на правах рукописи

ФРОЛОВА Елена Владимировна

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.26 –сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования “Самарский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор Вачёв Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

Аракелян Валерий Сергеевич доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения хирургии артериальной патологии (119049, г. Москва, Ленинский проспект,8)

Зотиков Андрей Евгеньевич член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии (117997, г. Москва, ул.Б. Серпуховская, 27)

Шиповский Владимир Николаевич доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Российский научный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии педиатрического факультета, профессор (117997, г. Москва, Островитянова,1).

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение “ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва (121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул, 15А, стр.5.)

Защита диссертации состоится “___”_____20____ г.в _____.____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.027.01 при федеральном государственном бюджетном научном учреждении “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского” (119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001 ,г. Самара, ул.Арцыбушевская, 171) и на сайте (www.med.ru) федерального государственного бюджетного научного учреждения “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”

Автореферат разослан “____”_____20____г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук **Никода Владимир Владимирович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Под резистентной артериальной гипертензией (АГ) понимают такое состояние, когда артериальное давление (АД) превышает целевой уровень при приёме 3-х и более антигипертензивных препаратов, один из которых должен быть диуретиком, либо целевот АД достигают, но при назначении 4-х и более препаратов (NSC,2010). Больные с резистентной АГ имеют высокий риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболевании . Риск развития острого коронарного синдрома у них составляет 13%, ХСН - 26,9%, стенокардии напряжения -7%, ишемический мозговой инсульт развивается у 6,8% больных (ONTARGET investigators,2008; SHEP Cooperative Research Group,2010; Чазова И.Е., 2011; Левин О.С., 2015). В структуре всех гипертонических состояний доля резистентной АГ достигает 13 - 27% (HIPERFRE, 2008; РЕГАТА, 2010).

Среди больных с истинной резистентной АГ ведущее место приходится на симптоматическую АГ (HIPERFRE, 2008; РЕГАТА, 2010; Шляхто Е.В., 2012). Ещё в работах середины XX века было показано, что своевременное устранение вторичных причин АГ может привести к полному излечению больного (Ратнер Г.Л., Чернышев В.Н., 1977; Покровский А.В., 1979; Крылов В.П., 1983). Однако, в публикациях последних лет всё чаще приводят данные о том, что 1 причина резистентности к терапии встречается не более чем у 25%, а почти 70% имеют две и более причин резистентности (Leshem S, 2013). Именно у данной категории больных отсутствуют какие-либо рекомендации по хирургической тактике.

Все авторы, изучавшие данный вопрос, отмечали, что сочетание стеноза почечных артерий и гормонально-активной опухоли надпочечника повышает вероятность диагностических ошибок каждого из этих состояний (Alvestrand A. et al б 1997; Glodny B., 2007; Sunil K. Kota,2012). Нераспознанная феохромоцитома может стать причиной фатальных осложнений во время хирургического вмешательства по поводу стеноза почечных артерий (СПА). В работе Alvestrand A. et al (1977) было показано, что среди больных после реваскуляризации почек, у которых до операции была “пропущена” феохромоцитома, у 55% развились, так называемые “большие” сердечные осложнения на высоте послеоперационного гипертонического криза. При этом, у 22% это закончилось летальным исходом. Если же у больного с опухолью надпочечника “пропущен” СПА до операции, то по данным таких авторов, как Manelli M, (1999) это никак не влияло на интра- и послеоперацион-

ную летальность и осложнения. В противоположность этому Sunil K. Kota et al (2012) приводят данные о том, что у больных со стенозом почечных артерий после удаления феохромоцитомы и резкого снижения АД после операции развивался тромбоз почечной артерии и, как результат, прогрессирующее ухудшение функции почки. В таких ситуациях коррекция стеноза почечных артерий была крайне рискованна, поэтому у 75% исходом была нефрэктомия . Таким образом, следует признать, что при данном сочетании патологий тактика лечения ещё не определена, а неправильно выбранная последовательность лечения может обернуться развитием серьёзных сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Остаётся неопределённым и подход к лечению сочетанных атеросклеротических поражений брахиоцефальных и почечных артерий (Бахритдинов Ф.Ш., 2008; Иванов В.А., Шамес А.Б., 2009; Rothwell P et al,2001; Sazafidis A., Stavridis K.,2015). Вопрос о необходимости разработки шкалы для прогнозирования ОПН у хирургических больных обсуждается с середины 2000-х годов, однако оптимальные шкалы так и не были определены.

При сочетании стеноза сонных артерий с патологией надпочечников всегда имеется дилемма – что безопаснее выполнить в первую очередь. Неправильно выбранная последовательность может привести как к развитию внутримозгового кровоизлияния, так и к развитию ишемического инсульта. Поэтому поиск критериев, на основании которых можно было бы определить безопасную последовательность оперативных вмешательств у больных с резистентной АГ и сочетанием нескольких патологических состояний, остаётся важной проблемой.

Сегодня практически не существует тестов, позволяющих прогнозировать клинический эффект от планируемой операции, не определены критерии выбора операции у больных с эссенциальной резистентной АГ.

Таким образом, следует констатировать, что на современном этапе развития медицины такие вопросы лечения больных с резистентной АГ, как алгоритмы диагностики при сочетании нескольких причин развития АГ, определение последовательности и особенностей техники выполнения хирургических операций при обнаружении нескольких причин АГ, а также вопросы прогнозирования клинического эффекта от каждой из операций ещё не решены и остаются важной проблемой медицины.

Цель исследования. Выработать стратегию хирургического лечения больных с резистентной АГ посредством определения оптимального объёма и последовательности выполнения операций.

Задачи исследования.

1. Оптимизировать алгоритм обследования пациента с резистентной артериальной гипертензией.
2. Выявить прогностические факторы эффективности планируемого хирургического лечения больных с симптоматической резистентной артериальной гипертензией при стенозах почечных артерий, патологии надпочечников, значимом стенозе каротидной бифуркации.
3. Обосновать последовательность и объём хирургических вмешательств у больных с симптоматической резистентной артериальной гипертензией при сочетании у них патологии почечных артерий и надпочечников.
4. Выработать последовательность и объём хирургических вмешательств у больных с симптоматической резистентной артериальной гипертензией при сочетании у них значимого стеноза каротидной бифуркации и патологии надпочечников.
5. Определить объём и последовательность хирургических вмешательств у больных с симптоматической резистентной артериальной гипертензией при значимом поражении брахиоцефальных сосудов, почечных артерий и патологии надпочечников.
6. Определить необходимость хирургического лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией при отсутствии у них объективных причин вторичной артериальной гипертензии.
7. Обосновать разработанную стратегию диагностики и хирургического лечения больных с резистентной артериальной гипертензией.

Научная новизна

Впервые разработана программа ЭВМ для оценки рисков оперативного лечения при сосудистой патологии и определения последовательности хирургических вмешательств у больных с симптоматической АГ при сочетании у них патологии почечных артерий и надпочечников (свидетельство о гос.регистрации программы для ЭВМ №2016611554 от 04.02.16).

Впервые разработан способ определения последовательности хирургических вмешательств у больных с симптоматической АГ при сочетании у них гемодина-

мически значимого стеноза каротидной бифуркации и патологии надпочечников (патент на изобретение № 2689883 от 29.05.2019).

Впервые разработано устройство, применяемое при стентировании почечных артерий у больных с АГ с целью снижения риска развития периоперационных дистальных эмболий (патент на полезную модель № 168007 от 16.01.2017).

Впервые в клинической практике определены прогностические факторы эффективности стентирования почечных артерий при их значимом стенозе у больных с резистентной АГ (патент на изобретение №2651895 от 24.04.18).

Выработана общая стратегия хирургического лечения больных с множественными причинами развития резистентной АГ.

Практическая значимость работы

Посредством использования предложенного алгоритма обследования пациентов с РАГ стало возможно определять причину развития некорригируемого гипертонического состояния и осуществлять отбор больных на хирургическое вмешательство. Используя разработанную программу ЭВМ для оценки рисков оперативного лечения при сосудистой патологии у больных с симптоматической АГ, стало возможным определить безопасную стратегию хирургических вмешательств у больных с сочетанной патологией почечных артерий, надпочечников и стенозами каротидной бифуркации. Использование разработанного защитного устройства при стентировании почечных артерий приведет к уменьшению частоты эмболических осложнений и прогрессирования почечной дисфункции. Результатами исследования доказано, что применение выработанной стратегии оперативного лечения у больных с симптоматической АГ при сочетании у них гемодинамически значимого стеноза каротидной бифуркации и опухоли надпочечников приводит к снижению частоты церебральных осложнений. Разработанные критерии отбора больных с истинной резистентной АГ и отсутствием объективных причин вторичной АГ на хирургическое лечение приводят к улучшению клинического состояния пациентов, у которых другие методы лечения оказались не эффективны.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обоснованность выработанной общей диагностической и лечебной стратегии у больных с резистентной артериальной гипертензией.
2. Прогнозирование клинического эффекта от операций у больных с симптоматической резистентной артериальной гипертензией.

3. Выбор оптимальной последовательности операций у больных с сочетанием установленных 2-х и более причин резистентности артериальной гипертензии.

Реализация результатов работы

Разработанные в исследовании способы диагностики и лечения пациентов с резистентной АГ внедрены в работу отделений Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава: пропедевтической терапии, нефрологии, факультетской терапии, отделений сердечно-сосудистой хирургии и эндокринной хирургии клиники факультетской хирургии, в работу муниципальных амбулаторных учреждений города Самары и Самарской области (ММУ ГП №3 г. Самары, ММУ ГП №4 г. Тольятти). На федеральном уровне алгоритм отбора больных внедрен в работу отделений терапии и сосудистой хирургии ГКБ Ульяновской области. Полученные в работе данные используются при преподавании курса “Факультетская хирургия” для студентов 4-го и 6 курсов лечебного факультета.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется значительным объёмом клинических данных - 633 больных с резистентной АГ, которые находились на обследовании и хирургическом лечении за период 1997-2016 гг, длительностью наблюдения - у всех пациентов отслежены ближайшие и отдалённые послеоперационные результаты за период до 3-х и более. Для подтверждения достоверности выявленных закономерностей были использованы методики построения сложных математических моделей, проведена обработка данных с применением методов логистической регрессии и многофакторного анализа. Основные положения работы были доложены на 7, 20 ежегодных научных сессиях НЦССХ им. Бакулева РАМН (Москва, 2003, 2016), 15, 17, 19 Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва 2010, 2012, 2014,), конференции “Ишемическая болезнь сердца и головного мозга” (Санкт-Петербург - 2004), ежегодных Всероссийских конференциях общества ангиологов и сосудистых хирургов (2010, 2012, 2014, 2015, 2017, 2018), республиканской научной конференции «Актуальные вопросы хирургии хронической сосудисто-мозговой недостаточности» (Ташкент, Узбекистан (2013)), съезде кардиологов Республики Беларусь (Минск, 2016).

Апробация работы состоялась 23 мая 2019 года на совместном заседании кафедр общей хирургии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии, хирургиче-

ских болезней №2, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, факультетской педиатрии, травматологии и ортопедии, анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Самарского Государственного медицинского Университета.

Публикации результатов исследования

По результатам проведённого исследования опубликовано 49 работ, из них 15 работ в журналах, рекомендованных ВАК. Получено 3 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 234 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, в котором приведено 257 литературных источников (92 отечественных и 165 иностранных авторов). Диссертация иллюстрирована 73 рисунками и содержит 55 таблиц и 23 диаграммы.

Личное участие автора

Автор лично разработал и внедрил в клиническую практику алгоритмы обследования больных с резистентной АГ для определения показаний к хирургическому лечению, под руководством и при непосредственном участии автора были выполнены все оперативные вмешательства, проводилось динамическое наблюдение в отдаленном периоде. Статистическая обработка и анализ полученных результатов исследований выполнены автором лично.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика и методы исследования больных.

Работа основана на результатах лечения 633 плановых больных с резистентной АГ. Дизайн исследования – одноцентровое, ретроспективно-проспективное когортное клиническое контролируемое исследование. Все пациенты до госпитализации проходили амбулаторное лечение по поводу гипертонии и обязательный стационарный курс консервативной терапии. Лечение проводили не менее 6 месяцев. Контроль за лечением осуществляли на основании результатов ведения больным дневника АД и подтверждали данными суточного мониторирования АД (СМАД). В исследование были включены только те больные, у которых не было тенденции к снижению резистентности гипертензии.

Критериями включения в исследование были: 1) больные с резистентной АГ; 2) длительность существование резистентности к проводимой терапии 6 и более месяцев; 3) длительность наблюдения после операции 3 и более лет.

Средняя длительность заболевания до поступления в стационар составила 9,74 ± 5,18 лет. Мужчин было 352 (55,6%), женщин – 281 (44,4%). Средний возраст составил 48,3± 11,9. Все пациенты принимали не менее 3-х гипотензивных препаратов . На фоне проводимой терапии АГ 1 степени была у 13 (2%), АГ 2 – у 184 (29%), 436 (69%) больных имели АГ 3. 120 больных (19%) на фоне уже существующей у них АГ перенесли инфаркт миокарда, 157 (24,8%) – ОНМК в ВББ или каротидном бассейнах. У 56 (20%) острые сосудистые состояния развивались в первые 2 года существования АГ, у 132 (48%) - в период от 3 до 5 лет, у 89 (32%) - на 6-10 годах наличия у них резистентной АГ.

Хирургическое лечение было проведено 550 больным. В зависимости от подхода к хирургическому лечению больные были разделены на группы: сравнения и основную.

Группа сравнения (оценивали ретроспективно) – 81 больной - у которых подход к хирургическому лечению был недифференцированным. Они находились на лечении в клинике факультетской хирургии с 1997 по 2006 годы. Операцию считали показанной при сочетании резистентной АГ с выявленным образованием в надпочечнике. Гормональный статус исследовали без проведения подтверждающих функциональных тестов. Обследование на сочетание других возможных причин резистентной АГ проводили не в полном объёме. Основная группа (оценивали проспективно) - 469 больных – которых обследовали на все возможные причины резистентной АГ и использовали дифференцированный подход к виду и объёму хирургического лечения. Для этого использовали разработанный алгоритм диагностики и лечения (рис.1).

