидания эффективности от первых исследований «семейства» SYMPPLICITY HTN и ряд ограничений в их проведении в итоге привели к запрету рутинного применения в клинической практике [Михайлов, С.С. и др., 2019, Рипп, Т. М. и др., 2020, Carey, R.M. et al., 2018, Krum, H. et al., 2014., Lu, D. et al., 2016].

Американской компанией Gartner была разработана методология анализа и прогнозирования развития любой технологической инновации, состоящая из неизменных последовательных этапов: запуска инновации, пика чрезмерных ожиданий, дна разочарования, склона просвещения и плато продуктивности. Если экстраполировать радиочастотную методику ренальной денервации на цикл Гартнера, то после 2014 года произошел спад интереса к новой методике и была проведена колоссальная работа над

ошибками. Подход к проведению денервации почечных артерий (ДПА) получил ряд принципиальных отличий. В течение последних лет был существенно пересмотрен дизайн инструментария и появились многоэлектродные катетеры с плотным и контролируемым контактом с артериальной стенкой почечной артерии, позволяющие одномоментно выполнять круговые абляции по четырем квадрантам. Кроме того, дизайн исследований, в которых изучались новые инструменты для денервации, также претерпел изменения. Так, например, в *Spyral HTN OFF-MED*, где проводилось сравнение с группой полной имитации процедуры на фоне отказа от медикаментозного лечения, уже через три месяца после операции денервации был достигнут статистически достоверный гипотензивный эффект [Kario, K. et al., 2020]. Еще благодаря гистоиммунохимическому анализу была переосмыслена концепция зоны воздействия на симпатические нервные волокна почечной артерии вплоть до ветвей второго и третьего порядка. Ранее немногочисленные точки абляции наносились исключительно в стволе почечной артерии, за счет чего эффективность операции была не высока.

Тем не менее, вопрос целесообразности выполнения радиочастотной денервации почечных артерий на сегодняшний момент остается открытым. Несмотря на многообещающие результаты рандомизированных клинических исследований группы *SPYRAL HTN* и данные *GLOBAL SYMPPLICITY REGISTRY*, основной нерешенной проблемой является отсутствие критериев завершения процедуры, т.к. не выявлен рутинный маркер повреждения симпатических волокон в адвентиции почечных артерий, при определении которого с уверенностью можно было ожидать значимого гипотензивного эффекта. Так же нет четкого понимания этиологии развития различного гипотензивного ответа на денервацию. Степень эффективности снижения цифр АД, а также профиль безопасности у разных групп пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии, в особенности в отдаленном периоде после операции, остается не до конца изученной. В связи с чем, крайне актуальным является проведение новых исследований, направленных на повышение эффективности оперативной коррекции резистентной артериальной гипертензии (РАГ).

Цель исследования

Определить целесообразность выполнения радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эффективности различных методик радиочастотной ДПА на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии (АГТ) в течение двухлетнего периода наблюдения.

2. Оценить безопасность различных методик радиочастотной ДПА у пациентов с РАГ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде с помощью внутрисосудистых методов визуализации.

3. Уточнить предикторы низкой эффективности процедуры ДПА у пациентов с РАГ.

Научная новизна

Впервые, у больных с резистентной артериальной гипертензией:

1. проведено изучение состояния артериальной стенки почечной артерии после различных методик радиочастотного воздействия с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ).

2. показана эффективность различных методик ДПА на фоне неизменной стандартизированной АГТ в отдаленном периоде наблюдения.

3. подтверждена безопасность «агрессивной» методики ДПА с повышенным числом распределения аблационного воздействия в основных, сегментарных и добавочных ветвях почечных артерий за двухлетний период наблюдения.

4. выявлены возможные предикторы низкой эффективности процедуры ДПА у группы пациентов с низким или отсутствующим гипотензивным ответом.

Практическая значимость

На основании полученных в исследовании данных, показана эффективность и безопасность проведения процедуры радиочастотной ДПА у пациентов с РАГ в отдаленные сроки после процедуры на фоне стандартизированной АГТ.

1. Разработан алгоритм обследования и ведения больных с РАГ, направляемых на проведение радиочастотной денервации почечных артерий.

2. Установлено, что эффективность ДПА у больных с рефрактерной артериальной гипертензией может варьировать в зависимости от выбранной методики. Наибольшая эффективность отмечена в группе «агрессивной» методики ДПА с повышенным числом распределения аблационного воздействия в основных, сегментарных и добавочных ветвях почечных артерий.

3. Благодаря применению технологии ОКТ выявлено, что повышенное число распределения аблационного воздействия в основных, сегментарных и

добавочных ветвях почечных артерий не вызывает непосредственных и отдаленных осложнений.

4. Произведена оценка предполагаемых факторов, влияющих на эффективность операции денервации симпатических волокон почечных артерий у больных с РАГ. Доказано, что пациенты, которым выполнено суммарно ≥ 27 точек абляции (для двух почек) в основном стволе, артериях второго и третьего порядка, и в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм показали наилучший гипотензивный ответ на процедуру ДПА.
5. Выявлено, что пациенты с сахарным диабетом II типа, АГ длительностью более 15 лет и возрастом ≥ 65 чаще не отвечают на операцию денервации или демонстрируют слабое снижение АД (до 5 ммрт. ст.). Такие факторы как вариабельность ЧСС, длительный стаж курения, болевой синдром во время процедуры ДПА, повышенный индекс массы тела и перенесенные ПИКС или ТИА (инсульт) не оказали влияния на количество респондеров. Так же, как и тип инструмента, которым выполнялась ДПА.

Внедрение результатов диссертации в практику

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений кардиологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (г. Москва), а также в учебный процесс на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и кафедры сердечно – сосудистой хирургии, Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Основные положения выносимые на защиту

- Выявлено, что при сравнительном анализе эффективности процедуры радиочастотной ДПА на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии (АГТ) за двухлетний период наблюдения наибольшее количество пациентов, достигших целевого уровня АД выявлено в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм.
- Отмечено, что при анализе снижения офисного и суточного амбулаторного АД за два года наблюдения наилучшие результаты были выявлены в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм.
- Доказано, что безопасность различных методик ДПА в изучаемых группах была сопоставимой и не приводила к ухудшению функции почек и неблагоприятным изменениям в почечных артериях.
- Продемонстрировано, что, согласно данным оптической когерентной томографии, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде увеличение числа абляций в основных и сегментарных и добавочных ветвях почечной артерии не сопровождалось образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек.

- Выявлено, что возможными предикторами низкой эффективности процедуры ДПА являются: малое количество аблационных точек; денервация только основного ствола почечной артерии; возраст пациентов более 65 лет; длительность АГ более 15 лет и/или наличие у пациента сахарного диабета II типа.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных конгрессах: Euro PCR 2018 (European Percutaneous Cardiovascular Interventions 2018), (Париж, 2018), Asia Intervention 2019 (Сингапур, 2019), ESC 2021 (European Society of Cardiology 2021, Online Congress)

Полнота опубликования в печати.

Результаты диссертации в полном объеме отражены в 11 печатных работах, из которых, 4 – опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК РФ и 7 работ, в журналах, индексируемых в наукометрических базах данных SCOPUS и Web of Science.

Личное участие

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методологических подходов, так и при сборе первичных данных, оперативных вмешательствах, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы

Библиографический список включает 121 источник, 37 из которых написаны отечественными авторами и 84 зарубежными. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 15 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2014-2019 годы в сердечно-сосудистом центре ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (руководитель д. м. н. Шугушев З.Х.) было обследовано и пролечено 746 больных с гипертонией. Почти у 40% пациентов при поступлении в эпикризе была отмечена резистентность к ранее назначенной антигипертензивной терапии.

Всем пациентам с предположительно резистентной артериальной гипертензией (РАГ), до момента включения в исследование, была выполнена смена ранее назначенной терапии на стандартизованную, трехкомпонентную антигипертензивную терапию (АГТ), которая проводилась в течение 1,5-2 месяцев. Отбор кандидатов для исследования производился согласно

определению резистентной АГ российского кардиологического общества из рекомендаций по лечению пациентов с артериальной гипертензией у взрослых. Далее, после оценки результатов лечения, была отобрана когорта пациентов, в количестве 66 человек, с истинной РАГ, которые являлись потенциальными кандидатами для процедуры ДПА.

Согласно дизайну исследования соблюдался строгий протокол медикаментозного ведения пациентов. Пациентам назначалась стандартизованная трехкомпонентная антигипертензивная терапия в расчете не менее 50% от максимально переносимой дозировки:

- блокатор РААС (ингибитор ангиотензин превращающего фермента - периндоприл или антагонист рецепторов АТII - валсартан),
- блокатор кальциевых каналов (амлодипин) и
- петлевой диуретик (индапамид).

Из соображения безопасности и соблюдения этических норм, в наблюдение изначально не включались пациенты с третьей степенью АГ, из-за частой недостаточной эффективности трехкомпонентной гипотензивной терапии.

В течение полутора-двух месяцев измерялось и фиксировалось офисное, суточное и домашнее АД. В случае достижения цифр САД больше 180 мм рт. ст. и/или ДАД больше 110 мм рт. ст. (офисное или домашнее измерение АД), производилась дополнительная коррекция медикаментозного лечения, однако в дальнейшем наблюдении пациент не участвовал. По этой причине 8 пациентов были исключены из исследования. Таким образом, в дальнейших этапах исследования могли принимать участие 58 пациентов, которым планировалось выполнение процедуры денервации почечных артерий. Однако, 5 пациентов (8,6%) из этой когорты - оформили письменный отказ от оперативного вмешательства, а 13 пациентам (22,4%) не было возможности выполнить операцию по иным (немедицинским) причинам. Указанные пациенты, в количестве 18 человек (31%) составили контрольную группу консервативного лечения на фоне стандартизованной трехкомпонентной АГТ.

Далее всем пациентам трехкомпонентная стандартизованная антигипертензивная терапия продлевалась на 12 месяцев и была дана рекомендация вести дневник домашнего измерения давления АД. По окончании срока у всех пациентов производилась оценка офисного и суточного амбулаторного АД.

После оценки соответствия критериям включения исследования, 40 пациентам с истинной РАГ была выполнена денервация почечных артерий по двум различным методикам. В группах I и II – пациентам выполнялась денервация почечных артерий с помощью различных инструментов и технологий на фоне стандартизованной трехкомпонентной медикаментозной терапии. Распределение пациентов в I и II группы осуществлялось в разные временные промежутки, в зависимости от появления в клинической практике зарегистрированного и сертифицированного в РФ радиочастотного

инструментария, а также согласно общепринятым международным методологическим тенденциям эндоваскулярного лечения.

Учитывая сложность подбора кандидатур для ДПА, связанную с относительно низкой встречаемостью истинной резистентной АГ и высокой стоимостью процедуры, нами было принято решение отказаться от дизайна с рандомизацией пациентов.

Принципиальные отличия в методике выполнения ДПА заключались в следующем:

1. В первой группе (n=21) операция производилась только в проксимальном сегменте почечной артерии (до первой бифуркации).
2. В группе II (n=19) абляции выполнялись как в проксимальном сегменте, так и ветвях второго и третьего порядка диаметром более 3 мм, а также в добавочных почечных артериях. В связи с этим во второй группе производилось большее количество точек абляции, и чаще соблюдалась тактика полной циркулярной денервации по четырем квадрантам почечной артерии.

Через год наблюдения всем пациентам, не достигшим целевых цифр АД, была выполнена коррекция до четырехкомпонентной стандартизованной гипотензивной терапии путем назначения калийсберегающего диуретика (спиронолактон). Повторная оценка офисного и суточного амбулаторного АД была выполнена еще через двенадцать месяцев. Таким образом, суммарный срок наблюдения за пациентами составил около 26 месяцев.

Критерии включения: пациенты от 18 до 85 лет с истинной резистентной систолодиастолической АГ 1-2 степени; стандартизованная трехкомпонентная антигипертензивная терапия, в расчете не менее 50% от максимально переносимой дозы, минимум в течение 6 недель на фоне изменения образа жизни, при которой показатели офисного АД $\geq 145/90$ мм рт. ст. и/или среднесуточного АД по данным СМАД $\geq 145/80$ мм рт. ст.; подходящая для проведения эндоваскулярной процедуры анатомия почечных артерий. Включение в исследование проводилось только после подписания добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: истинная АГ 3 степени; вторичные причины артериальной гипертензии; доброкачественные и злокачественные новообразования почек или иного функционального повреждения почек; скорость клубочковой фильтрации (MDRD) <45 мл/мин/1.73м²; беременность и лактация; подтвержденная аллергическая реакция на контрастное вещество; перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или ТИА не менее 6 месяцев до включения в исследование.