Структура разработанного алгоритма подразумевает 3-х этапный подход. На 1-ом этапе (“диагностический”) осуществляли комплексное обследование больного на наличие у него всех возможных “хирургических” причин АГ. Оценивали не столько морфологические (структурные) изменения, но, прежде всего, функциональные изменения, подтверждающие участие выявленной патологии в формировании резистентной АГ

Рис.1. **Разработанный алгоритм диагностики и лечения**

На 2-ом этапе (“стратегический”) определяли общее количество операций, которое необходимо выполнить больному. Это касалось больных, у которых было выявлено сочетание 2-х и более патологических состояний. На данном этапе детально оценивали причинно-следственные связи между выявленной патологией и возникновением резистентной АГ. Операцию считали показанной только при объективизации причинно-следственных связей. На 3-ем этапе (“хирургический”) у больных, которым было показано последовательное выполнение 2-х и более операций, определяли их безопасную последовательность.

Так, одна причина формирования резистентной АГ была выявлена у 251 (рис.№2), у 173 было сочетание 2-х и более патологий (рис.№3). У 45 – эссенциальная гипертензия носила злокачественный характер и на фоне лечения по данным СМАД сохранялись показатели АД выше 160 и 100 мм рт ст.

Рис.2. **Больные с монопатологией**

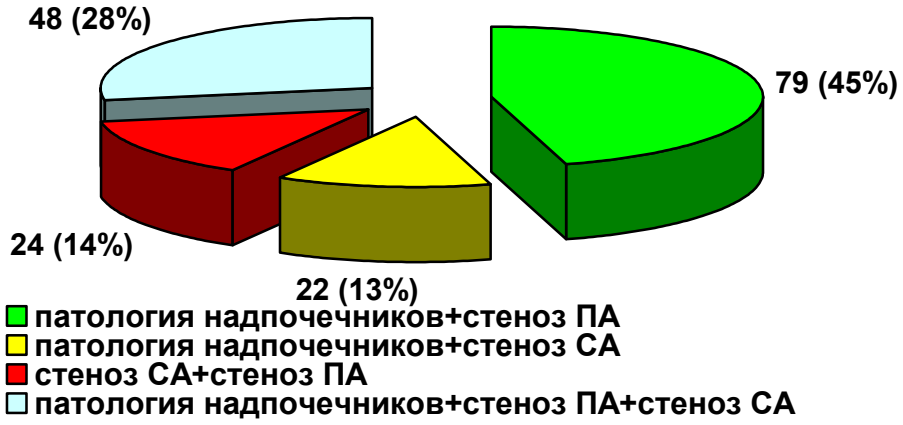


Рис.3**. Больные с сочетанной патологией**

Клиническая значимость патологии почечных артерий в формировании резистентной АГ определялась наличием совокупности факторов, подтверждающих формирование ишемической болезни почек (ИБП) из-за снижения почечной перфузии и изменений в функционировании ренин-ангиотензиновой системы. Признаками, подтверждающими снижение фильтрационной функции почек, являлось повышение уровня азотистых шлаков (мочевины и кретинина) в крови, снижение СКФ менее 80 мл\мин\1,73м^2, наличие микроальбуминурии. О снижении концентрационной функции почек свидетельствовало уменьшение плотности мочи менее 1010 при исследовании ОАМ и при проведении анализа мочи по Зимницкому, а также увеличение ночного диуреза. Гемодинамическими показателями, свидетельствующими о значимости стеноза почечной артерии в возникновении нарушений функции почек, были следующие факторы: со стороны стеноза почечной артерии - уменьшение по данным УЗИ размеров почки на 1 см и более, уменьшение толщи-

ны корково-мозгового слоя почки менее 17 мм; по данным ЦДК -асимметрия индексов резистивности (RI) в дугообразных артериях со снижением их со стороны поражения; по данным базальной сцинтиграфии 99-TC MAG - уменьшение объёма функционирующих нефронов со стороны стеноза на 10% и более в сравнении с контрлатеральной стороной. При одностороннем поражении доказательством реноваскулярного механизма АГ была положительная проба с каптоприлом. При гормональном исследовании критерием, свидетельствующим о реноваскулярном механизме гипертензии в результате активации ренин-ангиотензиновой системы, являлось повышение уровня ренина выше референсных значений. Операцию на почечных артериях считали показанной при сочетании резистентной АГ с 3-мя и более признаками, свидетельствующими о функциональной и гемодинамической значимости стеноза почечной артерии (по данным лабораторных и инструментальных методов исследования).

Клиническая значимость патологии надпочечников в формировании резистентной АГ достоверно подтверждалась увеличением показателей гормональной активности (альдостерона и ренина плазмы крови с расчётом альдостерон-ренинового соотношения, кортизола крови, метанефринов и норметанефринов мочи) в том числе и после проведения специальных функциональных проб (маршевая проба ,малая дексаметазоновая проба). Так, достоверным признаком феохромоцитомы считали повышение уровня метанефринов и\или норметанефринов на 25% и более от верхней границы референсных значений. Повышение альдостерон-ренинового соотношения (АРС) выше 30 (высокий уровень альдостерона плазмы и неопределяемый или низкий ренин плазмы) являлось достоверным показателем первичного гиперальдостеронизма, проведения подтверждающих тестов не требовалось. При АРС от 20 до 30 (нормальный или незначительно повышенный уровень альдостерона и пониженный уровень ренина) для подтверждения первичного гиперальдостеронизма проводились специальные тесты – с физиологическим раствором (у больных со АГ 2 при отсутствии ХПН, ХСН и аритмии) или маршевую пробу (у больных с АГ 3 и тяжёлой сопутствующей патологией в виде ХПН, ХСН, тяжёлых форм аритмии). Клинические проявления гиперкортицизма в сочетании с лабораторными изменениями в виде повышения уровня кортизола суточной мочи в сочетании со снижением уровня АКТГ являлись достоверными признаками повышенной гормональной активности и подтверждением значимости патологии надпочечников в

формировании АГ. В случае отсутствия или незначительного повышения (на 30% и менее от верхней границы референсных значений) уровня экскреции кортизола с мочой в сочетании с нормальным или незначительно пониженным уровнем АКТГ больным проводили малую дексаметазоновую пробу.

Гемодинамически значимый (>70%) стеноз бифуркации сонных артерий в сочетании с резистентной АГ расценивали как фактор, провоцирующий и поддерживающий гипертоническое состояние.

В зависимости от количества операций, которое необходимо было выполнить одному больному для устранения резистентной АГ все 469 больных основной группы были разделены на 3 категории. I категория – 1 операция, II категория – 2 операции, III категория – 3 операции (табл.№1).

Табл.№1. **Распределение больных основной группы** (N=469)

I КАТЕГОРИЯ (N=365) одна выполненная операция для устранения РАГ	Монопатология (одно заболевание участвует в формировании РАГ)	251
	Сочетание 2-х патологий, но только 1 имела доказанный механизм участия в формировании РАГ	69
	Эссенциальная АГ	45
II КАТЕГОРИЯ (N=81) две выполненные операции для устранения РАГ	2 патологии, каждая из которых участвовала в формировании РАГ	56
	3 патологии, 2 из которых участвовали в формировании РАГ	25
III КАТЕГОРИЯ (N=23) три выполненные операции для устранения РАГ	3 патологии, каждая из которых участвует в формировании РАГ	23

У больных категории II и категории III, которым потребовалось выполнить 2 и 3 операции для коррекции резистентной АГ на этапе определения хирургической тактики основным был вопрос выбора последовательности выполнения операций. В зависимости от выбранной стратегии эти больные были дополнительно разделены на подгруппы (табл.2,3).

Табл.№2. **Последовательность выполнения операции больным категории II**

Подгруппы категории II	**Последовательность операций**	**К-во больных**	**К-во операций**
Подгруппа А Патология надпочечников+стеноз почечных артерий	**A_1** Адреналэктомия-стент почечной артерии	23	34
	A_2 Стент почечной артерии - адреналэктомия		12
Подгруппа В Патология надпочечников + стеноз сонных артерий	**B_1** Адреналэктомия-каротидная эндартерэктомия	21	12
	B_2 Каротидная эндартерэктомия-адреналэктомия		30
Подгруппа С Стеноз сонных артерий+стеноз почечных артерий	**C_1** Каротидная эндартерэктомия – стент почечной артерии	37	50
	C_2 Стент почечной артерии – каротидная эндартерэктомия		24
Итого		81	162

Табл.№3.**Последовательность выполнения операций больным категории III**

Подгруппы категории III	**Последовательность операций**	**К-во больных**	**К-во операций**
Подгруппа А Реконструкция сонных артерий 1-ым этапом (1-ая операция выбора – КЭАЭ)	**A_1** КЭАЭ-стент почечной артерии -адреналэктомия	13	27
	A_2 КЭАЭ - адреналэктомия – стент почечной артерии		12
Подгруппа В Стент почечной артерии 1-ым этапом (1-ая операция выбора – стент почечной артерии)	Стент почечной артерии – адреналэктомия - КЭАЭ	2	6
Подгруппа С Адреналэктомия 1-ым этапом (1-ая операция выбора – адреналэктомия)	Адреналэктомия – стент почечной артерии - КЭАЭ	8	24
Итого		23	69

Методы статистического анализа.

Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3).

Сравнения двух независимых групп выполняли по критерию t Стьюдента, либо по критерию U Манна-Уитни-Вилкоксона в зависимости от соответствия нормальному закону распределения. Сравнения трех или четырех независимых групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, сравнения отдельных групп друг с другом – с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, а также с применением парного критерия Вилкоксона.

Для признаков, измеренных в номинальной шкале (в частности формы заболевания, виды операций, исходы), выполняли анализ таблиц сопряженности с расчётом критерия χ^2 (хи-квадрат). При размерности таблицы сопряженности 2 на 2 использовали поправку Йетса на непрерывность либо точный метод Фишера (ТМФ).

Оценку эффективности проводимого лечения проводили согласно принципам доказательной медицины по показателям снижения относительного и абсолютного риска осложнений (СОР и САР), отношения шансов (ОШ).

Для оценки времени до наступления неблагоприятного исхода (возврат (повышение) степени артериальной гипертензии, ИМ или прогрессирование стенокардии), а также факторов, влияющих на его возникновение, строили кривые дожития Каплана-Мейера. Применяли модель пропорциональных рисков Кокса и таблицы Чеддока (HR) для оценки силы влияния различных факторов на исход. С целью

прогнозирования клинической эффективности при стентировании почечных артерий производили расчёт диагностических критериев (Дк) по формуле Байеса.

В качестве описательных статистик в работе приведены среднее арифметическое (M) и среднеквадратическое отклонение (s): M±s. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Операции, выполненные больным I категории представлены в таблице №4.

Табл.№4. **Операции, выполненные больным I категории**

Вид операции	К-во больных	%
Стентирование почечных артерий	109	29,9%
Каротидная эндартерэктомия	110	30,1%
Адреналэктомия	106	29%
Эндоваскулярная деструкция надпочечников	27	7,4%
Внутрисосудистая радиочастотная абляция (ренальная денервация) почечных артерий	13	3,6%
ВСЕГО БОЛЬНЫХ	365	100%

Была проведена оценка клинической эффективности выполненных операций. На данном этапе работы выявляли закономерности, определяющие длительность клинического эффекта.

Клиническая эффективность операции стентирования почечных артерий.

После операции стентирования почечных артерий было отмечено статистически значимое снижение средних показателей систолического АД , что подтверждалось критерием Уилкокксона (рис.4). Критерий Уилкокксона составил Z-7,96 (p<0,001) в ближайшем и Z -6,87 (p<0,001) в отдалённом п\о периодах.

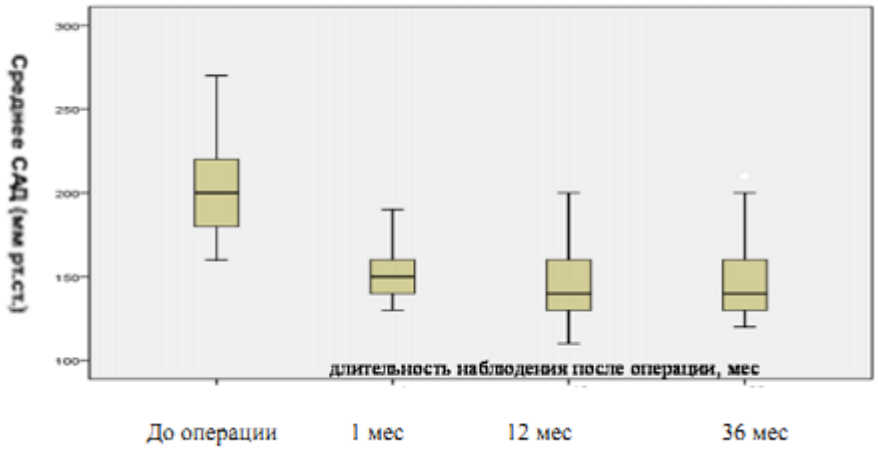


Рис.4. **Средние показатели АД до и после операции стентирования почечных артерий**

Также была выявлена статистически значимая трансформация степени АГ после операции (p<0,001) (рис.5, табл.№5).