На протяжении всего времени исследования нами применялись три радиочастотные системы для денервации почечных артерий, прошедших сертификацию и регистрацию в Российской Федерации. В группу I (стволовой эндоваскулярной ДПА) был включен 21 пациент. Из них 15 пациентам денервация производилась при помощи моноэлектродного

устройства «Simplicity Flex» (Medtronic), остальным 6 пациентам в зависимости от диаметра почечной артерии для операции применялся 4 или 6 электродный баллонный катетер Vessix V2 (Boston Scientific). В группу II вошло 19 пациентов. Восемь операций выполнено при помощи баллонного катетера Vessix V2 (Boston Scientific), еще в одиннадцати случаях применялся модернизированный четырехэлектродный спиральный катетер «Simplicity Spyrax» компании Medtronic. У одного пациента была использована комбинация инструментов: баллонный катетер «Vessix» в сегментарных ветвях, а «Simplicity Spyrax» в стволе почечной артерии. В контрольной III группе (n=18) процедура ДПА не производилась.

Во время контрольных визитов проводилось физикальное обследование пациентов, обязательные консультации кардиолога, оценивалась приверженность к медикаментозному лечению. Измерялось офисное и суточное амбулаторное артериальное давление. В случае необходимости, проводилась коррекция медикаментозной терапии по сопутствующим заболеваниям (без изменений в назначенной антигипертензивной терапии). Выполнялись общий и биохимический анализы крови, мониторинг ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий и органов брюшной полости.

Первичной конечной точкой исследования считали достижение целевого уровня САД (<140 мм.рт.ст.) в первые 12 месяцев после ДПА согласно результатам среднесуточного СМАД.

Вторичные конечные точки: оценка разницы в снижении показателей офисного и суточного амбулаторного АД через 12 и 24 месяцев после эндоваскулярной ДПА, отсроченные осложнения в почечных артериях, отличия в лабораторных показателях функционального состояния почек после ДПА.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 21.0 для MS Windows.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

У пациентов, отобранных для исследования, в равной степени присутствовали основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке не модифицируемых факторов выяснилось, что в большинстве случаев в группы включались мужчины старше 55 лет. Отягощенная наследственность была отмечена у четверти пациентов. Статистически достоверной разницы по показателям модифицируемых факторов риска среди групп, подвергнутых оперативному вмешательству и контрольной группой не обнаружено. Исключение составило несколько большее количество пациентов с сахарным диабетом II типа в группе I. Давность артериальной гипертензии во всех группах в среднем составила около 10 лет. Данные анамнеза пациентов и демографические характеристики представлены в *табл. 1*.

Таблица №1

Клинико-демографическая характеристика пациентов основных групп

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	p
Количество пациентов	21	19	18	>0,05
Возраст, ср. лет	57,6	58,7	54,9	>0,05
Пол, мужской, (%)	12 (57,1%)	12 (63,1%)	11 (61,1%)	>0,05
Давность АГ, (лет)	12,6	10,5	8,8	>0,05
АГ I степень, (%)	5 (23,8%)	4 (21%)	6 (33,3%)	>0,05
АГ II степень, (%)	16 (76,1%)	15 (78,9%)	12(66,6%)	>0,05
АГ III степень, (%)	-	-	-	-
Стенокардия I-II ФК, (%)	4 (19%)	5 (26,3%)	5 (27,7%)	>0,05
Курение, (%)	6 (28,6%)	5 (26,3%)	5 (27,7%)	>0,05
Мерцательная аритмия, (%)	1 (4,7%)	3 (15,8%)	0	>0,05
Дислипидемия, (%)	3 (14,3%)	6 (31,6%)	5 (27,7%)	>0,05
Сахарный диабет II типа, (%)	8 (38%)	4 (21%)	2 (11,1%)	*>0,05 **<0,05 ***>0,05
Ожирение, (%)	12 (57,1%)	8 (42,1%)	9 (50%)	>0,05
ИМТ	31,4	30,4	29,7	>0,05
Отягощенная наследственность, (%)	4 (19%)	5 (26,3%)	4 (22,2%)	>0,05
Данные представлены в виде значения n и процентного отношения. * - p по группам I и II, ** - p по группам I и III, *** - p по группам II и III. Если указано >0,05, то значение p не достоверно для всех групп.				

Данные лабораторного обследования пациентов представлены в табл.2.

Таблица №2

Лабораторные показатели

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	p
Глюкоза, ммоль/л	6.7±1.9	5.6±2.2	6.1±1.8	*>0,05 **<0,05 ***>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5.43±1.11	6.02±1.83	5.81±1.37	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1.1±0.4	1.3±0.6	1.1±0.3	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3.8±1.6	3.4±1.3	3.9±1.5	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1.52±0.41	1.17±0.87	1.05±0.65	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	81.2±19,2	83.0±20.9	78.4±25.1	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	90.2±22.6	87.7±18.3	94.7±23.2	>0,05
Мочевина, мкмоль/л	5.9±1.5	4.8±1.9	4.3±2.0	>0,05
Белок мочи, г/л	0.06±0.04	0.05±0.05	0.06±0.07	>0,05
Уд. плотность мочи, г/л	1019.9±11.1	1020.1±9.8	1019.4±12.3	>0,05
Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение. * - p по группам I и II, ** - p по группам I и III, *** - p по группам II и III. Если указано >0,05, то значение p не достоверно для всех групп.				

Согласно лабораторному обследованию, у большинства пациентов отмечается повышенный уровень глюкозы в крови (более 5,5 ммоль/л). Показатели липидного профиля превышали рекомендуемые целевые уровни для данных групп пациентов. Средние значения креатинина по группам - 78.4 - 81.2 мкмоль/л. При расчете скорости клубочковой фильтрации средний показатель соответствовал нормальным или незначительно сниженным значениям во всех исследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем 40 пациентам вмешательство выполнялось трансфemorальным доступом, через общую бедренную артерию. При этом только у двух пациентов, с ожирением, через 12 часов после операции была обнаружена гематома в области пункции, не повлиявшая на уровень гемоглобина. При контрольном УЗИ брюшной полости гематомы располагались подкожно, забрюшинное пространство без признаков наличия жидкости, данных за ложную аневризму не получено. У двух пациентов (3.8%) во время радиочастотного воздействия и еще у одного (1.9%) во время заведения интродюссер-шаттла развилась вагусная реакция по типу брадикардии и гипотонии, купированная в ходе операции внутривенным введением дексаметазона, атропина и физиологического раствора в объеме 400мл. Иных осложнений в зоне артериального доступа зафиксировано не было.