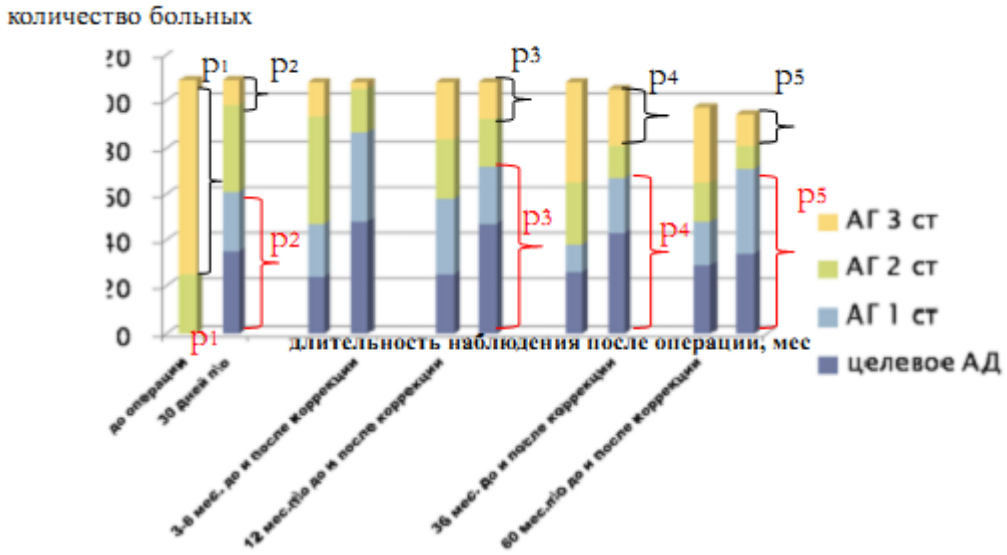


Рис.5. **АГ до и после операции стентирования почечных артерий (с учётом проведённой коррекции выявленных патологических состояний)**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Табл. №.5. **Степень АГ у больных до и после стентирования почечных артерий**

Длительность наблюдения	**Цел.АД**	**АГ1**	**АГ2**	**АГ3**
До операции- 109	**-**	**-**	**25 (22,9%)**	**84 (77,1%)**
30 дней после операции	**35 (32,1%)**	**26 (23,8%)**	**37 (33,9%)**	**11 (10,2%)**
P $_{1-2}$	χ^2 =39,34 **(p<0,001)**	χ^2 =27,29 **(p<0,001)**	χ^2 =3,246 **(p=0,072)**	χ^2 =99,4 **(p<0,001)**
12 мес. после операции с учётом коррекции (N=108)	**47 (43,5%)**	**25 (23,1%)**	**20 (18,5%)**	**16 (14,9 %)**
P $_{1-3}$	χ^2 =58,01 (p<0,001)	χ^2 =26,29 (p<0,001)	χ^2 =0,64 (p=0,423)	χ^2 =84,6 (p<0,001)
P $_{2-3}$	χ^2 =3,03 (p=0,08)	χ^2 =0,015 (p=0,903)	χ^2 =6,66 **(p=0,01)**	χ^2 =1,11 (p=0,292)
36 мес после операции с учётом коррекции (N=104)	**42 (40,3%)**	**24 (23,1%)**	**14 (13,5%)**	**24 (23,1%)**
P $_{1-4}$	χ^2 =52,83 (p<0,001)	χ^2 =26,01 (p<0,001)	χ^2 =3,19 (p=0,07)	χ^2 =62,06 (p<0,001)
P $_{2-4}$	χ^2 =1,57 (p=0,209)	χ^2 =0,018 (p=0,894)	χ^2 **=12,26 (p<0,001)**	χ^2 =6**,35 (p=0,011)**
60 мес после операции с учётом коррекции (N=96)	**34 (35%)**	**38 (39%)**	**11 (12%)**	**13 (14%)**
P $_{1-5}$	χ^2 =43,75 (p<0,001)	χ^2 =50,37 (p<0,001)	χ^2 =4,64 (p=0,032)	χ^2 =82,6 (p<0,001)
P $_{2-5}$	χ^2 =0,250 (p=0,618)	χ^2 =5**,882 (p=0,016)**	χ^2 **=11,81 (p<0,001)**	χ^2 =0,588 (p=0,444)

p $_{1-2}$ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p $_{2-3}$ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p $_{1-4}$ – результаты до операции и через 36 мес после операции, p $_{2-4}$ – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, p $_{1-5}$ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p $_{2-5}$ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Общая кумулятивная выживаемость без рецидива АГ представлена кривой Каплан-Майера и составила 0,8 (рис.6).

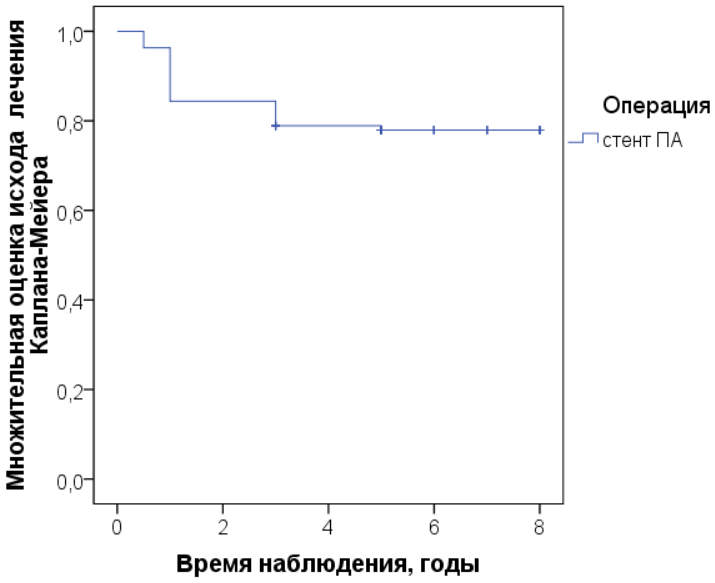


Рис.6. **Безрецидивная куммулятивная выживаемость после операции стентирования почечных артерий**

Для выявления прогностических закономерностей были построены модели множественной логистической регрессии с оценкой статистической значимости полученных показателей. Прогностическая значимость различных факторов представлена в табл.№6 и рисунках №7,8. Все они оказывали статистически значимое влияние на результаты операции (p<0,05).

Табл.№6. **Влияние факторов риска на клинический результат операции стентирования почечной артерии**

Предикторы в модели (факторы риска)	Градации фактора риска	ОР (95% ДИ)	p
Степень АГ д/о	АГ 3 по сравнению с АГ2	7,55 (1,02–55,93)	0,048
Микроальбуминурия	есть по сравнению с нет	11,17 (1,51–82,73)	**0,018**
Индекс резистивности в дугообразных ветвях ПА	>0,8 по сравнению с <0,8	10,18 (1,37–75,45)	**0,023**
Сахарный диабет	есть по сравнению с нет	37,29 (5,03–276,63)	**<0,001**
Лечение СД	инсулинопотребный по сравнению с таблетированным	35,31 (4,67–267,13)	0,001
СД, инсулинопотребный	декомпенсированный по сравнению с компенсированным	2,59 (1,07–6,28)	0,035
Длительность АГ	увеличение на 1 год	1,35 (1,17–1,54)	**<0,001**

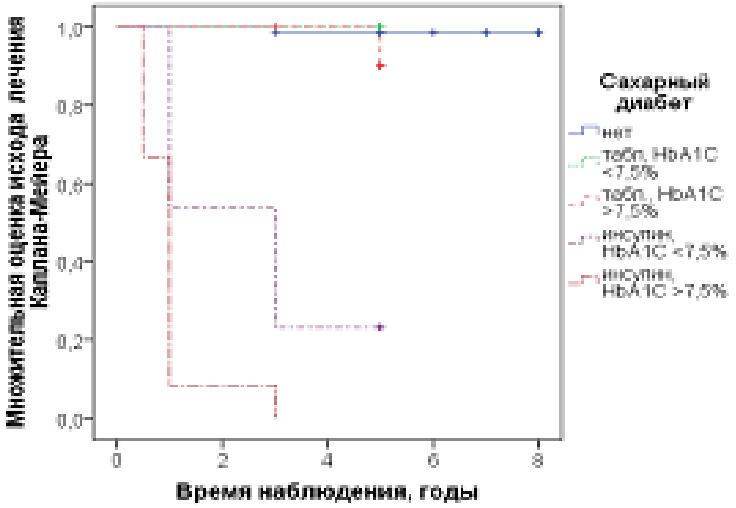


Рис.7. **Результат операции стентирования ПА в зависимости от наличия и степени компенсации СД**

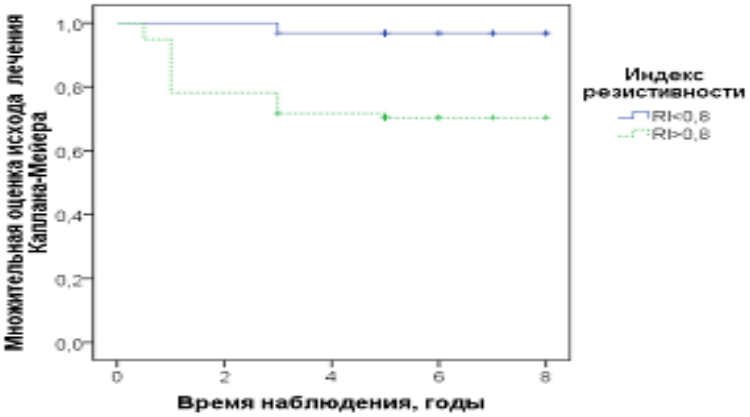


Рис.8. **Результат операции стентирования ПА в зависимости от индекса резистивности в дугообразных артериях**

В зависимости от длительности анамнеза АГ улучшение после операции у больных происходило не одинаково. Различия в результатах оказались статистически значимы в период наблюдения после операции более 3-х лет. ($p<0,001$). При расчёте корреляционной зависимости статистически значимая зависимость сохранения резистентности АГ была при длительности АГ до операции более 9 лет. (рис.9). Коэффициент корреляции Пирсена (HR) составил 0, 684 ($p<0,0001$).

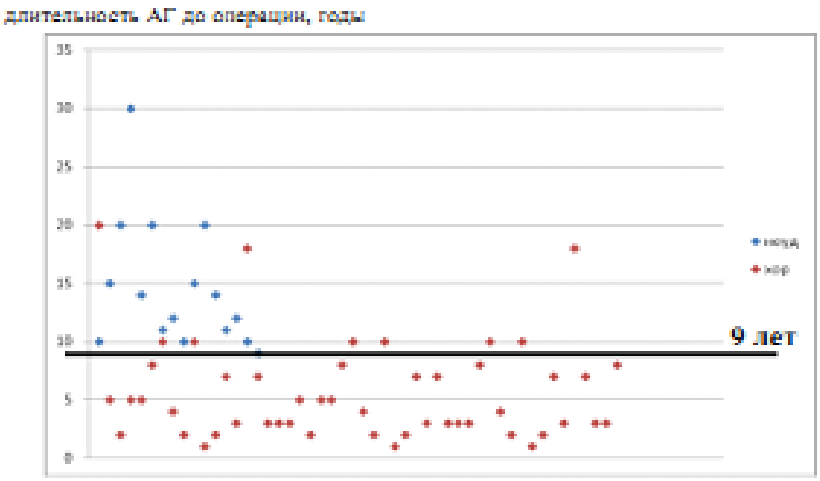


Рис.9. **Зависимость результата операции стентирования почечных артерий от длительности АГ до операции.**

Одним из статистически значимых прогностических факторов была микроальбуминурия (менее 30 мг\сут или менее 20 мг\л спонтанной мочи) (p<0,05), что легло в основу способа дооперационного прогнозирования клинического эффекта операции реваскуляризации почек (патент № 2651895 от 24.04.2018) (рис.10).

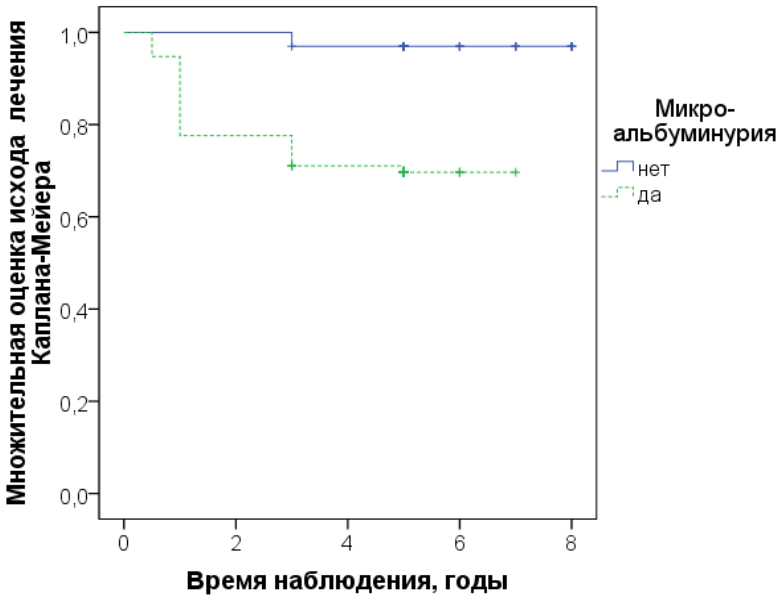


Рис.10. **Результат операции стентирования ПА в зависимости от наличия микроальбуминурии**

Клиническая эффективность операции адреналэктомии.

После операции адреналэктомии (АЭ) статистически значимо изменялись средние показатели АД до и после операции (рис.11). Статистическая значимость сохранялась и в отдалённом периоде. Критерий Уилкокксона составил -8,36 (p<0,001) в раннем и Z-9,97 (p<0,05) отдалённом п\о периодах.

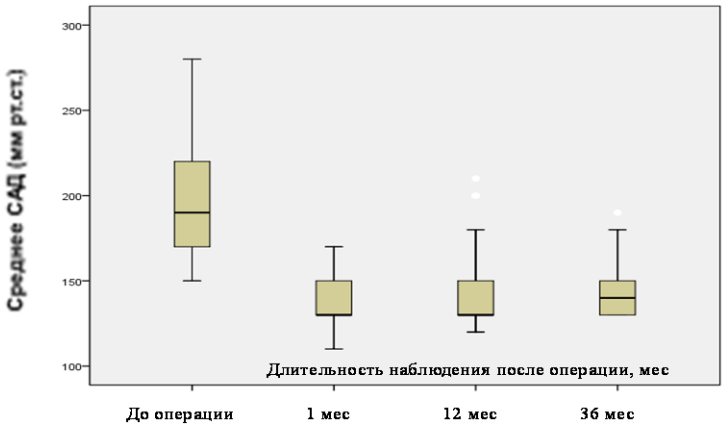


Рис.11**. Средние показатели АД до и после операции адреналэктомии.**

При оценке показателей степени АГ до и после операции АЭ увеличилось число больных с целевым АД и АГ 1 степени и уменьшилась доля больных с АГ 3 степени (p<0,001) (рис. 12, табл.№7).

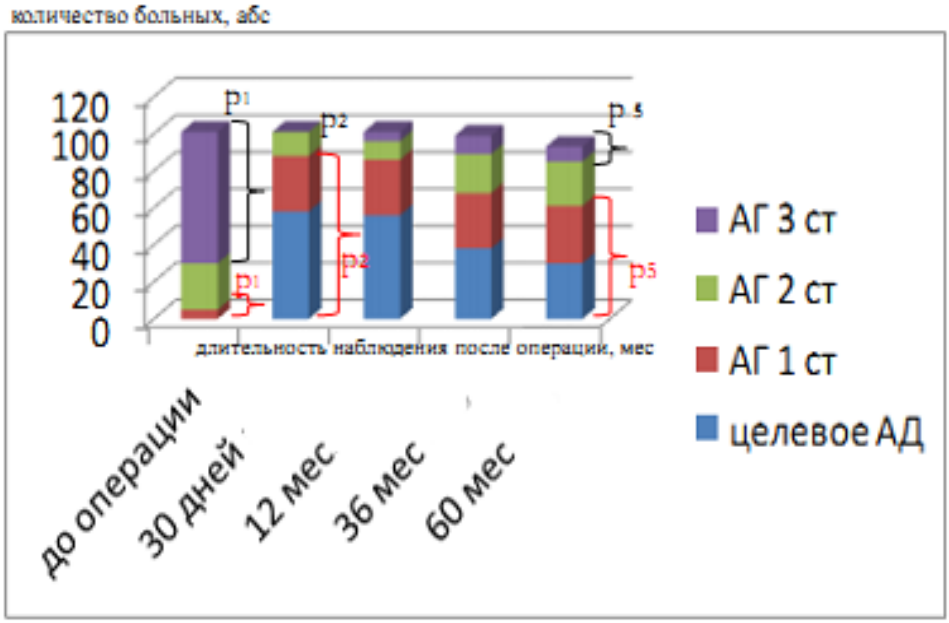


Рис.12. **АГ до и после операции адреналэктомии**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Табл. №7. **Степень АГ у больных до и после операции адреналэктомии**

Периоды наблюдения	**Цел.АД**	**АГ1**	**АГ2**	**АГ3**
До операции (N=101)	**-**	**5 (5%)**	**25 (24,8%)**	**71 (70,2%)**
30 дней после операции (N=101)	**58 (57,4%)**	**30 (29,7%)**	**13 (12,9%)**	**0 (0%)**
p 1-2	**χ^2 =78,58 (p<0,001)**	**χ^2 =19,9 (p<0,001)**	χ^2 =4,66 **(p=0,031)**	**χ^2 =106,4 (p<0,001)**
12 мес после операции (N=101)	**56 (55,4%)**	**30 (29,7%)**	**10 (9,9%)**	**5 (5%)**
p 1-3	**χ^2 =74,7 (p<0,001)**	**χ^2 =19,9 (p<0,001)**	**χ^2 =7,77 (p=0,006)**	**χ^2 =89,1 (p<0,001)**
36 мес после операции (N=99)	**38 (38%)**	**30 (31%)**	**21 (21%)**	**10 (10%)**
60 мес после операции (N=93)	**30 (32%)**	**31 (33%)**	**24 (26%)**	**8 (9%)**
p 1-5	**χ^2 =36,11 (p<0,001)**	χ^2 =23,9 **(p<0,001)**	χ^2 =0,028 (p=0,866)	**χ^2 =76,3 (p<0,001)**
p 2-5	**χ^2 =12,374 (p<0,001)**	**χ^2 =0,296 (p=0,587)**	χ^2 =5,24 **(p=0,022)**	χ^2 =7,017 **(p=0,009)**

p $_{1-2}$ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p $_{1-3}$ – результаты в период наблюдения до операции – 12 мес, p $_{1-5}$ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p $_{2-5}$ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Общая кумулятивная выживаемость без рецидива АГ составила 0,79 (рис.13).

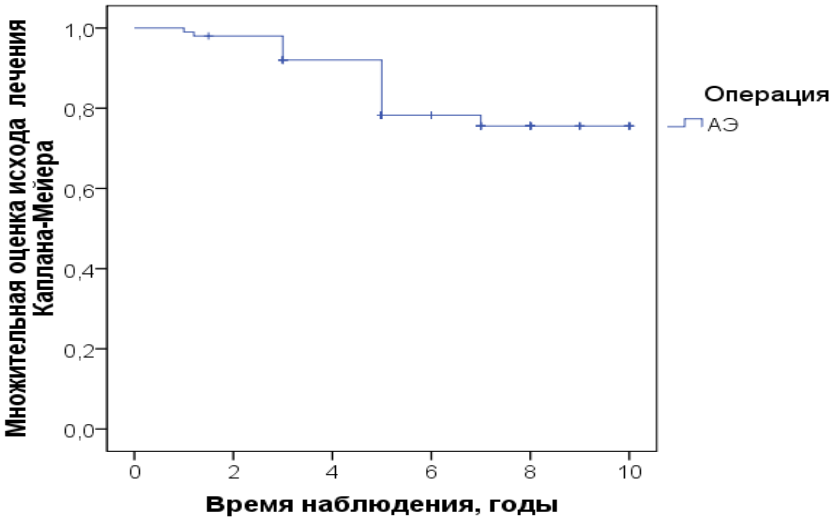


Рис.13. **Безрецидивная кумулятивная выживаемость после адреналэктомии**

Прогностическая значимость различных факторов представлена в табл.№8. При анализе закономерностей не было определено статистически значимых различий в исходах операции в зависимости от степени АГ до операции (p>0,05) (рис.14). Пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом имели достоверно худшие результаты (p<0,001) (рис.15).

Табл.№8. **Влияние различных факторов риска на результат лечения (регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса)**

Предикторы в модели (факторы риска)		Одномерные модели		Многомерная модель	
		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Степень АГ до операции	АГ 2	1– референс		–	
	АГ 1	1,09 (0,12–9,75)	0,939	–	
	АГ 3	1,46 (0,49–4,35)	0,492	–	
Длительность АГ	до 5 лет	1– референс		–	
	6-10 лет	1,61 (0,47–5,58)	0,452	–	
	11-20 лет	2,95 (0,90–9,67)	0,074	–	
	более 20 лет	5,44 (1,66–17,85)	**0,005**	–	
Вид опухоли	феохромоцитома	1– референс		–	
	альдостерома	2,08 (0,79–5,47)	0,138	–	
	кортикостерома	3,43 (1,09–10,84)	0,036	–	
СД	СД, инсулинопотребный либо некомпенсированный по сравнению с компенсированным	6,31 (2,69–14,81)	**<0,001**	4,44 (1,88–10,47)	**0,001**
Возраст	Увеличение на год	1,07 (1,02–1,12)	**0,002**	1,06 (1,01–1,12)	**0,019**

Примечание: ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% доверительный интервал

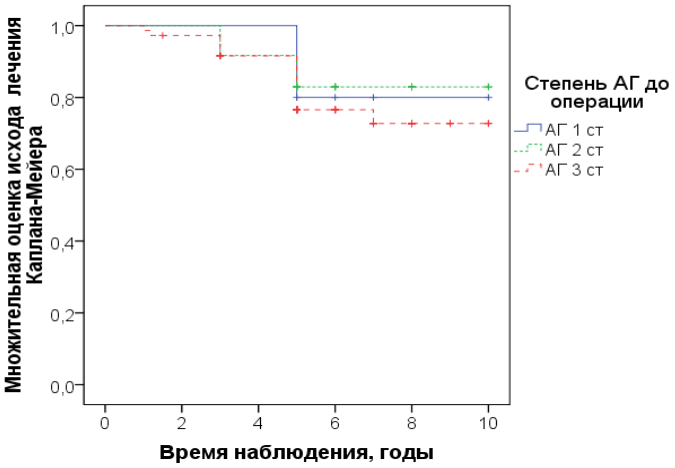


Рис.14. **Результат операции АЭ в зависимости от длительности АГ до операции**

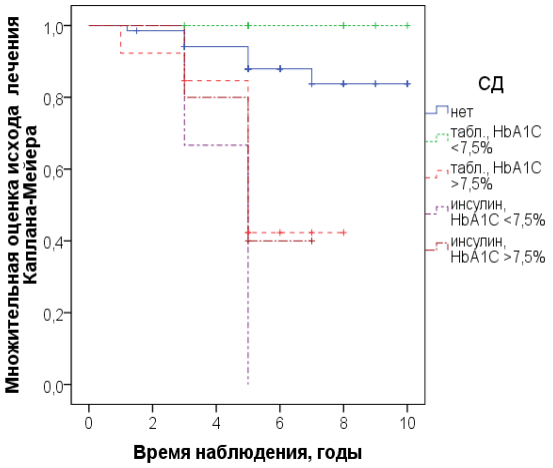


Рис.15. **Результат операции АЭ в зависимости от наличия и степени выраженности сахарного диабета**

Дооперационная длительность АГ статистически значимо влияла на клиническую эффективность операции (рис.16).

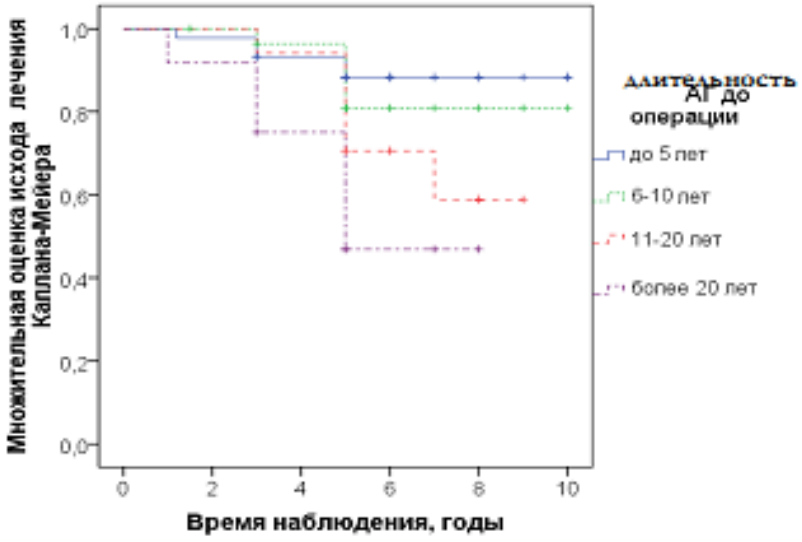


Рис.16. **Результат операции адреналэктомии в зависимости от длительности АГ до операции**

Статистически значимая корреляционная зависимость сохранения резистентности АГ была при длительности АГ более 6 лет (рис.17).

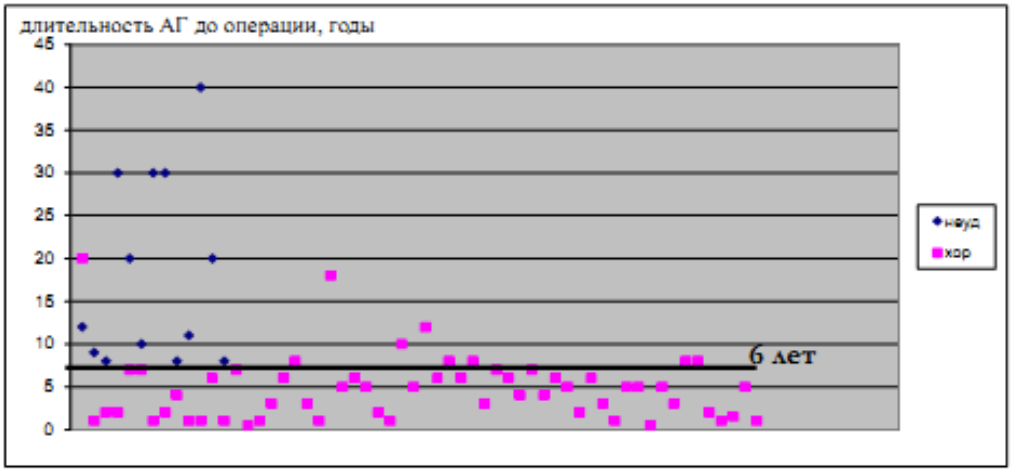
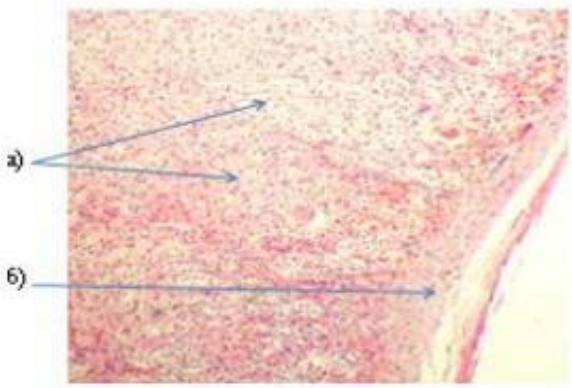
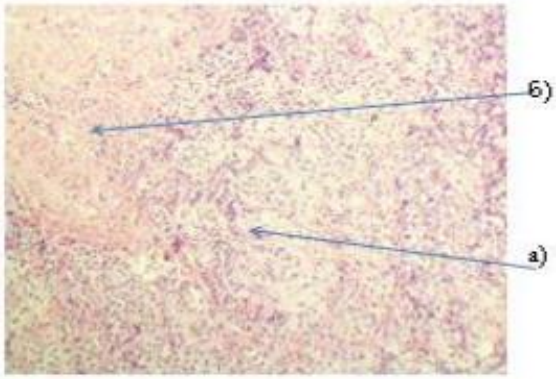


Рис.17. **Корреляционная зависимость результата операции АЭ от длительности АГ до операции**

Эти же закономерности были подтверждены и при дополнительных расчётах коэффициента корреляции Пирсена (HR 0,695; p <0,0001), а также при оценке морфологических изменений ткани надпочечника (рис.18).

Была определена высокая зависимость сохранения резистентной АГ после операции от наличия мелко-узловой гиперплазии ткани надпочечника вне опухоли, формирование которой напрямую было связано с длительностью существования АГ до операции (коэффициент корреляции Пирсена (HR 0,722; p <0,0001).





А.Светлоклеточная аденома коры надпочечника Окраска гемотоксилином и эозином х200. Опухолевые клетки имеют крупные ядра, увеличены в размерах, образуют большие “гнёздные” скопления (а). Эпителиоциты коры вне опухоли не увеличены (б).

Б. Светлоклеточная аденома коры надпочечника Окраска гемотоксилином и эозином х200. Определяются увеличенные в размерах опухолевые клетки с крупными ядрами (а), вне опухоли – увеличенные в размерах кортикальные эндокриноциты с образованием скоплений из 2-3 клеток с крупными ядрами (б).

Рис.18. Изменения морфологии ткани надпочечников в зависимости от длительности АГ.