Также в исследовании не зафиксировано ни одного значимого интраоперационного осложнения в зоне денервации (эмболия, тромбоз, диссекция или перфорация). Для предотвращения тромбообразования пациентам внутривенно или внутриаrтериально вводился раствор гепарина из расчета 75 МЕ/кг под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или времени свертывания крови (ВСК).

Технический успех операции (выполнение всех запланированных этапов процедуры) был достигнут у всех 40 пациентов. В обеих группах с оперативным лечением АГ был осуществлен, рекомендуемый производителем устройств, необходимый минимум радиочастотных аппликаций в обеих почечных артериях. Так в группе I, где радиочастотному воздействию подвергался только проксимальный сегмент почечной артерии (до первой бифуркации) у 21 пациента в среднем было выполнено 4 ± 3 точек аблаций справа, 5 ± 2 слева. Средняя продолжительность операции от анестезии до наложения давящей повязки на бедренную артерию составила 62 ± 12 минут. Средний объем контрастного вещества, использованного во время процедуры, составил 200 ± 50 мл. В группе II радиочастотному воздействию подвергались проксимальный сегмент почечной артерии, ветви второго и третьего порядка, а также и в верхне- и нижнеполусные артерии диаметром более 3 мм. Всем 19 пациентам в среднем было выполнено 19 ± 7 точек аблаций справа, 18 ± 5 слева. Средняя продолжительность операции от анестезии до наложения давящей повязки на бедренную артерию составила 69 ± 19 минут. Средний объем контрастного вещества, использованного во

время процедуры, составил 150 ± 50 мл.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет создавать прижизненные внутрисосудистые изображения высокого разрешения, поэтому в нашем исследовании для визуализации комплекса интима-медия была выбрана именно эта технология. Томография была проведена 16 пациентам из двух групп (в 40% случаев) для дополнительной оценки профиля безопасности до и сразу после операции. Сразу после денервации были определены пристеночные тромбообразования размером до 200 нм в точках непосредственной абляции у двух пациентов первой из групп. Учитывая, крайне малый объём и локализацию тромботических масс никакой дополнительной антикоагулянтной и/или антитромботической терапии этим пациентам не назначалось. В плановом порядке было выполнено УЗИ брюшной полости на 1 и 3 дни после операции, без какой-либо отрицательной динамики.

Отдаленные результаты ДПА

К сожалению, в мировой литературе не описан ни один достоверный, высокочувствительный, быстрый и применимый в общей практике метод контроля непосредственного послеоперационного успеха процедуры. Поэтому в нашем исследовании, мы оценивали схожие отсроченные результаты вмешательства, что и в современных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных ДПА, а именно, показатели офисного и амбулаторного измерения АД. Помимо этого, использован критерий достижения целевого уровня АД по данным среднесуточного СМАД.

По прошествии 12 месяцев от момента включения в исследование всем пациентам производилась оценка офисного и суточного амбулаторного АД. Согласно полученным данным, в группе I у 13 (62%) пациентов диагностировалась 2 степень АГ, у 7 (33,3%) – 1 степень. В группе II отмечена лучшая тенденция к гипотензивному эффекту: у 5 (26,3%) – 2 степень и у 9 (47,4%) пациентов диагностирована 1 степень АГ. Несмотря на прием стандартизированной трехкомпонентной антигипертензивной терапии, через год исследования только одному пациенту (4,7%) из группы I и пяти пациентам (26,3%) из группы II удалось достичь целевых цифр АД. Как и ожидалось, в контрольной группе медикаментозного лечения, изменения значений офисного и СМАД ни один пациент не достиг уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. Далее всем пациентам, не достигшим целевых цифр АД, была выполнена коррекция до четырехкомпонентной стандартизированной гипотензивной терапии путем добавления в лист назначений спиронолактона.

Следующая контрольная оценка офисного и суточного амбулаторного АД производилась еще через год. В группе I у 6 пациентов (28,6%) диагностировалась 2 степень АГ, у 8 (38,1%) – 1 степень. В группе II, так же, как и за первый год наблюдения, отмечена лучшая тенденция к гипотензивному эффекту: у 2 пациентов (10,6%) – 2 степень АГ и у 7

пациентов (36,8%) диагностирована 1 степень АГ. Целевого уровня артериального давления достигли 7 пациентов (33,3%) из группы I, 10 пациентов (52,6%) из группы II и трое (16,7%) из третьей контрольной группы. Эффективность достижения целевого уровня АД за два года наблюдения наглядно показана на рисунке №1.

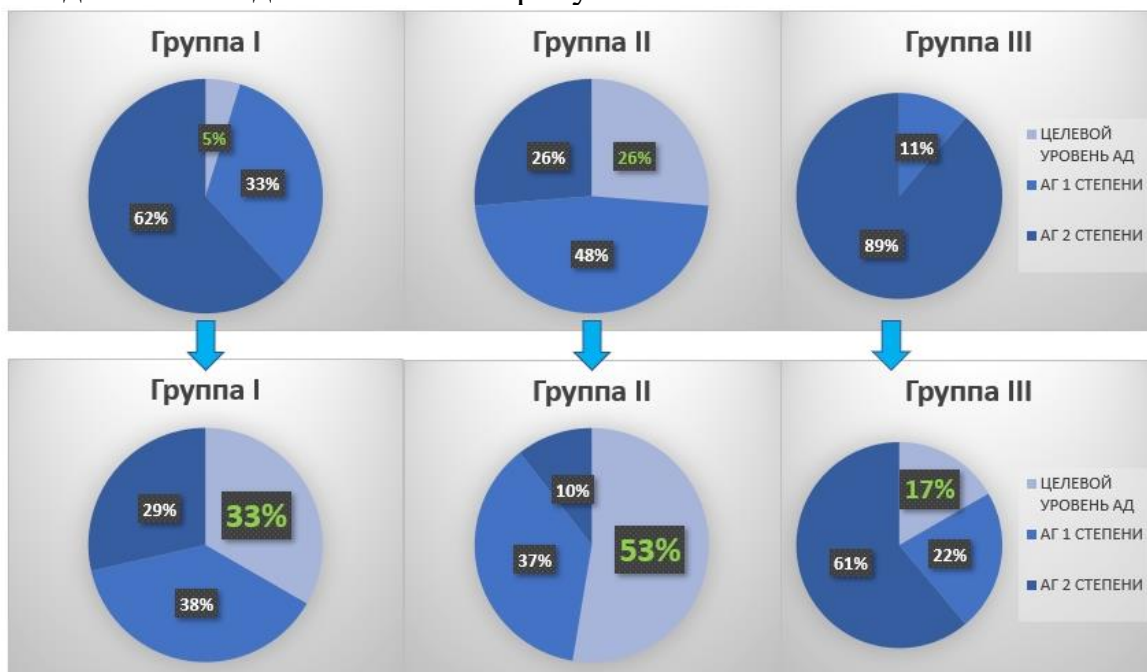


Рисунок №1: Сравнительный анализ достижения целевого уровня артериального давления за 12 (верхние диаграммы) и 24 месяцев (нижние диаграммы) наблюдения.