А.- длительность анамнеза АГ менее 5 лет

Б – длительность анамнеза АГ более 8 лет

Клиническая эффективность операции каротидной эндартерэктомии.

При оценке изменений степени АГ до и после операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) (N=105) статистически значимо (p_{1-2} <0,001) увеличилось число больных с целевым АД и АГ 1 степени и уменьшилась доля больных с АГ 3 степени, которая сохранялась и в отдалённом периоде (p_{1-5} <0,001; p_{2-5} >0,05) (рис.19, табл.№9).

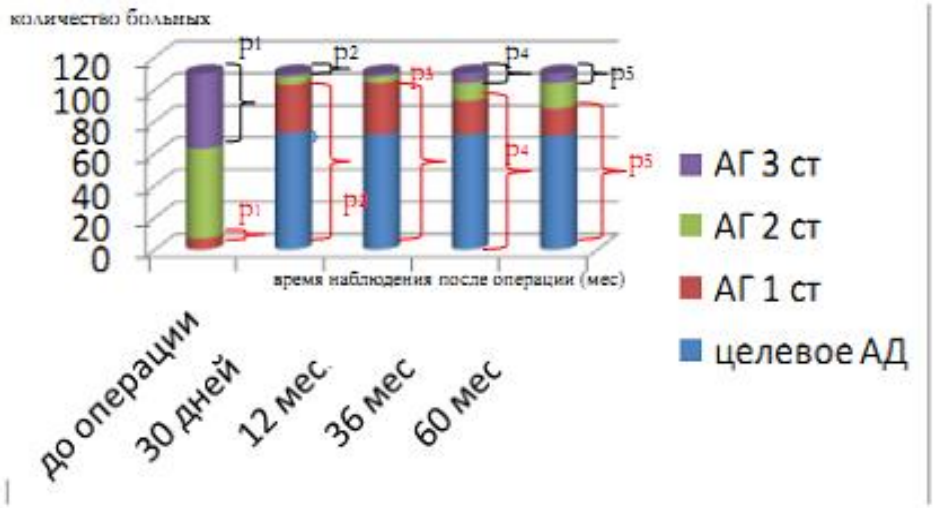


Рис.19. **АГ до и после операции КЭАЭ**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Табл.№9. **Степень АГ у больных до и после операции каротидной эндартерэктомии**

Периоды наблюдения	**Цел.АД**	**АГ1**	**АГ2**	**АГ3**
До операции- (N=110)	**-**	**7 (6,4%)**	**56 (50,9%)**	**47 (42,7%)**
30 дней после операции (N=110)	**73(66,4%)**	**30 (27,3%)**	**5 (4,5%)**	**2 (1,8%)**
p 1-2	χ^2 **=109,2 (p<0,001)**	χ^2 **=17,18 (p<0,001)**	χ^2 **=58,99 (p<0,001)**	χ^2 **=50,83 (p<0,001)**
12 мес после операции (N=110)	**72 (65,5%)**	**32 (29,1%)**	**4 (3,6%)**	**2 (1,8%)**
p 2-3	χ^2 **=0,02 (p=0,887)**	χ^2 **=0,09 (p=0,765)**	**P=1,0**	**P=1,0**
36 мес после операции (N=110)	**72 (65,5%)**	**21 (19%)**	**11 (10%)**	**6 (5,5%)**
p 3-4	p= 1,0	χ^2 =3,008 (p=0,083)	χ^2 =2,576 (p=0,109)	χ^2 =1,167 (p=0,280)
60 мес после операции (N=110)	**71 (64,5%)**	**17 (15,5%)**	**16 (14,5%)**	**6 (5,5%)**
p 4-5	χ^2 =0,02 (p=0,88)	χ^2 =0,509 (p=0,476)	χ^2 =1,055 (p=0,305)	p=1,0
p 1-5	χ^2 **=104,8 (p<0,001)**	χ^2 **=4,67 (p=0,031)**	χ^2 **=33 (p<0,001)**	χ^2 **=41,783 (p<0,001)**
p 2-5	χ^2 =0,08 (p=0,77)	χ^2 =4,57 (p=0,033)	χ^2 =6,37 (p=0,012)	χ^2 =1,167 (p=0,280)

p_{1-2} – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p_{2-3} – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p_{3-4} – результаты в период наблюдения 12 мес-36 мес, , p_{4-5} – результаты в период наблюдения 36 мес-60 мес, p_{1-5} – результаты до операции и через 60 мес после операции, p_{2-5} результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения составила 0,82 (рис.20).

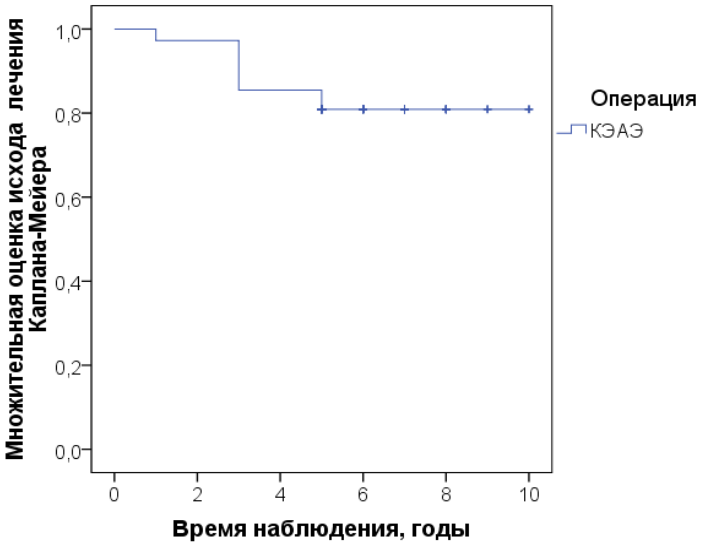


Рис.20. **Безрецидивная куммулятивная выживаемость после операции КЭАЭ**

При оценке прогностических закономерностей не было выявлено статистически значимой зависимости результатов операции от степени стеноза и количества выполненных операций (p>0,05) (рис.21,22).

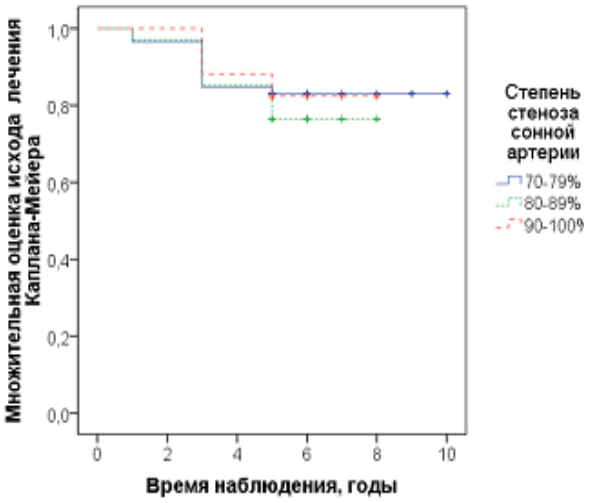


Рис.21. **Результат операции КЭАЭ в зависимости от степени стеноза**

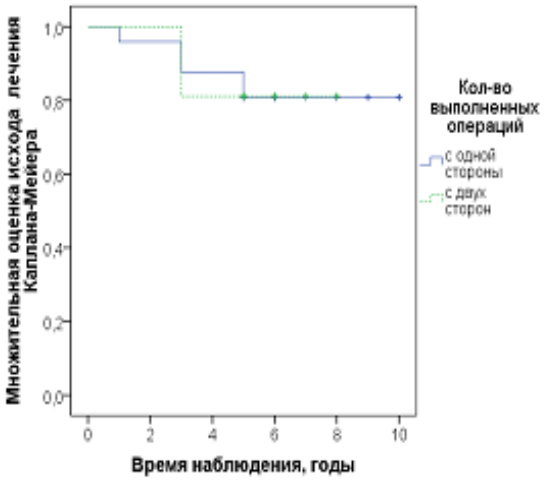


Рис.22. **Результат операции КЭАЭ в зависимости от количества выполненных операций**

Была определена статистически значимая зависимость результатов операции от длительности АГ до операции (рис.23). При оценке корреляционной зависимости статистически значимая зависимость сохранения резистентности АГ была при дооперационной длительности АГ более 7 лет (рис.24) Коэффициент корреляции (HR) составил 0, 660 (p=0,001).

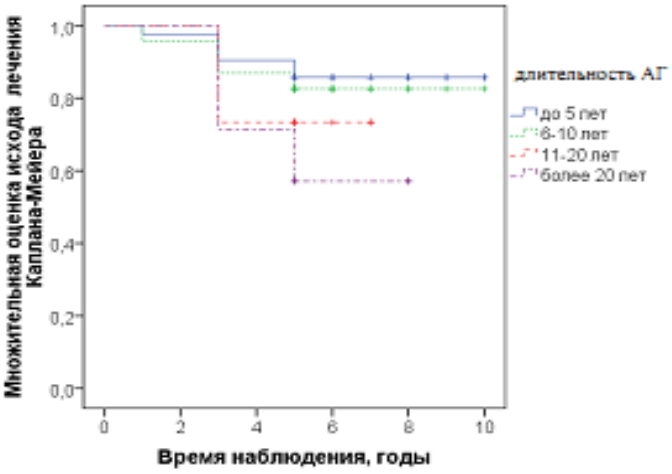


Рис.23. **Результат операции КЭАЭ в зависимости от длительности АГ до операции**

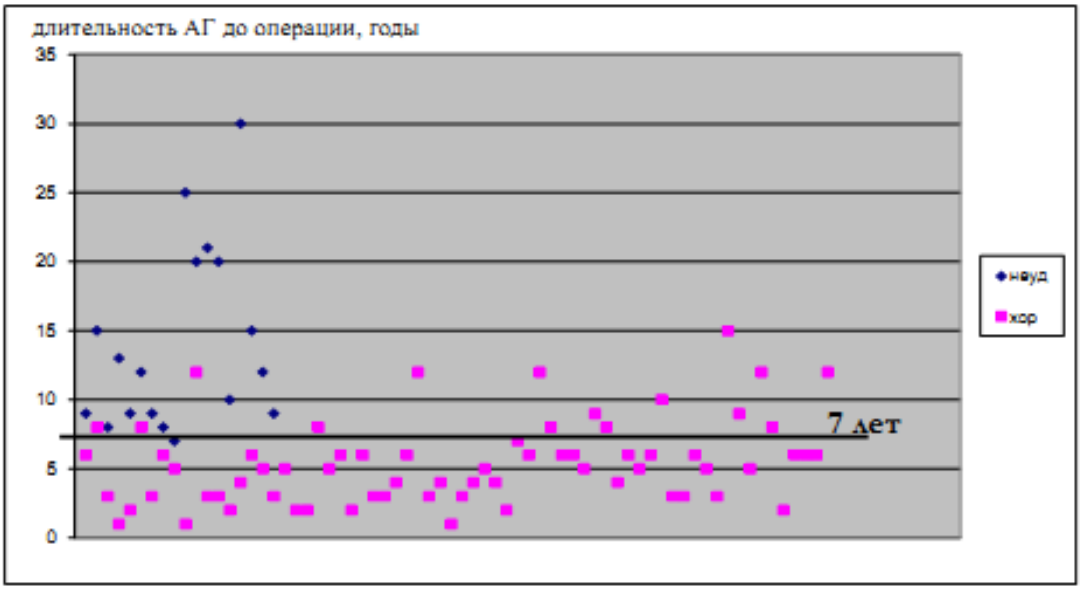


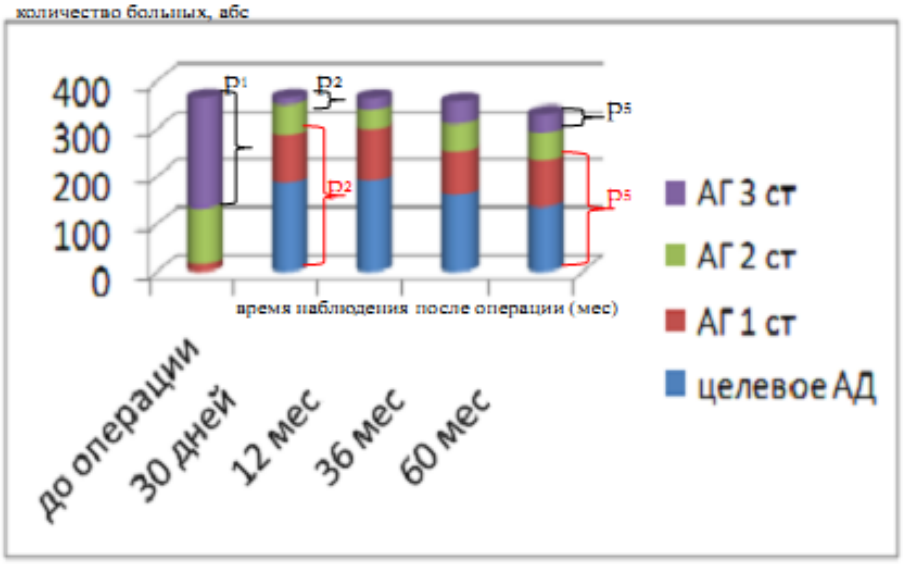
Рис.24. **Корреляционная зависимость результатов операции КЭАЭ от длительности АГ до операции**

Прогностическая значимость различных факторов представлена в табл.№10.

Табл.№10. **Влияние различных факторов риска на результат лечения (регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса)**

Предикторы в модели (факторы риска)		ОР (95% ДИ)	p
Степень АГ до операции	АГ 2	1– референс	–
	АГ 1	0,00 (0,00–999,00)	0,983
	АГ 3	2,55 (1,03–6,33)	**0,043**
Длительность АГ	до 5 лет	1– референс	–
	6-10 лет	1,24 (0,43–3,59)	0,685
	11-20 лет	1,93 (0,54–6,85)	**0,031**
	более 20 лет	3,12 (0,78–12,49)	**0,011**
Степень стеноза сонной артерии	70-79%	1– референс	–
	80-89%	1,38 (0,55–3,50)	0,495
	90-100%	1,01 (0,28–3,67)	0,989
Степень поражения головного мозга	ОНМК	1– референс	–
	ТИА	1,73 (0,33–8,89)	0,514
	ДЭ	3,41 (1,23–9,48)	**0,019**
Кол-во выполненных операций (исправленных сторон)	Две стороны по сравнению с одной	0,98 (0,39–2,43)	0,963

Общие результаты лечения и показатели кумулятивной безрецидивной выживаемости у больных I категории представлены на рисунке №25.



p<0,001

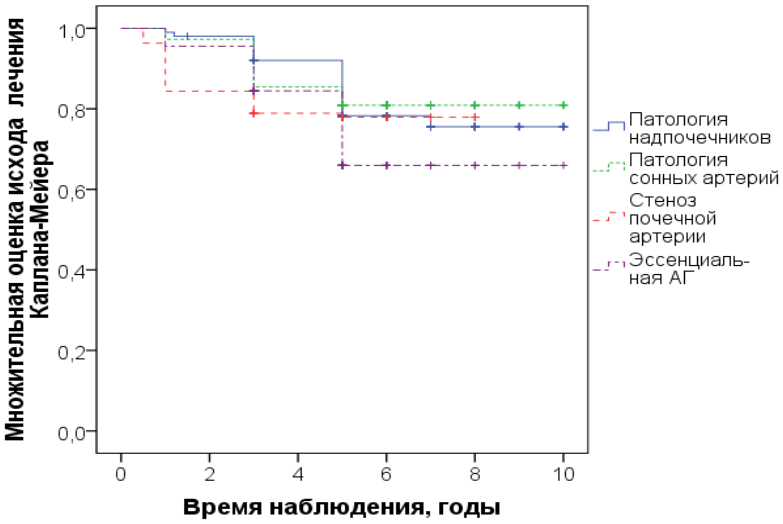


Рис.25. **Результаты хирургического лечения и показатели безрецидивной куммулятивной выживаемости у больных I категории**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Отмечено 85,6% положительных результатов как в ближайшем, так и в отдалённом периодах, при этом на 66% возросло число больных, у которых удалось добиться целевого АД и АГ 1 степени. Разница была статистически значимой (p<0,01). Безрецидивная кумулятивная выживаемость за период наблюдения 8 лет не достигла медианы. Полученные данные являются подтверждением правомочности предлагаемого диагностического подхода. У большинства больных, независимо от характера устранённой монопатологии, эффективность операции и длительность гипотензивного эффекта прямо пропорционально зависели от времени существования АГ.

Результаты хирургического лечения у больных с этапным лечением при сочетанной патологии (N=104).

Больные, которым для устранения резистентной АГ потребовалось 2 и более операции составили II и III категории. Комбинации выполненных операций представлены в таблицах №11 и №12.

Табл.№11. **Операции, выполненные больным II категории (N=81)**

Вид операции	К-во больных	%
Стентирование почечной артерии+адреналэктомия	30	37%
Каротидная эндартерэктомия+адреналэктомия	21	26%
Стентирование почечных артерий+каротидная эндартерэктомия	30	37%
Всего	81	100%

Табл.№12. **Операции, выполненные больным III категории (N=23)**

Вид операции	К-во больных	%
Стентирование почечной артерии+каротидная эндартерэктомия+адреналэктомия	23	100%

У больных II и III категорий основополагающим было определение безопасной последовательности операций. За основу определения последовательности были взяты результаты гипотензивной пробы (у больных, имевших стеноз сонных артерий) (патент на изобретение №2689883 от 29.05.19) и результаты оценки риска почечных осложнений (у больных со стенозом почечных артерий) (свид.о программе ЭВМ “ Калькулятор операционных рисков” №2016611554 от 04.02.2016). Был разработан калькулятор операционных рисков, одной из составляющих которого были основные шкалы оценки риска развития почечных осложнений в течение первой недели послеоперационного периода некардиохирургических операций. В основу калькулятора были заложены прогностические модели риска почечных осложнений с изученной точностью и значением AUC по тренировочной выборке 0,73. На основании интегрированных шкал и показателей больного производили расчёт вероятности прогрессирования почечной дисфункции и развития летального исхода.

При положительной гипотензивной пробе первым этапом выполняли КЭАЭ. В случае если класс операционного риска развития почечных осложнений составлял 3-4 (с вероятностью развития ОПН в послеоперационном периоде 3,6-28,8%) ,то I-ым этапом целесообразнее и безопаснее было восстановление кровотока по по-

чечным артериям. В зависимости от сочетания патологий и выполненной последовательности операций больные II категории были разделены на подгруппы (табл.№13).

Табл.№13 **Подгруппы и последовательность операций у больных II категории**

Подгруппы категории II	Последовательность операций	К-во больных	К-во операций
Подгруппа А Патология надпочечников +стеноз почечных артерий	А1 Адреналэктомия – стент почечной артерии	23	34
	А2 Стент почечной артерии-адреналэктомия		12
Подгруппа В Стеноз сонных артерий +стеноз почечных артерий	В1 КЭАЭ-стент ПА	37	50
	В2 стент ПА- КЭАЭ		24
Подгруппа С Патология надпочечников +стеноз сонных артерий	С1 Адреналэктомия -КЭАЭ	21	12
	С2 КЭАЭ-Адреналэктомия		30
ИТОГО		81	162

При использовании данного алгоритма не было зарегистрировано ни одного осложнения в виде ОНМК или декомпенсации ХБП с прогрессированием азотемии (рис.26).

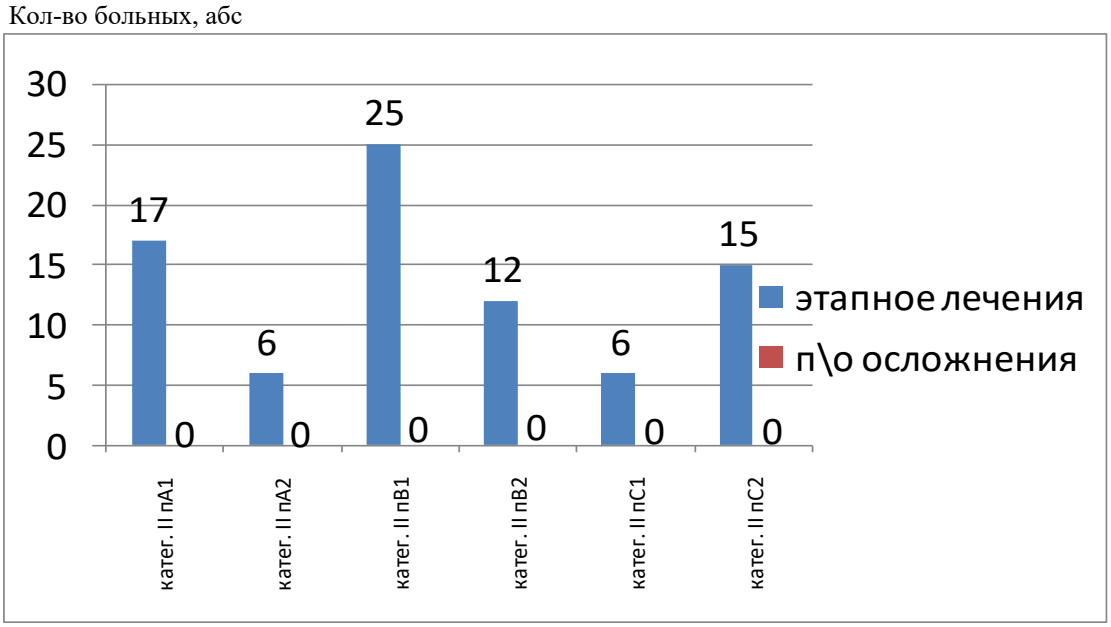


Рис.26. **Результаты операций у больных II категории**

Таким образом, показателем безопасности выработанного алгоритма оказалась частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после этапного хирургического лечения.

Эти же принципы легли в основу определения 1-ой операции выбора у больных III категории (табл.№14).

Табл.№14 **Подгруппы и последовательность операций у больных III категории**

Подгруппы категории III	Последовательность операций	К-во больных	К-во операций
Подгруппа А 1-ая операция выбора - КЭАЭ	А1 КЭАЭ-стент ПА-АЭ	13	27
	А2 КЭАЭ-АЭ-стент ПА		12
Подгруппа В 1-ая операция выбора – стент почечной артерии	Стент ПА-АЭ-КЭАЭ	2	6
Подгруппа С 1-ая операция выбора - адреналэктомия	Адреналэктомия – стент ПА-КЭАЭ	8	24
ИТОГО		23	69

Также не было зарегистрировано осложнений в раннем периоде после этапного лечения у больных III категории (рис.27).

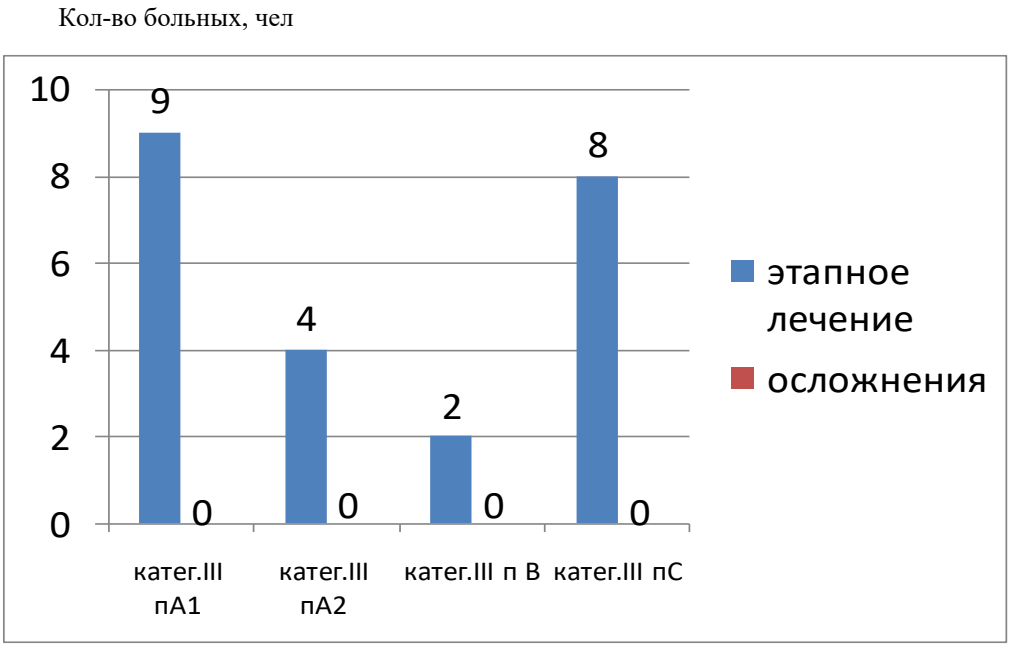


Рис.27.**Результаты операции у больных III категории.**

Клиническая эффективность при этапном подходе составила 81% за период наблюдения 5 лет у больных II категории и до 100% за период 3 года у больных III категории. В каждой категории больных статистически значимо уменьшилась доля пациентов с АГ 3 степени (II категория – с 76% до 5% в ближайшем и до 17% в отдалённом (p_{1-2}<0,001; p_{1-5}<0,001); III категория – с 78% до 30% (p_{1-2}<0,05; p_{1-5}<0,05)) и на 70% возросло число больных со стойким сохранением целевого АД и АГ 1 степени (p_{1-2}<0,001; p_{1-5}<0,001) (рис.28,29).

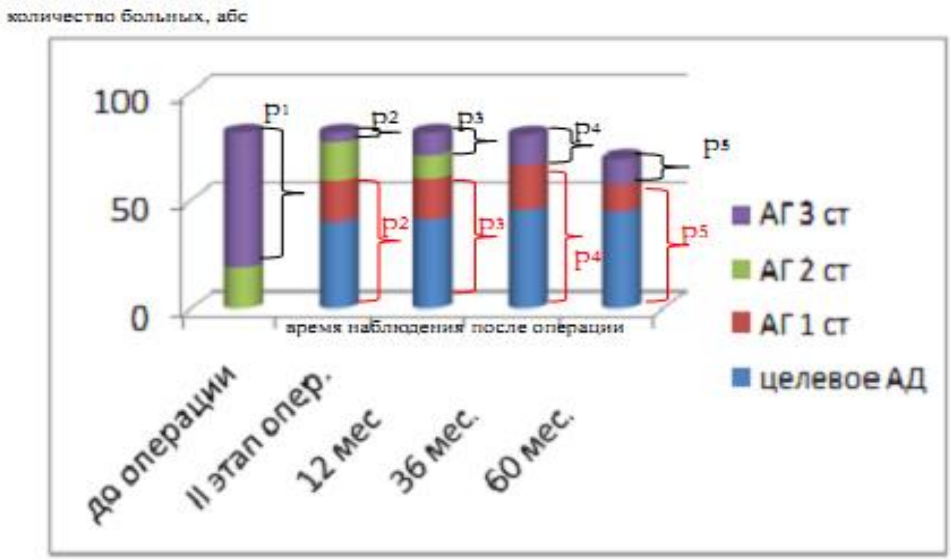


Рис.28. **АД до и после операции у больных II категории (N=81), p $_{1\text{-}5}$<0,001**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

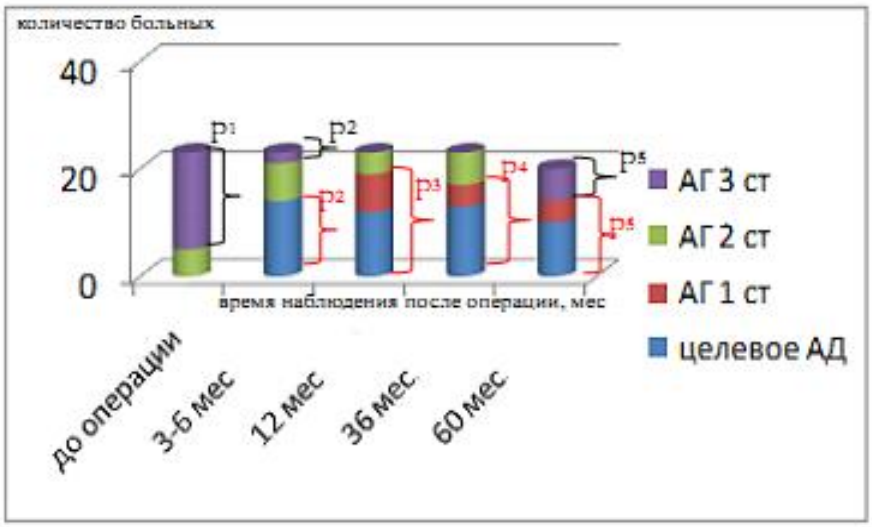
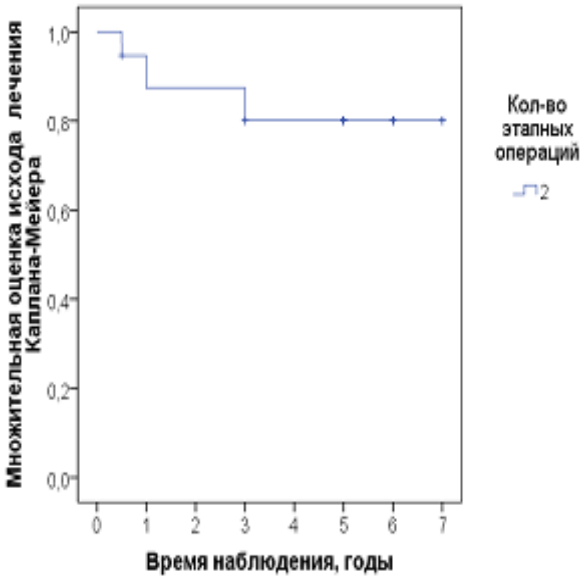


Рис.29. **АД до и после операции у больных III категории (N=23), p $_{1\text{-}5}$<0,05**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Это же было подтверждено и кривыми общей кумулятивной выживаемости без клинического ухудшения, и кривыми свободы от кардиоваскулярных событий (рис. 30,31).