Таким образом, можно отметить различную динамику по достижению гипотензивного эффекта, в зависимости от применяемых методик ДПА. Данные контрольной группы демонстрируют меньшую эффективность в достижении целевого уровня артериального давления по сравнению с группами I и II за оба года наблюдения. Комбинация медикаментозного и оперативного лечения представляется наиболее эффективным вариантом для пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Динамика изменения средних показателей офисного артериального давления.

Анализ офисного измерения АД в группе I показал, что спустя год после выполнения денервации почечных артерий в среднем снижение САД составило -9,3 мм рт. ст., а ДАД снизилось на -6,1 мм рт. ст., $p > 0.05$ для обоих значений. При повторном измерении АД через 2 года исследования было зарегистрировано достоверно значимое снижение САД на -12,8 мм рт.ст., $p < 0.05$, а вот колебания ДАД остались недостоверными и в среднем снизились на -8,9 мм рт. ст. В группе II зафиксирован статистически достоверный уровень снижения офисного САД относительно исходных цифр АД за оба года наблюдения. В первые 12 месяцев в среднем АД «опустилось» на -14,6 мм рт. ст. для САД, $p < 0.05$, и на -6,3 мм рт. ст. для ДАД, $p > 0.05$. Еще через год выявлено снижение офисного САД до -18,9 мм рт. ст., и ДАД до -11,4 мм рт.ст., $p < 0.05$ для обоих значений. За два года наблюдения в контрольной

группе консервативного лечения изменения не достигли статистически достоверного уровня (в первый год $-1,2/-0,7$ мм рт. ст., во второй год $-6,7/-5,1$ мм рт. ст., $p > 0,05$ для всех значений (рисунок №2)).

Динамика изменения средних показателей артериального давления по данным СМАД.

За 12 месяцев после ДПА в первой группе зафиксированы статистически недостоверные изменения средних показателей суточного амбулаторного АД: $-3,4$ мм рт. ст. и $-2,1$ мм рт. ст., для САД и ДАД соответственно, $p > 0,05$ для обоих значений. Ко второму году сочетание выполненной проксимальной денервации и четырехкомпонентной терапии снизили САД на $-6,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$, а ДАД на $-2,7$ мм рт. ст., $p > 0,05$. 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 изменилось на $-5,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$, а ДАД на $-3,8$ мм рт. ст., $p > 0,05$. А максимальное снижение АД отмечено через 2 года наблюдения – САД на $-9,2$ мм рт. ст. и ДАД $-4,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$ для обоих значений. Также во второй группе отмечалось достоверное снижение среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД за все время наблюдения. В группе III за первый год наблюдения изменения были незначительными: $-1,2/0,5$ 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 значения $< 0,05$ (рисунок №3).

Таким образом, при суточном измерении АД, во второй группе отмечено статистически достоверное снижение средних показателей систолического и диастолического давления. Максимальное число пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) через два года наблюдения, также было зафиксировано в группе II. Накопительный гипотензивный эффект от денервации почечных артерий последовательно проявлялся в обеих группах, подвергшихся эндоваскулярному лечению, в то время как в контрольной группе снижение артериального давления определялось только при добавлении четвертого компонента АГТ.

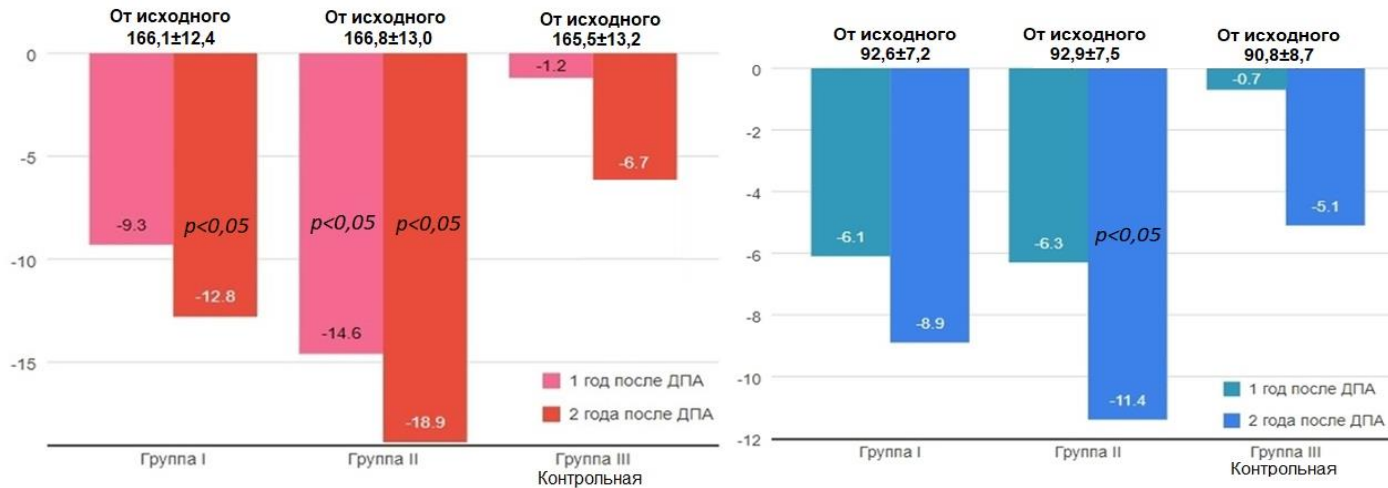


Рисунок №2: Динамика изменения показателей среднего **офисного** артериального давления за два года наблюдения. (Графики слева отражают изменения САД, а справа – ДАД)