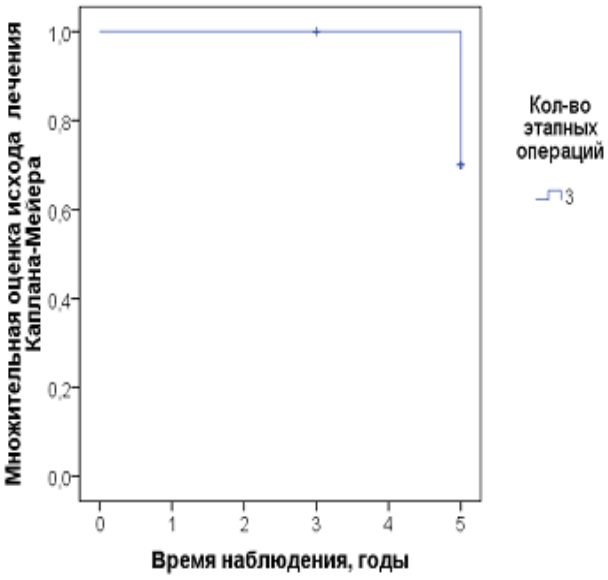


Рис.30. **Кривые общей кумулятивной выживаемости без рецидива АГ у больных**

II категории **III категории**

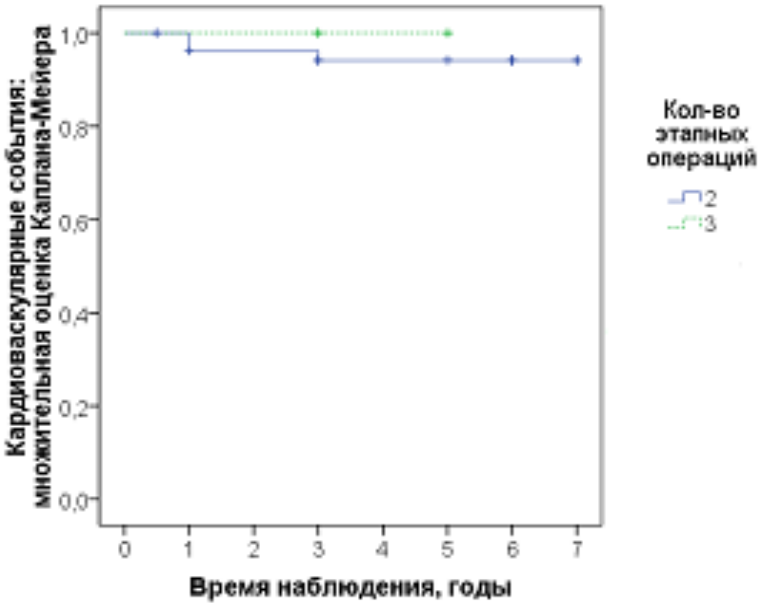


Рис.31. **Кривые свободы от кардиоваскулярных событий у больных с этапным лечением (II и III категории)**

Результаты хирургического лечения при эссенциальной артериальной гипертензии.

45 пациентам были выполнены операции при эссенциальной АГ. Структура выполненных операций представлена в таблице №15.

Табл.№15. **Структура операций при эссенциальной АГ**

Название операции	К-во больных
Адреналэктомия	5
Эндоваскулярная деструкция надпочечников	27
Внутрисосудистая симпатическая денервация почечных артерий	13
ВСЕГО	45

При анализе клинической эффективности за период наблюдения до года был хороший клинический эффект, больные с АГ 3 степени отсутствовали. Но к 3 году ситуация изменилась, а к 5-му году разница в результатах стала статистически значима (p_{2-5}=0,006) (рис.32, табл.№16).

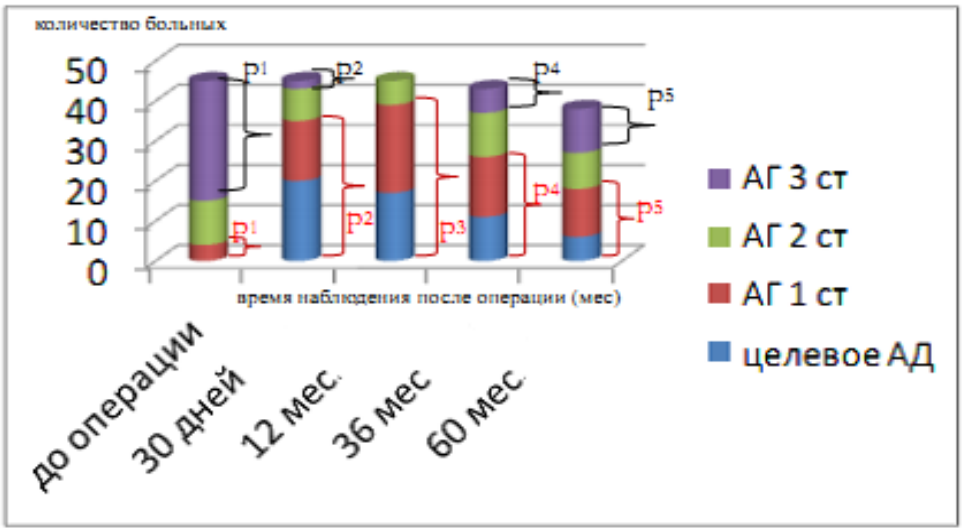


Рис. 32. **Изменения АД до и после операции у больных с эссенциальной АГ**

Примечание: P – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Табл.№16. **Степень АГ у больных с эссенциальной АГ до и после хирургического лечения**

Периоды наблюдения	**Цел.АД**	**АГ1**	**АГ2**	**АГ3**
До операции (N=45)	**-**	**4 (9%)**	**11 (24%)**	**30 (67%)**
30 дней после операции-(N=45)	**20 (45%)**	**15 (33%)**	**8 (18%)**	**2 (4%)**
p_{1-2}	χ^2 **=23,2 (p<0,001)**	χ^2 **=6,67 (p<0,001)**	χ^2 **=0,6 (p=0,439)**	χ^2 **=35,3 (p<0,001)**
12 мес после операции (N=45)	**17 (38%)**	**22 (49%)**	**6 (13%)**	**0 (0%)**
36 мес после операции (N=43)	**11 (26%)**	**15 (35%)**	**11 (26%)**	**6 (13%)**
p_{2-4}	χ^2 **=3,42 (p=0,065)**	**P=1**	χ^2 **=0,79 (p=0,374)**	χ^2 **=1,39 (p=0,238)**
60 мес после операции (N=38)	**6 (16%)**	**12 (32%)**	**9 (23%)**	**11 (29%)**
p_{1-5}	χ^2 = 7,31 **(p<0,05)**	χ^2 **=5,436 (p=0,02)**	χ^2 **=0,07 (p=0,936)**	χ^2 **=11,72 (p<0,001)**
p_{2-5}	χ^2 **=7,86 (p=0,006)**	χ^2 **=0,029 (p=0,866)**	χ^2 **=0,44 (p=0,507)**	χ^2 **=7,6 (p=0,006)**

p_{1-2} – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p_{2-3} – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p_{2-4} – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, p_{1-5} – результаты до операции и через 60 мес после операции, p_{2-5} результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

При построении кривых дожития без рецидива АГ оказалось, что в период наблюдения до 3-х лет результаты были сопоставимы при всех видах оперативного вмешательства, а в отдалённом периоде (более 3-х лет) лучшие результаты оказались у больных после эндоваскулярной ренальной денервации (рис.33). Поэтому у больных с эссенциальной АГ операцию ренальной денервации следует признать операцией выбора.

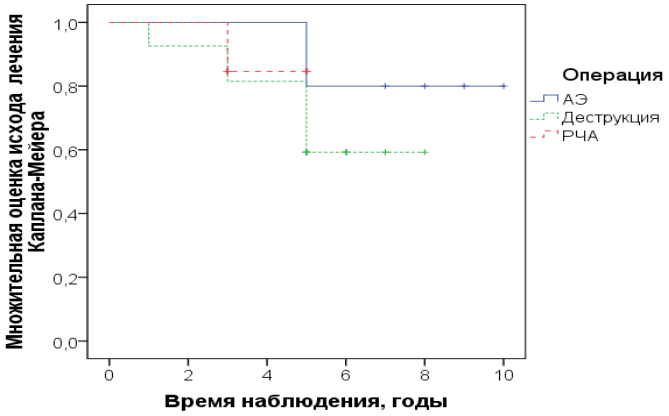


Рис.33. **Безрецидивная кумулятивная выживаемость после операции у больных с эссенциальной артериальной гипертензией**

При анализе прогностических факторов операции деструкции надпочечников статистически значимыми факторами, влиявшими на клиническую эффективность, были повышение гормонального фона надпочечников и выполнение эмболизации надпочечниковой вены (рис.34,35). Это позволяет выделить группу больных с эссенциальной АГ, у которых данная операция может быть оправданной.

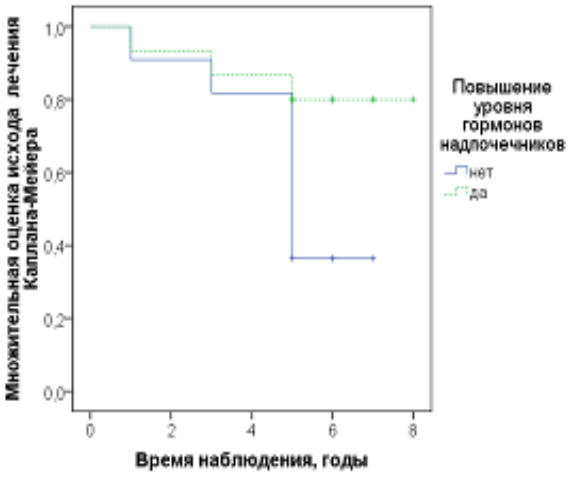


Рис.34. **Результат операции деструкции надпочечника в зависимости от повышения уровня гормонов надпочечников до операции**

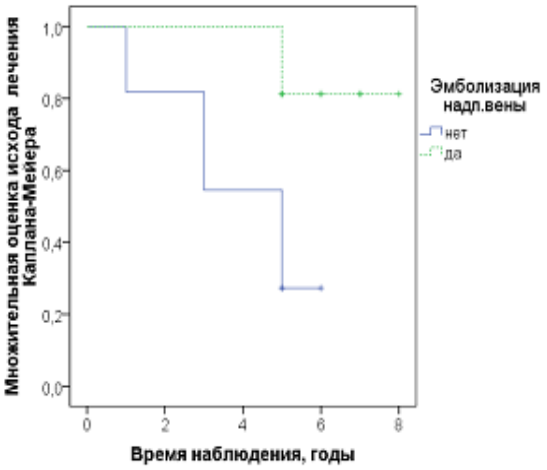
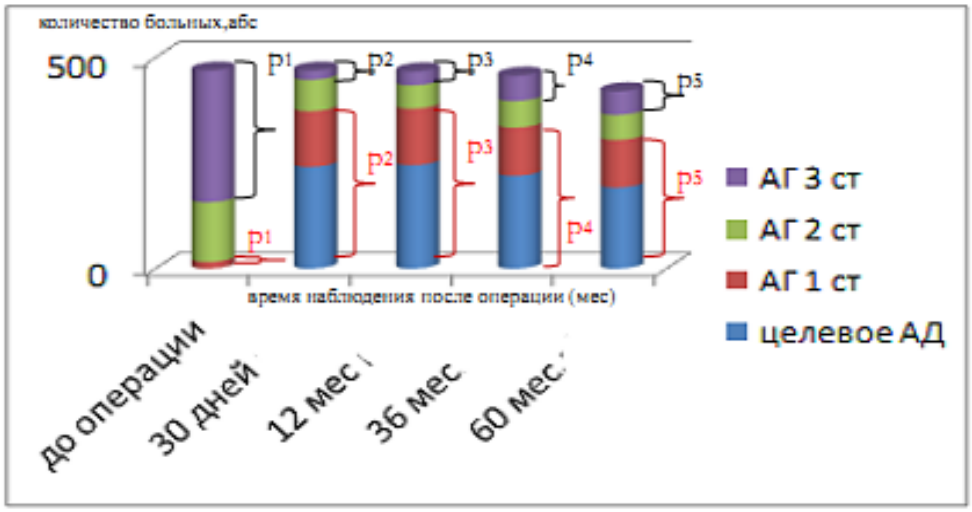


Рис.35. **Результат операции деструкции надпочечника в зависимости от выполнения эмболизации надпочечниковой вены.**

Общие результаты лечения 469 больных основной группы представлены на рисунке №36. При предложенном подходе у 72,7% больных за период наблюдения 5 лет после операции сохранялось целевое АД и АГ 1 ст (p_{1-5}<0,001 , p_{2-5} >0,05). Статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 ст (p_{1-5}<0,001).



P <0,001

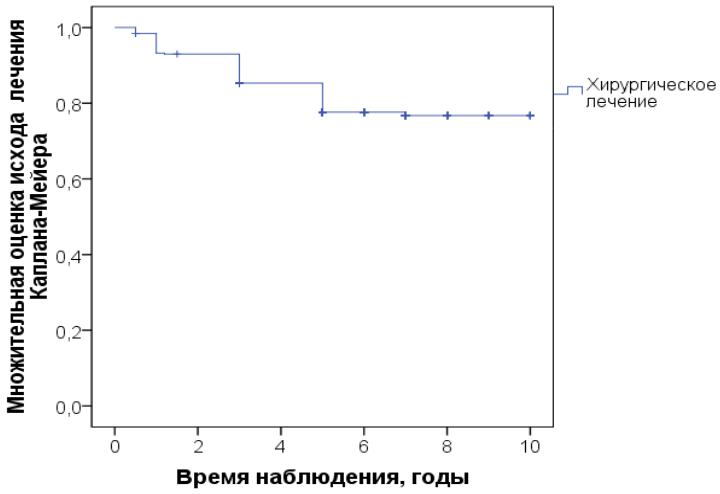


Рис.36. **Общие результаты лечения больных основной группы (N=469)**

Примечание: p – больные с АГ 3 ст; p – больные с целевым АД и АГ 1 ст

Для оценки клинической эффективности выработанного дифференцированного подхода было проведено сравнение полученных результатов в основной группе с результатами лечения больных группы сравнения. При этом было получено снижение числа неудовлетворительных результатов на 31,3% и увеличение числа положительных результатов на 31%. Посредством использования предложенного дифференцированного подхода удалось добиться снижения относительного риска на

73,9% и повышения относительной пользы на 56,1%. Разница в результатах была статистически значима (χ^2 =48,82, p<0,001).

Таким образом, использование разработанного дифференцированного подхода, предполагающего целенаправленное обследование больного с резистентной АГ на выявление факторов, участвующих в формировании АГ и стратегию определения объективных критериев необходимого количества и последовательности операций для коррекции резистентной АГ, статистически значимо приводит к стабилизации течения АГ и уменьшению числа кардиоваскулярных событий.

ВЫВОДЫ.

1. Для оптимизации лечебной тактики больного с резистентной артериальной гипертензией необходимо обследовать на выявление таких известных причин симптоматической артериальной гипертензии как, стенозы почечных артерий, патология надпочечников, стеноз каротидной бифуркации. При таком подходе у 76,8% больных были установлены “хирургические” причины гипертензии. Сочетание нескольких причин, каждая из которых предполагает выполнение операции, было установлено у 40,8% больных.
2. Значимыми прогностическими факторами клинической эффективности хирургического лечения при наличии изолированной причины резистентной АГ, являются длительность существования артериальной гипертензии и доказанная гормональная активность при опухолях надпочечников (коэффициенты корреляции Пирсена (HR) 0,695 и 0,895 соответственно при p<0,0001); длительность анамнеза артериальной гипертензии и наличие сахарного диабета при стенозе каротидной бифуркации (коэффициенты корреляции (HR) 0,660 и 0,578 при p<0,05); наличие микроальбуминурии и длительность анамнеза артериальной гипертензии при стенозе почечных артерий (коэффициенты корреляции (HR) -0,684 и 0,537 при p=0,0001). Разница при оценке кумулятивной выживаемости без клинического ухудшения и регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при этих факторах является статистически значимой.
3. У больных с резистентной артериальной гипертензией при одновременном выявлении гемодинамически значимого стеноза почечной артерии и гормонально-активного образования в надпочечнике показано этапное лечение с последовательным устранением обеих причин артериальной гипертензии. Для определения последовательности этапов следует использовать оценку риска развития почеч-

ных осложнений посредством применения калькулятора операционных рисков (свидетельство о гос.регистрации №2016611554 от 04.02.16). Больным с высоким (3-4) классом риска развития в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности необходимо первым этапом проводить восстановление кровотока по почечным артериям с последующим выполнением адреналэктомии в период от 1 до 3-х месяцев. При таком подходе частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 0%.

4. У больных с резистентной АГ при сочетании гормонально-активной опухоли надпочечника и стеноза каротидной бифуркации для решения вопроса об этапности выполнения операции необходимо проводить гипотензивную пробу (патент на изобретение №2689883 от 29.05.19). Если результаты гипотензивной пробы положительные, первым этапом необходимо выполнять операцию реконструкции сонных артерий. При отрицательной пробе реконструкцию сонных артерий следует выполнять вторым этапом. Частота развития осложнений в виде острого нарушения кровообращения в раннем послеоперационном периоде составила 0%, что свидетельствует о безопасности предложенного подхода.

5. При наличии у пациента поражения брахиоцефальных сосудов, стеноза почечных артерий и гормонально-активной опухоли надпочечников для решения вопроса о последовательности выполнения операции следует ориентироваться на результаты гипотензивной пробы и класс риска развития почечной дисфункции. При выработанном в работе подходе у 70% больных за период наблюдения 5 лет после операции сохранялось целевое АД и АГ 1 степени ($p<0,001$). Статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 степени ($p<0,05$), при этом за период наблюдения до 3-х лет доля больных с АГ 3 степени была 0%.

6. Если у больных с резистентной артериальной гипертензией не найдено объективных причин симптоматической гипертензии, хирургическое лечение показано только при отсутствии стойкого эффекта от проводимой многокомпонентной гипотензивной терапии. Оптимальной следует признать симпатическую ренальную денервацию почечных артерий, так как эта процедура оказалась на 27% эффективнее операции эндоваскулярной деструкции надпочечников. Кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений в течение 3-х лет составила 0,95. Через 5 лет после операции 86% больных имели целевое АД и АГ 1 ст ($p<0,05$).

7. Использование разработанной стратегии дифференцированного подхода к диагностике и хирургическому лечению больных с резистентной артериальной

гипертензией привело к улучшению клинических результатов на 31,3% (χ^2 =48,82, p<0,001). При этом у 72,7% больных за период наблюдения 5 лет после операции сохранялось целевое АД и АГ 1 степени (p<0,001). Статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 степени (p<0,001).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с резистентной артериальной гипертензией необходимо соблюдать принцип полного обследования больного как для исключения (подтверждения) резистентного течения гипертензии, так и для обнаружения наиболее вероятных причин симптоматического происхождения артериальной гипертензии, требующих хирургической коррекции.
2. Операции на надпочечниках следует выполнять только при доказанной гормональной активности (коэффициент корреляции Пирсена 0,895 при p<0,0001)
3. Больным с артериальной гипертензией при гиперплазии надпочечников без доказанной гормональной активности необходимо проводить исследования для выявления стеноза почечных артерий.
4. При выявлении у пациента нескольких “хирургических” причин, доказано участвующих в формировании резистентности АГ, для достижения хорошего клинического эффекта необходимо устранение всех патологических состояний.
5. При выполнении односторонней операции КЭАЭ у пациентов с резистентной артериальной гипертензией следует стремиться к удалению гломуса.
6. При наличии у пациента 3-х патологий (гормонально-активная опухоль надпочечника, стеноз почечной артерии и ИБП, гемодинамически значимый стеноз сонных артерий >70%) в случае отрицательной гипотензивной пробы и высоком классе риска почечной дисфункции последовательность этапов должна быть следующая: восстановление почечного кровотока – адреналэктомия – реконструкция сонных артерий. В случае отрицательной гипотензивной пробы и низком классе риска почечной дисфункции – адреналэктомия – восстановление кровотока по почечным артериям – реконструкция сонных артерий.
7. У больных с признаками нестабильной бляшки в устье почечных артерий и явлениями ишемической нефропатии необходимо при эндоваскулярных вмешательствах использовать разработанное устройство для защиты почечных артерий от дистальной эмболии (патент на полезную модель №168007 от 16.01.17).
8. При необходимости выполнения у пациентов с резистентной артериальной гипертензией сочетанных реконструкций всех прецеребральных артерий с одной сторо-

ны целесообразно использовать разработанный универсальный доступ к 1 сегменту ПКА, 1 сегменту ПА и каротидной бифуркации (патент на изобретение №2587953 от 01.06.2016).

9. Больным с эссенциальной резистентной АГ при отсутствии очаговых изменений в надпочечнике и наличии вторичного повышенного гормонального фона целесообразно выполнение эндоваскулярной деструкции надпочечника с обязательной эмболизацией надпочечниковой вены.

Патенты на изобретения.

1.Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016611554. Калькулятор рисков оперативного лечения при сосудистой патологии. Зарегистрировано 04.02.2016.Авторы: Кругомов А.В., Зеленко Л.С., Пищулина О.В., Горбунова С.В., **Фролова Е.В.**

2.Патент на изобретение №2587953. Способ универсального единого доступа для реконструкции каротидной бифуркации ,1-го сегмента позвоночной артерии, 1-го и 2-го сегментов подключичной артерии. Зарегистрировано 01.06.2016. Авторы: Вачёв А.Н., Дмитриев О.В., **Фролова Е.В.**

3.Патент на полезную модель №168007. Устройство для защиты почечных артерий от дистальной эмболии при эндоваскулярных вмешательствах.Зарегистрировано 16.01.17. Авторы: Сухоруков В.В., Крюков Н.Н., **Фролова Е.В**., Киселёва Г.И.,Каменев Е.В.

4.Патент на изобретение №2651895. Способ прогнозирования клинического эффекта после операции реваскуляризации почек у больных с ишемической нефропатией. Зарегистрировано 24.04.2018. Авторы: Вачёв А.Н., **Фролова Е.В**., Каменев Е.В.

5.Патент на изобретение №2689883. Способ определения этапности операций у больных с резистентной симптоматической артериальной гипертензией при сочетанном поражении надпочечников и сонных артерий. Зарегистрировано 29.05.2019. Авторы: **Фролова Е.В.**, Степанов М.Ю., Корытцев С.В.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации.

1.Вачёв А.Н. Влияние операций на сонных артериях на регресс двигательных нарушений у больных после ишемического инсульта/ А.Н.Вачёв, М.Ю. Степанов, **Е.В. Фролова**,О.В. Дмитриев// Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.9.-№2.-2003.-С.99-105.

2.Вачёв А.Н. Выбор доступа к первому сегменту подключичной артерии у больных ишемической болезнью сердца/ А.Н.Вачёв, **Е.В. Фролова**// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.-Т.1-№1.-2007.-С.62-64

3.Вачёв А.Н. Зависят ли результаты операции адреналэктомии при симптоматической артериальной гипертензии от морфологических изменений в надпочечниках?/ А.Н. Ва-

чёв, **Е.В. Фролова**, Н.А. Смолина//Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.17.-№3.-2011.-С.37-41.

4.Сухоруков В.В. Эндоваскулярное лечение больной с резистентной артериальной гипертензией, обусловленной аневризмой почечной артерии// В.В. Сухоруков, **Е.В. Фролова**, О.В. Терёшина и [др].-Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.17.-№4.- 2011.-С.49-51

5.Вачёв А.Н. Хирургическое лечение больного молодого возраста с артериальной гипертензией при неспецифическом аортоартериите с поражением почечных артерий// А.Н.Вачёв, В.В. Сухоруков, **Е.В. Фролова**.- Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.17.-№4.-2011.- С.148-150.

6.Вачёв А.Н. Хирургическое лечение больного с окклюзией основного ствола почечной артерии единственной почки.//А.Н.Вачёв, **Е.В. Фролова**, В.В. Сухоруков и [др].-Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.21.-№2.-2015.-С.192-197

7.Терёшина О.В. Периоперационное использование статинов в сосудистой хирургии // О.В. Терешина, А.Н. Вачёв, **Е.В. Фролова**.- Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.22.-№1.-2016.-С.11-21.

8.Вачёв А.Н. Течение резистентной артериальной гипертензии в отдалённом периоде после операции каротидной эндартерэктомии\\ А.Н. Вачёв, **Е.В. Фролова**, Д.А. Нефёдова.- Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.23.№1.-2017.-С.170-174.

9.Вачёв А.Н. Принципы отбора больных на реваскуляризацию почек при стенозах почечных артерий// А.Н.Вачёв, **Е.В. Фролова**, В.В. Сухоруков, Е.В. Каменев.- Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.- №3-2017.-С.38-44.

10.Фролова Е.В. Катетерная внутрисосудистая симпатическая денервация почек в лечении больных с рефрактерной артериальной гипертензией.// **Е.В.Фролова**, Н.В. Морковских, В.К. Корытцев, Л.Р. Булатова.- Аспирантский вестник Поволжья.-№5-6.-2017.-С.64-67.

11.Вачёв А.Н. Эффективность каротидной эндартерэктомии у больных с вертебробазилярной недостаточностью без значимого поражения позвоночных артерий.// А.Н. вачёв, О.В. Дмитриев, М.Ю., Степанов, **Е.В. Фролова**.- Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.24.-№4-2018.-С.104-108.

12.Фролова Е.В. Атеросклероз почечной артерии как морфологическая причина ишемического поражения почек. // **Е.В. Фролова**, Д.Р. Сахипов, Е.В. Каменев и [др].- Вестник медицинского института “РЕАВИЗ”.- №6.-2018.-С.34-38.

13.Фролова Е.В. Операция каротидной эндартерэктомии у больных с резистентной артериальной гипертензией // **Е.В. Фролова**.- Клиническая физиология кровообращения.-Т.14.-№4.-2018.-С.261-266.

14.Фролова Е.В. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации // **Е.В. Фролова**, А.Н. Вачёв, Н.В. Морковских, В.К. Корытцев.- Кардиология.-Т.59.-№4.-2019.-С.21-25.

15.Фролова Е.В. Хирургическое лечение симптоматической резистентной артериальной гипертензии у больных с новообразованиями надпочечников // **Е.В. Фролова**, Н.В. Морковских, Д.Р. Сахипов, В.К. Корытцев.- Анналы хирургии.-Т.24.-№1.-2019.-С.30-35.

Список сокращений.

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АРС – альдостерон-рениновое соотношение

АЭ – адреналэктомия

ИБП – ишемическая болезнь почек

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ОАМ – общий анализ мочи

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН – острая почечная недостаточность

ПА – почечная артерия

РАГ – резистентная артериальная гипертензия

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПА – стеноз почечной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДК – цветное дуплексное картирование