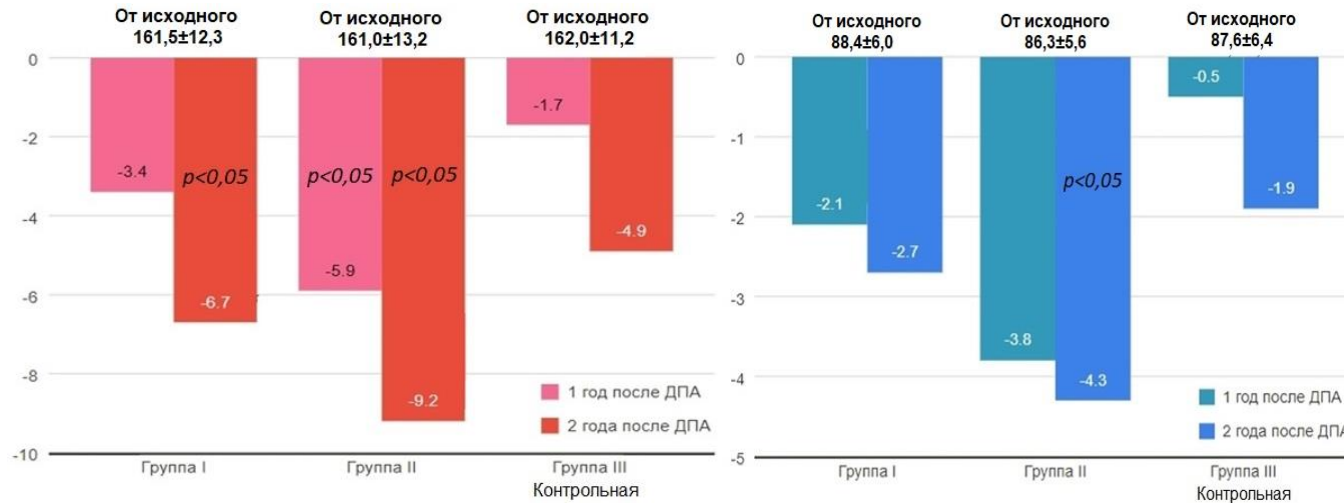


Рисунок №3: Динамика снижения средних показателей АД по данным **среднесуточного СМАД** за два года наблюдения. (столбцы без обозначений - $p > 0,05$ – нет достоверных различий; $p < 0,05$ – есть достоверные различия).

Отдаленная оценка состояния стенки почечной артерии

Десяти пациентам из 16 была проведена повторная ОКТ почечных артерий через два года после оперативного вмешательства. В таблице №3 представлена динамическая оценка среднего диаметра, процента стенозирования и подсчет поздней потери просвета почечной артерии, подвергшейся абляции.

Таблица №3:

Данные долгосрочных результатов ОКТ пациентов I и II групп.

Группы		Число пациентов	Исходный средний диаметр просвета (мм)	Поздняя потеря просвета (мм)	Диаметр стеноза (%)
ГРУППА I	Ствол ПА	3	6.26 ± 0.33	0.37 ± 0.22	5.91 ± 2.21
	Ветви второго порядка				
ГРУППА II	Ствол ПА	7	5.94 ± 0.27	0.18 ± 0.11	3.03 ± 1.52
	Ветви второго порядка				
Примечание: данные представлены как медиана ± стандартное отклонение.					

Согласно полученным данным, радиочастотная денервация у пациентов с увеличенным количеством абляций в основных и сегментарных ветвях почечной артерии не сопровождалась образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек, т. е. оказалась безопасной за весь период наблюдения. Однако принимая во внимание малую численность пациентов в группах ДПА, положительная оценка профиля безопасности требует осторожности в интерпретации.

Лабораторные показатели функционального состояния почек через 1 и 12 месяцев после ДПА

Согласно РКИ, посвященным денервации почечных артерий, процедура сопряжена с малым риском повреждения паренхимы почек. Однако для определения профиля безопасности нашего исследования была проведена лабораторная оценка функциональной активности почек (таблица № 4).

Статистически достоверное повышение креатинина и снижение уровня СКФ выявлено только у пациентов группы II через 1 месяц после ДПА, без каких-либо отрицательных клинических проявлений. К концу первого года наблюдений у всех пациентов эти показатели вернулись к изначальному уровню. Во время остальных визитов статистически значимых изменений в группах не регистрировалось.

Таблица № 4:

Динамическая оценка функционального состояния почек.

Показатель	Исходно			1 месяц после ДПА			1 год после ДПА		
	Группа I	Группа II	Группа III контрольная	Группа I	Группа II	Группа III контрольная	Группа I	Группа II	Группа III контрольная
Креатинин, мкмоль/л	81.2±19,2*	83.0±20.9*	78.4±25.1*	83.1±22,6*	98,6±27.3**	85,1±18.5*	82,3±21,2*	80,9±23,5*	82,6±26,7*
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	90.2±22.6*	87.7±18.3*	94.7±23.2*	87.7±21.7*	71.9±20.1**	86.2±19.8*	88.9±22.4*	90.4±22.7*	89.2±24.3*
Мочевина, мкмоль/л	5.9±1.5*	4.8±1.9*	4.3±2.0 *	5.7±1.3*	7.4±2.4*	5.1±1.7*	5.4±1.8*	5.5±1.6*	5.0±2.1*
Белок мочи, г/л	0.06±0.04*	0.05±0.05*	0.06±0.07*	0.07±0.04*	0.13±0.06*	0.05±0.06 *	0.05±0.03*	0.06±0.04*	0.05±0.07*
<p>Данные представлены как медиана ± стандартное отклонение. СКФ (MDRD) - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Modificationofdietinrenaldiseseastudy *p >0,05 – нет достоверных различий, **p <0,05 – есть достоверные различия</p>									

Временное изменение уровня креатинина и СКФ у пациентов второй группы, вероятно, связано с более агрессивной тактикой проведения ДПА, а именно увеличенным числом точек абляций и их локализацией. Согласно полученным данным, ДПА не влияет на развитие или усугубление долгосрочной почечной недостаточности.

Оценка соотношения количества пациентов, ответивших на оперативную коррекцию АД в группах с ДПА

В нашем исследовании был проведен анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных параметров, связанных с патогенезом РАГ, между субгруппами «ответчиков» или иначе респондеров и пациентами, не ответившими на оперативную коррекцию артериальной гипертензии (таблица № 5).

Добавление четвертого компонента медикаментозной терапии пациентам, не достигшим целевого уровня АД спустя 12 месяцев после проведения ДПА, не позволяет с уверенностью утверждать, что гипотензивный эффект связан исключительно с оперативным вмешательством. Поэтому оценка субгрупп выполнялась только в течение первого года наблюдения, т. к. согласно дизайну исследования, именно в этот временной промежуток все пациенты находились на стандартизованной трехкомпонентной антигипертензивной терапии.

Таблица № 5:

Оценка клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с различным гипотензивным ответом на радиочастотную денервацию почечных артерий

Параметр	Группа I		Группа II	
	«Ответчики» N=10	«Неответчики» N=11	«Ответчики» N=13	«Неответчики» N=6
Клинико-анамнестические параметры				
Пол, мужчины, %	5 (50%)	5 (45,5%)	9 (69,2%)	3 (50%)
Возраст, лет	47.4 [32;61]	67 [58;79]	53 [41;69]	70,5 [49;80]
Пациенты старше 65 лет, %	0	9 (81,8%)	5 (38,5%)	5 (83,3%)
Длительность артериальной гипертензии, лет	8.2 [1;29]	16,5 [6;31]	9.1 [3;20]	13.7 [8;22]
Длительность артериальной гипертензии > 15 лет, %	2 (20%)	5 (45,5%)	4 (30,8%)	3 (50%)
Сахарный диабет II типа, %	3 (30%)	5 (45,5%)	4 (30,8%)	3 (50%)
Курение, %	5 (50%)	6 (54,5%)	5 (38,5%)	1 (16,7%)
Частота сердечных	69 [61;82]	70 [63;85]	70 [65;84]	72 [67;86]

сокращений				
Индекс массы тела, кг/м ²	31.2 [24;42]	30.7 [26;40]	32 [25;41]	28 [24;30]
Отягощенная наследственность, %	8 (80%)	6 (54,5%)	8 (61,5%)	5 (83,3%)
Лабораторные параметры				
Креатинин, мкг/мл	78.2 [66;92]	83.3 [69;105]	87.3 [62;158]	92.1 [63;141]
*Скорость клубочковой фильтрации (MDRD), мл/мин/1,73м ²	87.6 [70;105]	84 [73; 113]	87.8 [66;105]	93.6 [67.6; 106]
Отличия в тактике выполнения денервации почечных артерий				
Количество точек абляции	9 [8; 10]	7.7 [7; 9]	46 [26; 48]	22 [20; 31]
Абляция в добавочных почечных артериях, %	-	-	6 (46,1%)	2 (33,3)
Абляция по квадрантам, %	5 (50%)	2 (18,1%)	13 (100%)	6 (100%)
Пролонгированная абляция, %	-	-	13 (100%)	6 (100%)
**Болевой синдром во время денервации почечных артерий	6	7	7	6
<p>Примечание: результаты представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей или числа n и процентного отношения.</p> <p>СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле *ModificationofDietinRenalDiseaseStudy, **10-ти бальная числовая шкала боли (NumericPainScale) (McCaffery M., BeebeA., 1993)</p>				

Согласно таблице, за первые двенадцать месяцев исследования выявлено, что суммарно в обеих группах, 17 пациентов не продемонстрировали минимального положительного ответа (снижение АД более чем на 5 мм рт. ст. по данным СМАД) на процедуру ДПА. Так, в первой группе количество не отвечающих на операцию пациентов (n=11) превысило число «ответчиков» (n=10), а в группе II из 19 человек у шестерых не выявлено гипотензивного эффекта после почечной денервации. Статистически достоверной разницы между сравниваемыми субгруппами обнаружено не было, однако при оценке данных выявлена тенденция, что среди «неответчиков» в подавляющем большинстве случаев находились пациенты пожилого возраста с длительным анамнезом артериальной гипертензии. Также в группе II, у пациентов с хорошим гипотензивным ответом, наблюдается вдвое больше количество точек абляции чем у

«неответчиков».

В дальнейшем, в общей субгруппе «неответчиков», изучалась корреляция данных показателей с результатами вмешательства, после чего, наиболее влияющие друг на друга факторы, были включены в логистическую регрессию, с целью выявления наиболее значимых из них, для оценки отрицательного вклада в непосредственные результаты процедуры ДПА. В логистическую регрессию были введены различные параметры: возраст, пол, ИМТ, креатинин, СКФ, частота сердечных сокращений и т.д. (таблица №6).

Таблица №13

Метод логистической регрессии для многофакторной оценки влияния на количество не отвечающих пациентов на процедуру денервации.

Примечание: для логистической регрессии ОШ 6,151406974, $\chi^2(5) = 42,246$, $p = 0,000001$						
Фактор	Коэффициент (b)	Стандартная ошибка	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Пожилой возраст	0,220	0,1206869	3,337756	0,0365	1,246687	-0,024776 - 0,4657547
Длительность артериальной гипертензии	0,315	0,2293731	1,880847	0,0479	1,369672	-0,151570 - 0,7807137
Курение	-23,191	4441,021	2,73E-05	0,9959	8,48E-11	-9048,43 - 9002,051
Количество точек абляции	0,163	0,112774	2,090485	0,0157	0,849545	-0,39224 - 0,06613
Болевой синдром	-0,157	0,870885	0,032361	0,8584	0,85499	-1,93285 - 1,619515
Сахарный диабет II типа	0,916	2,144567	1,849394	0,0418	0,054126	-7,29032 - 1,457425

Согласно проведенного анализа, сахарный диабет II типа ($\chi^2 - 1,849394$, $p = 0,0418$), длительность АГ >15 лет ($\chi^2 - 1,880847$, $p = 0,0418$) и возраст ≥ 65 ($\chi^2 - 3,337756$, $p = 0,0365$) привнесли наибольший отрицательный вклад в эффективность проведенной радиочастотной ДПА. Важным условием для повышения эффективности процедуры явилось повышенное количество точек абляции (суммарно ≥ 27 для двух почек) как в основном стволе, включая артерии второго и третьего порядка, так и в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм ($\chi^2 - 2,090485$, $p = 0,0157$). Такие факторы как вариабельность ЧСС, длительный стаж курения, болевой синдром во время процедуры ДПА, повышенный индекс массы тела и перенесенные ПИКС или ТИА (инсульт) не оказали влияния на количество респондеров. Так же, как и тип инструмента, которым выполнялась ДПА. Однако необходимо отметить, что в связи с малой выборкой пациентов следует с осторожностью относиться к интерпретации полученных результатов.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ эффективности процедуры радиочастотной ДПА на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии (АГТ) за двухлетний период наблюдения показал, что наибольшее количество пациентов (52,6%), достигших целевого уровня АД выявлено в группе II, где точки абляции наносились в области основного ствола, артериях второго и третьего порядка, а также в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм, по сравнению с группой I, где количество таких пациентов составило 33,3%.

2. Анализ снижения офисного и суточного амбулаторного АД за два года наблюдения, показал, что наилучшие результаты были выявлены во второй группе. Достигнуто достоверное снижение офисного САД в среднем до -18,9 мм рт. ст., а ДАД до -11,4 мм рт.ст., $p < 0.05$ для обоих значений. По данным СМАД получено снижение давления до -9,2 мм рт.ст. и -4,3 мм рт.ст., $p < 0,05$ для САД и ДАД соответственно. В группе I зарегистрировано снижение офисного САД в среднем до -12,8 мм рт.ст., $p < 0.05$, а вот колебания ДАД остались недостоверными (-8,9 мм рт. ст., $p > 0.05$). Показатели СМАД снизились на -6,7 мм рт.ст. для САД, $p < 0,05$ и ДАД на -2,7 мм рт.ст, $p > 0,05$.

3. Безопасность различных методик ДПА в изучаемых группах была сопоставимой и не приводила к ухудшению функции почек и неблагоприятным изменениям в почечных артериях. Согласно данным оптической когерентной томографии, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде увеличение числа абляций в основных и сегментарных и добавочных ветвях почечной артерии не сопровождалось образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек.

4. Возможными предикторами низкой эффективности процедуры ДПА являются: малое количество абляционных точек (менее 27 для двух почек); денервация только основного ствола почечной артерии (без воздействия на сегментарные и добавочные ветви >3 мм); возраст пациентов более 65 лет; длительность АГ более 15 лет и/или наличие у пациента сахарного диабета II типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ДПА не является полной альтернативой медикаментозной терапии для пациентов с РАГ, однако комбинированное лечение позволяет добиться большего снижения АД, в сравнении с только лекарственной терапией.

2. Рекомендуется проведение оценки эффективности ДПА с помощью измерения клинического и суточного амбулаторного АД (СМАД).

3. Рекомендована долгосрочная оценка эффективности операции ДПА, в связи с последовательным усилением гипотензивного эффекта с течением времени.

4. Увеличение числа точек абляций в основных и сегментарных и добавочных ветвях почечной артерии не сопровождается образованием гемодинамически значимого стенозирования или иными критическими

повреждениями артериальной стенки или паренхимы почек.

5. Для создания оптимальных условий визуализации оптической когерентной томографии рекомендуется разбавление контрастного вещества физиологическим раствором в пропорции 50/50 и введение жидкости с помощью шприц инжектора с настройками: скорость 7, объем 25мм.

6. Сильный поток крови в почечных артериях часто не позволяет полностью заместить его контрастным веществом, из-за чего образуется большое количество артефактов на сериях ОКТ, поэтому можно завести дополнительный коронарный проводник в дистальный сегмент почечной артерии для усиления поддержки направляющего катетера. В таком случае не происходит смещения кончика катетера из устья почечной артерии в нисходящий отдел аорты при подаче струи контрастного вещества через шприц инжектор.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ в рецензируемых научных изданиях:

1. *Чепурной, А.Г.* Симпатическая денервация почечных артерий: патофизиологические особенности совершенствования методики / А.Г. Чепурной, З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин // Вестник национального медико – хирургического центра им Н.И. Пирогова. – 2020. – т.15. - №3. - часть 2. – С. 114-118.
2. *Чепурной, А.Г.* Второй шанс для денервации почечных артерий / А.Г. Чепурной, З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин // Ангиология и сердечно – сосудистая хирургия. – 2021. – т. 27. - № 2. – С. 32-39.
3. *Чепурной, А.Г.* Отдаленные результаты применения различных методик радиочастотной симпатической денервации почечных артерий/ А.Г. Чепурной, З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин //Диагностическая и интервенционная радиология. – 2021. – т. 15. - № 2. – С. 35-43.
4. *Чепурной, А.Г.* Влияние различных методик выполнения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий на эффективность процедуры / А.Г. Чепурной, З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин // Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия. – 2021. – т. 14. - № 5. – С. 428-433.
5. *Chepurnoy, A.G.* Analysis of the efficacy of sympathetic renal denervation in patients with refractory arterial hypertension / Z.Kh. Shugushev, D.A. Maximkin, A.G. Chepurnoy, A.S. Rumina // Eurointerventional (Abstracts EuroPCR 2018). – Euro18A-OP086. – P. 86
6. *Chepurnoy, A.G.* Sympathetic renal denervation in patients with refractory arterial hypertension: 2-years follow-up / A.G. Chepurnoy, Z.Kh. Shugushev, D.A. Maximkin // European Journal of Heart Failure. – 2019. – vol. 21 (Suppl. S1). - P. 562.
7. *Chepurnoy, A.G.* Renal sympathetic denervation in patients with refractory arterial hypertension: two-years follow-up / A.G. Chepurnoy, Z.Kh.

- Shugushev, D.A. Maximkin, O.O. Safonova // *AsiaIntervention*. – 2019. – vol.5. - №2. – P. 158.
8. *Chepurnoy, A.G.* Sympathetic Renal Denervation in Patients with Refractory Arterial Hypertension: 2-years Follow-up / A.G. Chepurnoy, Z.Kh. Shugushev, D.A. Maximkin, O.O. Safonova, A.G. Faibushevich, A.V. Mambetov // *Journal of American College of Cardiology (JACC)*. – 2019. – Vol. 74. - (13 Supplement). - P. B594.
 9. *Chepurnoy, A.G.* Sympathetic renal denervation in patients with refractory arterial hypertension: 2-years follow-up / A.G. Chepurnoy, Z.Kh. Shugushev, D.A. Maximkin, O.O. Safonova, A.G. Faibushevich // *European Heart Journal*. – 2019. – vol. 40 (Suppl_1).
 10. *Chepurnoy, A.G.* Renal sympathetic denervation in patients with resistant arterial hypertension: technical approach and follow-up / A.G. Chepurnoy, Z.Kh. Shugushev, D.A. Maximkin, O.O. Safonova, A.G. Faibushevich // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – vol. 22 (Suppl. S1). P. 393.
 11. *Chepurnoy, A.G.* 24-month results and technical approach of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension / A.G. Chepurnoy, Z.Kh. Shugushev, D.A. Maximkin // *European Heart Journal*. - 2021. - Volume 42 (Supplement_1). – P.2370.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АГТ – антигипертензивная терапия
 АД – артериальное давление
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДПА – денервация почечных артерий
 ОКТ – оптическая когерентная томография
 РААС – ренин - ангиотензин - альдостероновая система
 РАГ – резистентная артериальная гипертензия
 САД – систолическое артериальное давление
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления