

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
“САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ”**

на правах рукописи

ФРОЛОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.26 –сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

**На соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научный консультант-
профессор А.Н. Вачёв**

Самара – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.Резистентная артериальная гипертензия. Современное состояние проблемы.....	11
1.1.Определение. Осложнения течения резистентной АГ.	13
1.2.Причины резистентной артериальной гипертензии.....	15
1.3. Алгоритмы диагностики.....	18
2.Хирургические аспекты лечения больных с РАГ.....	20
2.1. Надпочечниковые артериальные гипертензии.....	21
2.1.1. Первичный гиперальдостеронизм.....	22
2.1.2. Феохромоцитома.....	27
2.1.3. Синдром Иценко-Кушинга (эндогенный гиперкортицизм).....	29
2.2. Стенозы почечных артерий как причины резистентной АГ.....	31
2.3. Стенозы брахиоцефальных артерий как причины РАГ.....	37
2.4. Хирургическая тактика при сочетании нескольких причин артериальной гипертензии.....	40
3. Возможности хирургического лечения эссенциальной артериальной гипертензии.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	185
ВЫВОДЫ.....	203
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	207

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ-артериальная гипертензия

АД- артериальное давление

АКТГ-адренокортикотропный гормон

АПА-альдостерон-продуцирующая аденома

АРП-активность ренина плазмы

АРС-альдостерон-рениновое соотношение

ВАГ-вторичная артериальная гипертензия

ГБ-гипертоническая болезнь

ИБП-ишемическая болезнь почек

ИБС-ишемическая болезнь сердца

ИГА-идиопатический гиперальдостеронизм

КТ-компьютерная томография

КЭАЭ- каротидная эндартерэктомия

ЛСК-линейная скорость кровотока

ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН-острая почечная недостаточность

ПГА-первичный гиперальдостеронизм

РАГ-резистентная артериальная гипертензия

СКФ-скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПА-стеноз почечной артерии

УЗИ-ультразвуковое исследование

ХБП-хроническая болезнь почек

ХПН-хроническая почечная недостаточность

ЦДК-цветное дуплексное картирование

ЭКГ-электрокардиография

ЭХО-КГ- эхокардиография

RI-индекс резистивности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Под резистентной артериальной гипертензией (АГ) понимают состояние, когда на фоне одномоментного приёма трёх и более антигипертензивных препаратов, включающих диуретик в оптимальных дозах, артериальное давление (АД) пациента не достигает целевых значений (NSC,2010).

Распространённость резистентной артериальной гипертензии (РАГ) среди населения промышленно развитых стран составляет 13,2-27,3% (HIPERFRE, 2008; РЕГАТА, 2010). При этом, распространённость этого заболевания в общетерапевтической клинике фиксируется на уровне 4,4%, а в специализированных клиниках – до 20%.

Больные с резистентной артериальной гипертензией имеют достоверно более высокий риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у 13% больных развивается острый коронарный синдром с исходом в инфаркт миокарда, у 26,9% больных формируется хроническая сердечная недостаточность, у 7% на фоне резистентной артериальной гипертензии фиксируется стенокардия напряжения, у 6,8% развивается ишемический мозговой инсульт (ONTARGET investigators,2008; SHEP Cooperative Research Group,2010; Левин О.С., 2015).

Поиск адекватной лечебной стратегии у больных с резистентной АГ постоянно расширяется. В значительной мере это касается разработки и усовершенствования комбинаций антигипертензивных препаратов. Но только медикаментозное лечение не решает проблему. Дело в том, что у 5-35% больных с резистентной АГ причина заболевания обусловлена наличием у них вторичного (симптоматического) характера АГ. При этом, среди причин симптоматических АГ на 2-ом и 3-ем местах находятся стенозирующие поражения почечных артерий (21%) и патология надпочечников (15,8%). Частота поражения органов-мишеней и скорость прогрессирования патологиче-

ских процессов при вторичных АГ значительно превышают таковые при истинной гипертонической болезни (РЕГАТА,2010; Чазова И.Е., 2016).

Сегодня уже доказано, что если выявляется изолированная патология, приведшая к симптоматической резистентной АГ, то у 90% этих больных посредством операции удаётся добиться значительного клинического улучшения. Это такие операции, как устранение стеноза почечных артерий, каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), адреналэктомия. Однако, исследования S.Leshem et al (2013) показали, что при обследовании больных в специализированных центрах артериальной гипертензии монопатология характерна лишь для 25% этих больных. Ещё у 45% больных находили 2-3 причины резистентности АГ, а у 29%- сочетание 4-х и более причин. В то же время, ни в отечественных, ни в зарубежных рекомендациях не приведено алгоритмов действий и тактики лечения данной категории больных, не определены критерии, влияющие на выбор последовательности хирургического лечения при наличии у больного нескольких причин симптоматической АГ.

До настоящего времени не сформировано единого мнения и имеются лишь отдельные публикации о влиянии операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) на течение АГ (Ejaz A., 1999; Крюков Н.Н., Вачёв А.Н., 2013;Фокин А.А., 2014, Виноградов Р.А., 2017; Гавриленко А.В.,2019). При этом, имеющиеся данные о влиянии этой операции на регуляцию АД достаточно противоречивы, а отдалённые результаты и степень выраженности антигипертензивного эффекта операции требуют дополнительной оценки.

Сегодня ещё нет данных, на основании которых можно было бы прогнозировать клиническую эффективность результатов хирургического лечения при таких сочетанных причинах резистентной артериальной гипертензии, как стенозы почечных артерий и гормонально-активные новообразования надпочечников.

Полностью не оценен такой метод лечения резистентной АГ, как билатеральная внутрисосудистая симпатическая денервация почек. Количество

публикаций по этой технологии лечения артериальной гипертензии возрастает, но все они отличаются малым количеством наблюдений.

Таким образом, несмотря на существенную длительность изучения проблемы лечения больных с резистентной артериальной гипертензией, можно констатировать, что на современном этапе сохраняется целый пласт нерешённых вопросов выбора тактики, прежде всего, хирургического лечения больных при сочетании у них нескольких причин симптоматических АГ.

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе такие вопросы ведения больных с РАГ, как алгоритмы диагностики при различных сочетанных причинах развития АГ, определение последовательности и особенностей техники выполнения хирургических операций при обнаружении нескольких причин АГ предполагают проведение дополнительных исследований. Особенно это относится к сочетанию таких причин резистентной АГ, как цереброваскулярная и надпочечниковая, цереброваскулярная и реноваскулярная. Не выработаны алгоритмы последовательности выполнения хирургических вмешательств при сочетании у больного нескольких причин гипертонических состояний, не разработаны объективные критерии, позволяющие определить последовательность выполнения операций. Кроме того, не оценены факторы, влияющие на клинический эффект оперативного вмешательства, не изучено влияние этих факторов на прогноз хирургического лечения. Не разработаны чёткие показания и техническое исполнение радиочастотной внутрисосудистой симпатической денервации почечных артерий у больных с истинной резистентной артериальной гипертензией.

Цель исследования

Выработать стратегию хирургического лечения больных с резистентной артериальной гипертензии 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.

Объект исследования

633 больных с резистентной АГ, которые находились на обследовании и лечении в клинике факультетской хирургии за период с 1997 по 2016 гг.

Истории болезней, выписки из историй болезней и амбулаторные карты этих больных, протоколы операций и гистологических заключений за весь период исследования.

Научная новизна

Впервые разработана программа ЭВМ для оценки рисков при сосудистой патологии у больных с симптоматической артериальной гипертензией при сочетании у них патологии надпочечников и почечных артерий (свидетельство о гос.регистрации программы для ЭВМ №2016611554 от 04.02.16).

Впервые разработан способ определения последовательности хирургических вмешательств у больных с симптоматической артериальной гипертензией при сочетании у них патологии надпочечников и гемодинамически значимого стеноза каротидной бифуркации (Патент на изобретение №2689883 от 29.05.19).

Впервые обоснована последовательность хирургических вмешательств у больных с симптоматической артериальной гипертензией при сочетании у них патологии надпочечников и почечных артерий на основании разработки шкал оценки рисков при сосудистой патологии (свидетельство о гос.регистрации программы для ЭВМ №2016611554 от 04.02.16).

Впервые разработан универсальный доступ, из которого можно выполнить сочетанные реконструкции всех прецеребральных артерий (Патент на изобретение № 2587953 от 01.06.2016).

Впервые разработано устройство для стентирования почечных артерий у больных с АГ и ишемической нефропатией с целью снижения риска развития периоперационных дистальных эмболий (патент на полезную модель № 168007 от 16.01.2017).

Определена значимость операции каротидной эндартерэктомии у больных со значимым стенозом (>70%) каротидной бифуркации в комплексном лечении больных с резистентной артериальной гипертензией.

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).

Теоретическая и практическая значимость

Предложен алгоритма обследования пациентов с РАГ, посредством которого стало возможно определять причину развития некорректируемого гипертонического состояния и осуществлять отбор больных на хирургическое вмешательство при выявленных нескольких причинах симптоматической АГ.

Разработана программа ЭВМ для оценки рисков при сосудистой патологии, использование которой у больных с симптоматической артериальной гипертензией приведёт к определению безопасной последовательности хирургических вмешательств у больных с сочетанной патологией надпочечников, почечных артерий и стенозами каротидной бифуркации

Предложен универсальный доступ к 1 сегменту подключичной артерии, 1 сегменту позвоночной артерии и каротидной бифуркации, использование которого позволит хирургам значительно снизить число послеоперационных осложнений.

Разработано защитное устройство при стентировании почечных артерий, внедрение и использование которого приведет к уменьшению частоты послеоперационных эмболических осложнений и прогрессирования почечной дисфункции.

Результатами исследования доказано, что использование разработанного способа определения последовательности хирургических вмешательств у больных с симптоматической артериальной гипертензией при сочетании у них патологии надпочечников и гемодинамически значимого стеноза каротидной бифуркации позволит снизить частоту церебральных осложнений в интра- и послеоперационном периодах.

Разработаны критерии отбора на хирургическое лечение больных с истинной резистентной АГ и отсутствием объективных причин вторичной артериальной гипертензии, соблюдение которых позволит выполнять операции, способствующие улучшению клинического состояния «бесперспективных» пациентов, у которых другие методы лечения оказались не эффективны.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обоснованность 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.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс (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 Ульяновской области. Полученные в работе данные используются при преподавании курса “Хирургические болезни” для студентов 4 и 6 курсов лечебного факультета, проведении практических занятий со слушателями института последипломного образования по специальности “сердечно-сосудистая хирургия”.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Большое число клинических наблюдений (n=633), многоплановое качественное обследование больных, длительность наблюдения 5 и более лет после операции, применение научного анализа с использованием современных методов медицинской статистики и доказательной медицины, является подтверждением достоверности расчётов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Основные положения работы были доло-

жены 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), различных региональных, областных и городских конференциях.

Публикации результатов исследования

По результатам проведённого исследования опубликовано 49 работ, включая 9 статей в 2 рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus), 6 статей в 5 ведущих российских журналах, включённых в Перечень Российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук, 3 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами университета

Исследование выполнено в соответствии с НИР СамГМУ «Комплексное лечение пациентов с хроническими заболеваниями аорты и её ветвей» № государственной регистрации 114071570015.

Личный вклад

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, участвовала в ку-

рации всех больных, а также проводила динамическое наблюдение в отдаленном периоде. Статистическая обработка и анализ полученных результатов исследований выполнены автором лично.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 235 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.

1 ГЛАВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ

Впервые определение резистентной артериальной гипертензии (АГ) было дано в 1978 году в работах Gifford R, Tarazi R [90]. Уровень целевого АД считали равным 140 и 90 мм рт ст до 2016 года, а сегодня - 130 и 80 мм рт ст (после 2017). На современном этапе развития медицины под резистентной АГ понимают состояние, когда на фоне одномоментного приёма трёх и более антигипертензивных препаратов, включающих диуретик в оптимальных дозах, невозможно добиться целевых значений АД [1,39]. Кроме того, в понятие резистентной АГ включают и те ситуации, когда у пациента целевой уровень АД достигается, но при назначении четырёх и более антигипертензивных препаратов [41].

Точная распространённость резистентной АГ в мире неизвестна. Результаты Фрамингемского исследования, проведённого Lloyd-Jones D et al в 2000 году, показали, что лишь 48% респондентов имели целевой уровень АД менее 140 и 90 мм рт ст [116]. Уже отмечено, что в странах Евросоюза ситуация с контролем АД в последние годы прогрессивно ухудшается. Так, в 6 крупных европейских странах частота достижения целевого уровня АД у больных, получавших лечение, находилась в диапазоне 19-40% [123,129,133].

Неоспорим тот факт, что частота встречаемости резистентной АГ во многом зависит как от обследуемой группы больных, так и от условий диагностики. По данным исследования Annual Data Report (2005), распространённость резистентной АГ составила 5% в общей клинической практике, но достигала 50% среди пациентов в специализированных клиниках [138]. Подобная закономерность была выявлена и в работах Leshem S. et al (2013). Им были подвергнуты анализу пациенты, которые получали лечение по поводу АГ в общетерапевтической клинике и клинике, специализирующейся на лечении АГ. Распространённость резистентной АГ в общетерапевтической клинике

составила 4,4%, а в специализированной достигала 16% [30]. В России подобные исследования представлены в работах Ж.Кобалава и И.Е. Чазовой [39,82]. Также Leshem et al (2013) было показано, что лишь у 25% пациентов была определена какая-либо одна причина существования АГ. У 45,2% таких причин было 2-3, а у 28% обнаруживалось 4 и более причин.

Данные по распространённости резистентной АГ в РФ отсутствуют. В единичных работах встречаются сведения о том, что частота достижения целевого уровня АД среди жителей России не превышает 15% [57,81,83,86].

Уже доказано, что существуют прямые параллели между резистентной АГ и тяжёлыми, а порой и малообратимыми поражениями органов-мишеней. При этом, остаётся открытым вопрос о том, что является первопричиной – сама АГ или заболевание органов-мишеней? В различных руководствах по АГ констатируется тот факт, что резистентность АГ к лечению чаще встречается при сахарном диабете, ХПН, выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [51,90,190,201]. Так, ещё Cuspidi et al в 2001 году обнаружили более частое выявление гипертрофии левого желудочка, утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий, 2 стадии ретинопатии у больных с резистентной АГ по сравнению с контрольной группой больных.

Резистентная АГ является независимым и важнейшим фактором риска развития инсульта. Так, во всех возрастных группах была установлена прямая связь между степенью повышения систолического и диастолического АД и риском развития инсульта. Чем выше уровень АД после уже перенесённого инсульта, тем выше риск развития повторного ишемического эпизода. [80,111,199,201,211,220]. По данным Левина О.С (2010) повышение уровня систолического АД на 12 мм рт ст, а диастолического АД на 5 мм рт ст сопряжено с увеличением риска возникновения инсульта на 34% [26,89].

Исследование РЕГАТА, выполненное под руководством Чазовой И.Е (2010), показало, что 11% больных с впервые выявленной АГ имели симптоматический характер [82,83]. У этих больных были верифицированы хрони-

ческие паренхиматозные заболевания почек, стенозы почечных артерий, первичный гиперальдостеронизм. Многие авторы указывали, что хроническая болезнь почек (ХБП) является довольно частым следствием трудноуправляемой АГ [30,51,68]. По данным исследования NHANES было установлено, что в общей популяции 3% людей с АГ имели повышенный уровень креатинина. Почти 75% получали гипотензивные препараты, но частота достижения целевого АД (130 и 85 мм рт ст) была невысокой и составляла менее 15% [160]. Согласно исследованию ALLHAT, именно наличие ХБП оказалось значимым предиктором резистентности АГ к терапии. И именно эта категория больных требовала расширения диагностического поиска и изменения стратегии лечения [123].

Согласно регламентирующим документам при определении стратегии лечения больного с РАГ необходимо: 1. выявить факторы риска резистентной АГ и провести соответствующие мероприятия по модификации образа жизни; 2. провести диагностику и лечение заболеваний, которые могут быть причинами вторичной АГ, а также исключить медикаменты, побочным эффектом которых является повышение АД; 3. использовать эффективные комбинированные стратегии терапии [1,41,90,103,129,177].

Таким образом, выявление у больных резистентной артериальной гипертензии необходимо в виду высокой вероятности наличия у них потенциально устранимых вторичных причин развития гипертензии.

1.2. ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В 2008 г. в журнале Hypertension было опубликовано научное соглашение Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА), в котором обсуждались вопросы диагностики и лечения больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ) [90]. Эксперты АНА обратили внимание на ключевые проблемы ведения больных с резистентной АГ – диагностику этой патологии и подходы к ее лечению. В диагностике важнейшим

является определение причины резистентной гипертензии (а точнее – совокупность причин, поскольку у большинства больных резистентная АГ имеет полиэтиологическую природу), а также проведение дифференциального диагноза с, так называемой, псевдорезистентностью.

При этом важно уточнять диагноз с помощью суточного мониторирования АД, чтобы исключить «гипертензию белого халата», а также изучить вопрос приверженности пациента к лечению [199,212]. Нельзя забывать и о таких простых вещах, как правильная техника измерения АД. Некорректные результаты обследования пациента нередко создают ложное впечатление о плохом контроле АД и не дают возможности оценить эффективность лечения должным образом [204,212].

Очень важен поиск причин вторичного механизма как повышения АД, так и недостаточного ответа на гипотензивную терапию. К частым причинам вторичной АГ относят обструктивное ночное апноэ, паренхиматозные заболевания почек, стеноз почечных артерий, первичный альдостеронизм; к более редким – феохромоцитома, болезнь или синдром Кушинга, гиперпаратиреоз, коарктация аорты, опухоль головного мозга, стенозы сонных артерий [80,99,105,115,143,147,255]. Многие авторы рекомендуют осуществлять поиск вторичной АГ, ориентируясь на результаты лабораторных и инструментальных методов обследования [30,41,81]. Так, изменения мочи (протеинурия, гематурия) могут указывать на связь АГ с хроническим заболеванием почек. Именно высокая АГ, которая сохраняется при терапии различными комбинациями антигипертензивных препаратов, часто является первым проявлением хронической почечной недостаточности. M.G. Saelen et al (2005) указывали, что данную ситуацию нередко констатируют на том этапе, когда возможности стабилизации функции почек уже практически исчерпаны [77].

Во многих исследованиях и соглашениях, посвящённых резистентной АГ, делается акцент на выявление вторичных артериальных гипертензий, имею-

щих, так называемые “хирургические” причины. Своевременное их устранение может привести к полному излечению больного [51,80,118,204,207].

Резистентная АГ, впервые возникшая у пожилого пациента в сочетании с ухудшением функции почек, нарастающим при назначении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, форсированном диурезе (в т.ч. медикаментозном), избыточном и/или резком снижении АД, чаще всего указывает на наличие стенозирующего поражения магистральных почечных артерий. [77,96,115,143,160,241].

Такие заболевания как первичный альдостеронизм и феохромоцитома занимают всё более значительное место в структуре выявляемых причин резистентной АГ [82, 163,227]. Например, авторы соглашения АНА считают, что может оказаться полезным внедрение скрининга на **первичный альдостеронизм** у любого больного с АГ [80]. Так, в исследовании L. Mosso et al. (2003), включившем более 600 пациентов с АГ, распространенность первичного альдостеронизма составила 6,1%. При этом, она зависела от выраженности гипертензии и среди больных с тяжелой АГ (>180/110 мм рт. ст.) достигала 13% [181]. В исследовании В.Ж. Gallay et al. (2001), проведенном в г. Сиэтл (США), первичный альдостеронизм был диагностирован у 17% пациентов с резистентной АГ [90,250]. Ученые из Алабамского университета г. Бирмингема, США (2002) сделали вывод о том, что количество больных с первичным альдостеронизмом среди “гипертоников” может достигать 20% [244]. Подтверждают этот вывод и норвежские ученые из г. Осло, результаты исследования которых свидетельствуют о наличии среди больных резистентной АГ 23% пациентов с первичным альдостеронизмом [209].

Если же АГ действительно резистентна к лечению, то первоочередной задачей её клинической оценки является своевременное выявление маркеров злокачественности. Ещё Е.М. Тареев (1948) под истинно злокачественной АГ подразумевал очень быстрое поражение органов-мишеней. Так, развитие

тяжелой левожелудочковой недостаточности, мозговых инсультов и гипертонической энцефалопатии со спутанностью сознания, ухудшение зрения вплоть до полной слепоты, хроническая почечная недостаточность могут возникать в течение нескольких суток с момента первого повышения АД.

Таким образом, следует сделать заключение о том, что в структуре резистентной артериальной гипертензии подгруппа больных с вторичной АГ достаточно велика и на современном этапе этот факт предполагает необходимость уделять особое внимание своевременной диагностике и определению оптимальной тактики хирургического лечения.

1.3.АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ

Алгоритмы диагностики при резистентной АГ за последние 10 лет претерпели ряд изменений. В настоящее время существует два диаметрально разных подхода к диагностике данного состояния. Одни авторы предлагают алгоритм, включающий достаточно большое количество обследований, которые необходимо проводить одному больному [41,56,85,113]. Рекомендации американской ассоциации кардиологов 2017 года демонстрируют наиболее упрощённый подход к диагностике причин резистентной АГ [193]. Здесь на первое место поставлена необходимость диагностики, так называемых “хирургических” причин резистентной АГ вторичного (симптоматического) происхождения.

Среди специалистов, которые целенаправленно занимаются лечением больных с резистентной АГ, более распространён трёх-этапный подход к диагностике и лечению данных больных. Он был разработан в соответствии с согласительными документами по лечению резистентной АГ [90,133,181]. Первый этап подразумевает исключение псевдорезистентности. Для этого следует оценить правильность измерения АД, приверженность пациента к лечению и соблюдение им всех рекомендаций, проанализировать характер и режим проводимой антигипертензивной терапии [103]. Рутинными и строго

обязательными диагностическими тестами считают ЭКГ в покое, клинический анализ крови, ОАМ, определение концентрации креатинина, калия, глюкозы натощак, холестерина, липопротеидов и триглицеридов крови, расчет скорости клубочковой фильтрации. Для оценки состояния органов-мишеней одни авторы предлагают проведение УЗИ почек, ЭХО-КГ, определение скорости распространения пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, микроальбуминурии и состояния глазного дна [85,190,250]. Другие авторы считают, что можно ограничиться исследованием УЗИ почек для оценки их макроморфологии, Эхо-КГ и проведением суточного мониторирования АД [177,181].

Второй этап – исключение или подтверждение симптоматической АГ. Одни авторы рекомендуют проводить весь спектр обследования каждому больному с выявленной артериальной гипертензией [129]. Другие – только при подтвержденной резистентности АГ [181]. Colhoun D et al (2008) предлагал выделять группу больных, подозрительных в отношении наличия симптоматической гипертензии, и проводить у них расширенное обследование вне зависимости от наличия резистентности АГ [90]. Эта же позиция была отражена в Рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (2010). При этом, спектр рекомендуемых обследований достаточно велик. Согласно рекомендациям он включает обязательное определение активности ренина плазмы (АРП), концентрации альдостерона плазмы и их соотношения, дуплексное сканирование почечных артерий, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и головного мозга, сомнография, ангиосцинтиграфия почек (при снижении СКФ < 30 мл/мин) и каптоприловый тест, метанефрины в плазме крови/моче на фоне гипертонического криза, оценка кортизола крови утром и вечером, супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, определение уровня АКТГ.

Третий этап – диагностика резистентной эссенциальной гипертензии. Он должен проводиться в специализированных центрах артериальной гипертензии. На этом этапе рекомендуют проведение катетеризации надпочечниковых вен с определением АРП и альдостерона, транскутанной нефробиопсии под контролем УЗИ, клонидиновый тест при подозрении на феохромоцитому/параганглиому, ангиографию почечных артерий, сцинтиграфию с метилйодбензилгуанидином (МЙБГ) для исключения вненадпочечниковых форм феохромоцитомы. Здесь уже набор исследований индивидуализирован, ориентирован на данные, полученные на 2-ом этапе. Задачи данного этапа – достоверно исключить (или подтвердить) симптоматическую резистентную АГ и осуществить отбор пациентов для альтернативных инвазивных методов лечения резистентной АГ.

Таким образом, при анализе литературы остаются неясными ответы на такие вопросы, как: кому, когда и в каком объёме проводить диагностические исследования для исключения вторичного характера резистентной артериальной гипертензии? Следует ли останавливаться на одной, “явной” для врача причине симптоматической артериальной гипертензии или необходим скрининг определения всех значимых причин? Какую тактику обследования и лечения выбрать у больного с несколькими возможными причинами резистентной артериальной гипертензии?

2. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Согласно рекомендациям американского общества кардиологов (2016) и европейской ассоциации кардиологов (2017) во время проведения обследования пациентов с РАГ именно симптоматические АГ должны быть исключены в первую очередь [193]. На основании совокупности клинических рекомендаций был сформирован перечень клинических ситуаций, при которых высока вероятность обнаружения вторичной АГ. Среди основных – АГ в молодом возрасте без отягощённой наследственности, внезапное “озлокачествле-

ние” АГ, гипокалиемия, систолический шум в проекции почечных артерий, внешние признаки болезни Кушинга, резкое повышение АГ у пациент пожилого возраста, снижение АД после блокады ренин-альдостероновой системы в сочетании с ухудшением функции почек [90,129,137,152,173].

Среди причин вторичных (симптоматических) артериальных гипертензий основной акцент направлен на выявление, так называемых, “хирургических” форм вторичной артериальной гипертензии. К ним относят, прежде всего, стенозы почечных артерий, поражение надпочечников, стенозы сонных артерий.

Значимость раннего выявления вторичного характера АГ велика. Так, ещё в 1977 г. Г.Л. Ратнер и В.Н. Чернышёв в своих работах показали, что эффективность хирургического лечения больных с симптоматическими АГ была более 70%, в том числе и в отдалённом периоде [61]. В последующем это было подтверждено и в работах Крылова В.П. (1998), Турсунова Б.З (2002), Сухорукова В.В. (2004). В тоже время в таких исследованиях, как STAR, AS-TRAL и CORAL не было выявлено достоверной разницы в эффективности медикаментозного и хирургического лечения при таких видах вторичной АГ, как реноваскулярная (АГ при стенозах почечных артерий) [214].

2.1. НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ.

По результатам отдельных эпидемиологических исследований в структуре заболеваний, которые сопровождаются повышением АД, вторичные АГ составляют 25-35% [82,204,242]. При этом, на АГ надпочечникового происхождения приходится 15-25% из них. За последние 20-25 лет на смену рентгенологическим (рентгенотомография в условиях ретропневмоперитонеума) (Ратнер Г.Л., Чернышёв В.Н.) и радиоизотопным (сканирование надпочечников с ¹³¹I-19-йодхолестерином) методам диагностики пришли новые методы с высокой разрешающей способностью. Внедрение методов топической диагностики высокого разрешения (КТ, МРТ) привело к увеличению частоты “случайно” выявляемых образований надпочечников у больных с АГ

[50,102,144]. Как свидетельствуют данные литературы, до 20-30% гормонально-неактивных опухолей надпочечников сочетаются с АГ, происхождение которой не связано с поражением надпочечников [28,52,144]. Понятно, что необоснованное проведение у таких пациентов оперативного лечения не избавит их от АГ. Именно поэтому в настоящее время считается недопустимым установление показаний к операции адреналэктомии лишь на основании выявленного объёмного образования в надпочечниках [8,54]. Однако, до настоящего времени встречаются работы, в которых показания к операции устанавливаются лишь на основании 2-х факторов - АГ в сочетании с опухолью надпочечника [66,71]. Для решения вопроса о правильной тактике лечения рекомендуют ориентироваться не столько на степень морфологических изменений в надпочечниках, сколько на клинические проявления и изменения гормонального фона, которые при патологии надпочечников могут быть разнообразными [8,74].

2.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ.

Джером Конн в 1955 году впервые опубликовал работу об успешном излечении артериальной гипертензии у больного после удаления опухоли надпочечника. Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, который развивается в результате избыточной продукции альдостерона корковым веществом надпочечников. При этом, секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе. Источником повышенной концентрации альдостерона являются опухолевые или гиперпластические изменения в коре надпочечников.

На долю первичного гиперальдостеронизма, как одной из причин развития резистентной артериальной гипертензии, приходится от 1-3 до 9-15%.

По данным, представленным И.К. Шхвацабая, в мире за период с 1955 по 1984 гг было описано около 400-500 больных с данной патологией [18]. Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют, что частота диагностики ПГА прогрессивно возрастает [225,231]. Так, по данным ФГУ

“Эндокринологический научный центр” распространённость ПГА среди всех больных с АГ составляет 17% , а среди больных с симптоматическими АГ – 35% [28,45].

Традиционно, клиническая картина первичного гиперальдостеронизма складывается из трёх основных синдромов – сердечно-сосудистого, нейромышечного и почечного. Практически постоянным синдромом ПГА является артериальная гипертензия. Её частота составляет 75-98% [19,79]. Тем не менее, такие авторы, как Калинин А.П. с соавт (2000), Ветшев П.С. с соавт (2001) приводят данные, что у 4% пациентов с ПГА давление сохраняется на уровне нормальных цифр [18,37]. Частота злокачественного течения АГ при ПГА – 6-9% [29]. Злокачественное течение характеризуется более быстрым, чем при эссенциальной гипертензии, развитием дегенеративных изменений в сетчатке глазного дна. Как Дж.Конн в своих работах (1965), так и исследования Milliez P (2005) показали ,что частота сосудистых осложнений при ПГА составляла 20-25%. В их исследованиях было выявлено, что у 50% больных с ПГА наблюдалось поражение сосудов глазного дна , а у 20% - нарушение функции зрения вследствие трофических изменений [19,177]. В работах Stowasser M. et al (2003) и Milliez P.et al (2005) было показано, что у больных с ПГА в сравнении с больными с ГБ риск (частота) сердечно-сосудистых осложнений был выше в 4,2 раза, инфаркта миокарда – в 6,5 раз, фибрилляции предсердий – в 12,1 раз [90,225].

Развитие нейромышечного и почечного синдромов обусловлено наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Нейромышечный синдром (мышечная слабость, судороги, парестезии) встречается у 38-75% больных [17,18]. Почечный синдром проявляется снижением концентрационной способности почек, полиурией, полидипсией, никтурией. Он встречается у 50-70% больных с ПГА. В то же время, по данным П.С. Ветшева, В.И. Подзолкова (2006) частота нейромышечного синдрома составляла 35%, почечного - 28% [18]. Сегодня большинство исследователей сходятся во мнении, что если

у больного отсутствуют другие, кроме АГ, проявления гиперальдостеронизма, то это не повод для отказа от дальнейшего обследования [227,231].

Современная диагностика ПГА складывается из лабораторного подтверждения низкоренинового гиперальдостеронизма и определения его нозологической формы.

При формировании лечебной тактики основным этапом после подтверждения ПГА является установление его нозологической формы. Альдостеропродуцирующая аденома (АПА) и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) встречаются чаще всего (до 95% всех больных с ПГА). Именно эти виды первичного гиперальдостеронизма имеют важное клиническое значение. Основная цель в диагностике нозологических вариантов ПГА заключается именно в дифференциальной диагностике между АПА и ИГА. Различные подходы в лечении больных с альдостеромой и ИГП, плохой прогноз при неправильно выбранной тактике лечения делают эту проблему крайне актуальной.

Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) надпочечника – солитарная опухоль, которая локализуется в клубочковой зоне коркового слоя коры надпочечника и продуцирует альдостерон. 80% альдостером вырабатывают альдостерон абсолютно автономно, при этом механизм обратной отрицательной связи между опухолевыми клетками и ренин-альдостероновой системой (РАС) полностью утерян. У 20% больных с АПА сохраняется различной степени чувствительность к ангиотензину II [78]. По данным различных авторов распространённость АПА у больных с ПГА составляет 40-85% [102,171]. По морфологическим характеристикам АПА представлена крупными светлыми клетками на фоне неизменённой, атрофированной или гиперплазированной ткани надпочечника [53,91].

Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) – двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия. Эта форма ПГА встречается у 1\3 больных с ПГА и составляет, по оценкам разных исследователей, 20-55% [21]. При морфоло-

гическом исследовании выявляется двухсторонняя микро- или макронодулярная гиперплазия без очаговых изменений [53]. Основной отличительной чертой ИГА от альдостеромы является выраженная функциональная зависимость клеток коры надпочечника от уровня ангиотензина II. При этом, данная зависимость сохраняется даже при самых низких значениях активности ренина плазмы (АРП). Именно эту особенность важно учитывать при оценке гормонального статуса больного с первичным гиперальдостеронизмом.

В качестве критерия дифференциальной диагностики АПА и ИГА предлагают использовать уровень 18-гидроксикортикостерона плазмы (18-ГКС) [49]. Однако в России этот метод широкого распространения не получил, несмотря на чувствительность 82%.

При сомнительных показателях функциональной автономии опухоли и при двусторонних объёмных образованиях в надпочечниках наиболее точным методом оценки функциональной активности надпочечников считается флебография с суперселективным забором крови непосредственно из надпочечниковых вен [29]. Однако, отсутствует единый общепринятый протокол интерпретации результатов данного исследования.

Значение методов топической диагностики (КТ и МРТ) для дифференциального диагноза различных форм ПГА примерно одинаково. По мнению большинства авторов, оптимальным методом с высокой чувствительностью (90-95%) и специфичностью является компьютерная томография [50,74,102].

Тактика лечения больных с первичным гиперальдостеронизмом зависит от его нозологической формы. В лечении идиопатического первичного гиперальдостеронизма (ИГА) основное место принадлежит консервативной терапии. Ключевым звеном патогенетической терапии ИГА является спиронолактон. Вопрос о хирургическом лечении при ИГА рассматривают лишь в случае абсолютной резистивности АД к многокомпонентной гипотензивной терапии (своеобразное хирургическое “окно надежды”) [9,28,29,42,137].

На сегодняшний день все исследователи единодушно сходятся во мнении, что хирургическое лечение при ПГА показано при АПА, альдостеронсекретирующей карциноме и первичной надпочечниковой гиперплазии. Как правило, выполняют одностороннюю адреналэктомию с опухолью. Применяют как традиционные доступы (торакофренотомический, люмботомию и лапаротомию), так и лапароскопические технологии [37,52,65,66,70].

Однако, хирургическое лечение АПА не всегда приводит к полной нормализации АД. Число хороших результатов колеблется от 46 -57 % до 62-76 % [18,26,75,109,136], а неудовлетворительных – от 5-6% до 14 -25 % [37,114,166,184].

Факторам прогнозирования исходов операции посвящено множество исследований, однако их результаты весьма противоречивы и единого мнения на этот счёт нет. Так, в работах Sapiensa J (2006) возраст и отягощённый семейный анамнез являлись доказанными предикторами развития у них эссенциальной АГ как причины сохранения или рецидива АГ после операции [215]. Калинин А.П. с соавт.(2001) использовали интраоперационную биопсию почек [37]. Ими было показано, что гломерулосклероз и артериолосклероз были факторами, определявшими высокую вероятность сохранения резистентности АГ в послеоперационном периоде. Ветшев П.С с соавт (1997, 2001) Устинова С.Е. (1989) Майстренко Н.А. (2000) изучали зависимость клинического эффекта от морфологических изменений в тканях удалённого надпочечника [17,75,50]. Выраженный гипотензивный эффект был отмечен после односторонней адреналэктомии при сочетании АПА с атрофией коркового слоя надпочечников. У больных, у которых аденома сочеталась с узелковой гиперплазией, после адреналэктомии сохранялась АГ, но её легко удавалось контролировать гипотензивными препаратами.

Таким образом, многие из представленных факторов прогноза являются ретроспективными, что значительно снижает их ценность. Поэтому поиск

прогностически значимых критериев, которые можно использовать на этапе планирования операции, остаётся важной и ещё нерешённой задачей.

2.1.2. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Резистентная АГ с кризовым течением “диктует” необходимость поиска феохромоцитомы. Феохромоцитома – опухоль из хромаффинной ткани. У 85% больных с гиперпродукцией катехоламинов опухоль локализуется в ткани мозгового слоя надпочечников. У остальных определяют, так называемые, параганглиомы – опухоли экстраадrenalной хромаффинной ткани (нервные сплетения брюшной полости, по ходу грудного и брюшного отделов аорты и в воротах почки). Среди всех опухолей надпочечников феохромоцитома составляет не более 5%. По данным Gauer J.M. (1988) и McNeil F.R. (2000) феохромоцитомы были обнаружены у 20-150 на 100000 аутопсий [9,131,164]. Особенно неутешительно то, что у 30-60% диагноз феохромоцитомы устанавливался посмертно [131,251]. При этом, у 55 % феохромоцитома являлась возможной причиной смерти [231].

В Европе ежегодно регистрируют около 1,5-5 тысяч больных с верифицированной феохромоцитомой. Несмотря на совершенствование диагностических возможностей, по-прежнему, от дебюта заболевания до верификации диагноза проходит, в среднем, 3 года [228].

Во многих руководствах по АГ имеются указания на то, что наличие резистентной АГ является одним из показаний к поиску феохромоцитомы [251]. Однако, научного обоснования это утверждение пока не получило. Лишь в одном из исследований Martell N et al (2003) среди 44 больных с резистентной АГ у 2-х была обнаружена феохромоцитома. Это позволило полагать, что среди причин как резистентной АГ на долю феохромоцитомы приходится не более 0,1-0,6% [9,27,164].

Наиболее характерное клиническое проявление феохромоцитомы — гипертонический криз, который обычно развивается внезапно. Повышение АД провоцируют механическое раздражение опухоли (в т.ч. при пальпации жи-

вота), гипервентиляция, употребление алкогольных напитков, пищевых продуктов, содержащих тирамин (некоторые сорта сыра, отдельные сорта красных вин), прием лекарственных препаратов (гистамин, сульфат магния, аминфиллин, папаверин, трициклические антидепрессанты, метоклопрамид).

Проявления, сопутствующие гипертоническому кризу при феохромоцитоме, обусловлены секрецией большого количества катехоламинов. АД быстро достигает высоких значений (до 250/130—300/150 мм рт. ст.). АГ сочетается с головными болями, болями в животе, грудной клетке, беспокойством [6,27,92]. Также характерны бледность, акроцианоз, потливость (иногда профузная), мышечная дрожь, тахикардия, могут нарушаться зрение и слух. Гипертонический криз при феохромоцитоме может осложняться острым нарушением мозгового кровообращения, левожелудочковой сердечной недостаточностью с отеком легких. Нередко при феохромоцитоме возможно спонтанное прекращение гипертонического криза. При этом регистрируют быстрое снижение АД (нередко — ортостатическую гипотензию), бледность лица сменяется покраснением, появляется ощущение теплоты в теле, больные крайне измождены. Развитие в конце криза полиурии для феохромоцитомы нехарактерно. Одним из характерных признаков феохромоцитомы является повышение вариабельности АД на протяжении суток [2,20,27,79].

Эталонным скрининговым тестом при подозрении на феохромоцитому является определение свободных метанефринов плазмы (метанефрин и норметанефрин). Данный метод обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (85%). При условиях методически верного сбора материала меньшей чувствительностью и специфичностью (95% и 96% соответственно) обладает метод определения суточной экскреции метанефринов с мочой [6,46,49,73]. Лабораторную диагностику дополняют стандартные методы визуализации надпочечников (КТ, МРТ), при помощи которых возможно выявить новообразование. В случае подозрения на параганглиому вненадпочеч-

никовой локализации показано проведение сцинтиграфии с меченым метатодбензилгуанетдином (МЙБГ).

Радикальным методом лечения признано хирургическое удаление опухоли. Именно больные с феохромоцитомой требуют специфической предоперационной подготовки. В различных работах предлагают многообразные протоколы подготовки к операции больного с феохромоцитомой. В существующих Клинических рекомендациях (2016) в качестве подготовки рекомендуют применение селективного пролонгированного альфа 1 – адреноблокатора доксазозина. Препарат применяют внутрь, он воздействует на весь спектр адренорецепторов резистивных сосудов. Дозируют препарат по гипотензивному эффекту и исчезновению гиповолемических проявлений [7,8,47].

Отдаленные результаты оперативного лечения феохромоцитомы (оценивали за периоды от 1 года до 20 лет) в целом следует признать хорошими. Однако, полное выздоровление отмечали далеко не у всех больных [71,215,228]. Почти у половины из них сохранялась склонность к тахикардии, особенно выраженной при нагрузке. Более чем у половины больных имела место транзиторная или постоянная артериальная гипертензия. При оценке факторов, которые бы влияли на исходы операций Кондрашин С.А и Ветшев С.П. (2007) указывали на рецидив опухоли хромаффинной ткани и развитие ГБ. Sawka A.et al (2001) считали, что количество принимаемых гипотензивных препаратов влияло на исход операции. Sapienza P. et al (1999) указывали на возраст пациента и продолжительность АГ как предикторы неблагоприятного исхода. Однако, однозначных факторов, которые бы влияли на клинический исход операции, до настоящего времени ещё не определено.

2.1.3. СИНДРОМ КУШИНГА (ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ)

АГ диагностируют у 80% больных с синдромом Иценко-Кушинга, при этом лишь 17% имеют тяжёлую степень АГ [71,85]. Тяжесть артериальной гипертензии и её степень зависят от длительности заболевания и сопутству-

ющей секреции минералокортикоидов. Главным механизмом ее возникновения при синдроме Кушинга является повышенная стимуляция кортизолом неселективных рецепторов минералокортикоидов [28,37,91]. При гиперкортицизме больные подвержены крайне высокому риску сердечно-сосудистых “катастроф”. Это связано как с наличием “патогенетически обусловленных” факторов риска (стероидный диабет, гиперлипидемия, абдоминальное ожирение и АГ), так и с прямым стимулирующим воздействием кортизола на миокард и сосудистую стенку [91,179].

Клиника гиперкортицизма весьма специфична, поэтому у значительной части больных нозологическая диагностика не представляет больших трудностей. Гиперпродукцию кортизола надпочечниками можно заподозрить при наличии таких симптомов, как “лунообразное”, нередко гиперемированное лицо, центрипетальное “кушингоидное” ожирение (отложение жира преимущественно в верхней половине туловища), “горбик” на задней поверхности шеи, широкие багровые “стрии”, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена и половой функции, остеопороз и гипокалиемия.

Лабораторная диагностика включает обнаружение повышенной концентрации кортизола плазмы крови в утренние часы или нарушения дневного ритма его секреции. При выявлении повышенного уровня кортизола в крови рекомендуют проводить супрессивный тест с дексаметазоном [36,91]. Определение суточной экскреции кортизола и кетостероидов с мочой позволяет верифицировать гиперпродукцию кортизола, обусловленную автономной его секрецией надпочечниками или повышением адренокортикотропного гормона (АКТГ). Обязательно параллельное исследование уровня АКТГ для дифференциальной диагностики болезни и синдрома Иценко-Кушинга.

Высокоэффективна в диагностике заболеваний надпочечников КТ. При аденомах надпочечников чувствительность метода достигает 98% [91].

При доброкачественных кортикостеромах прогноз благоприятный. Уже

через 1,5-2 месяца после удаления опухоли отмечают постепенный регресс клинической симптоматики: изменяется внешний облик больного, нормализуются обменные процессы, АД снижается до нормы, стрии и лицо бледнеют, восстанавливается половая функция; сахарный диабет, наблюдавшийся до операции, исчезает [37,91]. В первые месяцы после операции масса тела у больных значительно снижается (иногда более чем на 20 кг), гирсутизм исчезает обычно через 3-8 месяцев [37]. Рентгенологические признаки восстановления костной ткани регистрируют через 10-12 месяцев, но боли в костях проходят уже через 1-2 месяца после операции [37,91].

Однако, описаны больные с сохранением после операции высокой АГ, резистентной к многокомпонентной терапии. Не была доказана корреляция между выраженностью АГ до операции и её динамикой после операции [252]. По данным Кондрашина С.А. (2007) сохранение АГ было свойственно больным с длительным существованием её до лечения, что, вероятно, связано с необратимым ремоделированием сердечно-сосудистой системы [42].

Таким образом, поиск факторов, которые позволили бы прогнозировать снижение АД после операции адреналэктомии остаётся актуальной проблемой лечения больных с резистентной АГ и различными гормонально-активными опухолями надпочечников.

2.2. СТЕНОЗЫ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ КАК ПРИЧИНА РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В крупнейшем исследовании Anderson G (1994), посвящённом вторичной АГ (4429 больных за период 18 лет), было выявлено, что одной из самых частых причин вторичной АГ оказалась реноваскулярная артериальная гипертензия, связанная со стенозом почечных артерий (СПА) [90]. По различным данным среди всех больных с АГ реноваскулярная гипертензия составляет около 1% [30,81,116]. А при резистентной АГ этот показатель может достигать 30% [118,139]. Эти данные совпадают с результатами, представленными

акад. Шляхто Е.В. Так, среди больных старшей возрастной группы (старше 50 лет), направленных в центр лечения АГ, именно ренваскулярная гипертензия являлась наиболее частой причиной вторичной АГ – 35% [90]. Анализ результатов других крупномасштабных скрининговых исследований показал, что распространённость гемодинамически значимых СПА в возрастной группе старше 60 лет составляет 6,8%, а по результатам аутопсии достигает 27% [162]. Однако, в последние годы многие специалисты говорят о развитии ишемической болезни почек (ИБП), интерпретируемой в англоязычной литературе как ишемическая нефропатия [13,58,77,96,115]. Этот термин впервые был введён Н.Р. Jacobson в 1988 г. и был расценен им как “глобальная двусторонняя ишемия почек”. В настоящее время под термином ишемическая нефропатия (ишемическая болезнь почек, сосудистая нефропатия) подразумевают группу заболеваний, в основе которых лежит ишемия почек, возникшая вследствие первичного поражения почечных сосудов различного диаметра с нарушением их проходимости и выраженным диффузным обеднением почечного кровотока. Это приводит к снижению фильтрационной функции почек и прогрессированию нефросклероза [115].

Следует отметить, что общепризнанной утверждённой современной классификации ишемической болезни почек в настоящее время не существует. Чаще ишемическую нефропатию классифицируют по 2-м критериям: 1) скорости прогрессирования почечной недостаточности (выделяют острую (быстро прогрессирующую) и хроническую; 2) локализации поражения почечных артерий (артерий почек крупного, среднего и мелкого калибра) [77]. Наиболее частой причиной ИБП многие авторы признают атеросклероз, что дало им основание выделять отдельно атеросклеротическую форму ИБП [68]. Торпидная (вялотекущая) почечная недостаточность – самый распространённый вариант ишемической нефропатии. У 80% больных причина данного состояния – устьевое поражение почечных артерий, у 12% - повреждение холестеринными эмболами артерий почек среднего калибра (дуговые и меж-

дольковые артерии), до 8% - повреждение артерий почек малого калибра – (внутридольковых или приносящих артериол) – вследствие множественных тромбозов и\или внутрисосудистой коагуляции [77].

Одни авторы считают, что АГ является обязательным проявлением СПА и ИБП и наблюдается у 97,4-100% [77,139,143]. Другие утверждают, что рено-васкулярная АГ может быть одним, но далеко не единственным симптомом данного состояния [96,115,125]. Так, ещё по данным Euler WR (1962) из 500 больных с выявленными значимыми СПА, АГ была зафиксирована лишь у 62%, а 38% АГ не имели [133]. Harding M.B. с соавт. в 1992 году также продемонстрировали, что из 825 больных со стенозами почечных артерий у 25% АД не было высоким [194].

Атеросклеротический СПА практически всегда наблюдают у больных распространенным атеросклерозом. Ещё Missouiris C.G (1994) показал, что у больных пожилого возраста риск СПА в 4 раза выше при одновременном атеросклеротическом поражении трёх или 4-х сосудов. При одновременном поражении пяти и более сосудов, вероятность поражения устья почечных артерий возрастает в 7 раз [94,121].

Для выявления СПА одни предлагают использовать метод ультразвуковой доплерографии [99,203]. Другие отмечают, что данный метод обладает наименьшей чувствительностью и специфичностью, зависит от опыта специалиста, ограничен у больных с ожирением и повышенным метеоризмом. Эти же авторы утверждают, что единственным достоинством данного метода является отсутствие потребности во введении потенциально нефротоксичных рентгеноконтрастных веществ [101]. Третьи делают акцент на целесообразности использования мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, которые отличаются дороговизной, но позволяют детально визуализировать ветви сосудов и могут быть с большей безопасностью применены при выраженной почечной недостаточности

[115,173]. Однако факт, который уже не обсуждается в литературе - у больных с АГ и выявленным СПА следует доказать патогенетическую взаимосвязь этих состояний. Для этого рекомендуют исследование как гемодинамических показателей значимости стеноза (градиент давления в области стеноза при ангиографии, аорто-ренальный индекс при дуплексном сканировании), так и его “клиническую значимость” (функциональное состояние почек).

Длительное время методом золотого стандарта считали сцинтиграфию с каптоприлом. Это остается актуальным и в настоящее время. Для выявления стенозов почечных артерий этот метод обладает, казалось бы, невысокой чувствительностью (74%) и специфичностью (59%). Однако, среди методов, посредством которых возможно определить клиническую значимость стеноза и обладающих прогностическим значением при односторонних стенозах почечных артерий, этот метод занимает лидирующие позиции [173].

Вопрос о необходимости хирургического лечения СПА и связанной с ними АГ в мире однозначно не решён. Так, в период с 1996 по 2004 годы был отмечен резкий подъём числа выполняемых эндоваскулярных операций на почечных артериях у пациентов с АГ и атеросклеротическим СПА. Считали, что единственный реально эффективный способ лечения больных с реноваскулярной АГ, независимо от ее происхождения, это реваскуляризация почек. По некоторым данным, число операций за данный период возросло в 15 раз [5,98,139,173,196]. Рандомизированные исследования того периода показали высокую эффективность данных вмешательств с позиций снижения АД [101,221]. Однако, затем были проведены ряд проспективных рандомизированных исследований, которые не показали преимущества эндоваскулярных вмешательств над медикаментозной терапией как в лечении АГ и почечной дисфункции, так и в уменьшении частоты фатальных кардио-васкулярных событий [122,154,182,214,222,234]. Результаты проведённых исследований сегодня трактуются неоднозначно и единого мнения о преимуществах того

или иного способа лечения больных с реноваскулярной АГ нет [152,153,174,180,232,235,243,256].

Один из аргументов, свидетельствующий о недостатках выполненных рандомизированных исследований ASTRAL и CORAL – включение в исследование больных с недоказанным механизмом реноваскулярной АГ. “Больной с высоким давлением и стенозом почечной артерии” – это не тождество “больной с давлением в результате стеноза почечной артерии”. Он может оказаться больным с эссенциальной артериальной гипертензией и сопутствующим СПА [188]. Это положение лишний раз подтверждает необходимость доказывать клиническую значимость стеноза и его патогенетическую взаимосвязь с АГ. Ещё один аргумент - отсутствие рандомизации по степени стеноза. Так, в исследование были включены все больные со стенозом более 60%, без деления на подгруппы и анализа эффективности реваскуляризации при стенозах, например, более 80% [180,205,214].

Среди аргументов в пользу консервативной терапии – медленное прогрессирование СПА и его переход в окклюзию. Так, за 3 года это произошло лишь у 0,7% пациентов со СПА < 60% [121]. В то же время у них не было тяжёлой, рефрактерной АГ, быстрого нарушения почечной функции и, особенно, рецидивирующего отёка лёгких – признака значимости СПА. Не было и быстро прогрессирующего снижения почечной функции на фоне приёма препаратов ингибиторов АПФ и блокаторов АТ-рецепторов [208,222]. В качестве контраргумента о медленном прогрессировании незначимого СПА следует указать результаты исследования Dechering DG с соавт (2010). Они проводили анализ общей смертности, фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий в группах больных без СПА, при СПА менее 50% и стенозах ПА более 50%. Оказалось, что в группе больных без стенозов ПА показатели смертности составили 6,6%, фатальных кардиоваскулярных событий- 3,6%, нефатальных- 13,3%. В группе больных со стенозами ПА менее 50% эти показатели были 11,1%, 5,6% и 30,6% соответственно. По мере возраста-

ния значимости стеноза (более 50%) эти показатели возросли до 23%, 23% и 46% соответственно. Эти данные прямо указывают на необходимость раннего интервенционного вмешательства при выявленных СПА [125].

F. Ramos и соавт. (2003) продемонстрировали, что существенного снижения систолического АД при реваскуляризации почечных артерий удаётся добиться при выполнении этой процедуры в ранние сроки, при относительно сохранной функции почек (СКФ > 60 мл\мин). Результаты ряда других неконтролируемых исследований показали, что и после успешного стентирования или шунтирования почечных артерий больные ИБП продолжают нуждаться в антигипертензивной терапии [146,214].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что основным остаётся вопрос выделения той части больных, у которых можно ожидать наилучший эффект от интервенционных вмешательств [188]. При оценке результатов исследований ASTRAL и CORAL и кажущегося “превосходства” медикаментозной терапии следует указать, что при их проведении “страдал” именно дифференцированный подход к отбору больных на процедуру реваскуляризации почек [153,180].

Таким образом, вопросы, которые при лечении больных со стенозами почечных артерий пока ещё остаются без окончательных ответов: кого из пациентов обследовать на стеноз почечных артерий и реноваскулярную гипертензию, какие тесты предпочтительнее использовать? Как трактовать полученные тесты при стенозах почечных артерий – сужение артерии как причина повышенного давления или это два сосуществующих и независимых состояния? Кому предлагать реваскуляризацию почечных артерий? Какие прогностические критерии следует использовать перед хирургическим лечением?

2.3. СТЕНОЗЫ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ КАК ПРИЧИНА РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Согласно существующей классификации вторичных АГ (ВАГ), в группе центрогенных ВАГ есть упоминание о хронической ишемии некоторых зон мозга, обусловленной сужением сонных и позвоночных артерий. Однако, при этом данный вид ВАГ не выделен в отдельную нозологическую форму. Доля нейрогенных ВАГ составляет менее 1% [82]. Тем не менее, многие клинические наблюдения показывают, что частота сочетания гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза каротидной бифуркации и синдрома АГ велика [12, 43,67,76,119]. При этом, у большинства больных АГ оказывалась резистентной к применяемой антигипертензивной терапии.

Возникает естественный вопрос – что является первичным: стеноз каротидной бифуркации, развитие которого вызывает прогрессирование АГ, или АГ приводит к развитию стеноза?

В литературе обсуждается вопрос взаимосвязи АГ и атеросклеротического поражения артерий головного мозга с позиций того, что АГ является фактором риска развития ишемического инсульта [15,89]. Сама по себе АГ неблагоприятно влияет на кровоснабжение головного мозга, приводит к сосудистому ремоделированию и срыву различных компенсаторных реакций мозгового кровообращения. А.А. Спиридонов (2000) указывал на то, что АГ является приспособительной реакцией организма, и встречается у 20-30% больных с недостаточностью мозгового кровообращения.

В современной литературе не описаны причинно-следственные закономерности между АГ и гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных сосудов, не определены патогенетические механизмы формирования АГ у данной категории больных.

В работах А.Н. Вачёва, О.А. Германовой (2011) было показано, что у больных с гемодинамически значимым стенозом каротидной бифуркации при атеросклерозе развивается АГ, которая становится более мягкой или не регистрируется вовсе после выполненной операции КЭАЭ [12,14,43]. Это позволило авторам считать оправданным и целесообразным выделение **цереброваскулярной артериальной гипертонии** в отдельную самостоятельную форму вторичной АГ. При этом, практически нет работ, в которых бы оценивали выраженность клинического эффекта и стойкость снижения АД в отдалённом периоде КЭАЭ [14,150].

Хорошо известно, что операцию КЭАЭ выполняют на области каротидной бифуркации, при этом затрагивают одну из важнейших рефлексогенных зон человеческого организма – каротидный гломус. Он содержит значительное количество сосудов и нервов, в его наружной (адвентициальной) оболочке большое количество эластических волокон и чувствительных нервных окончаний. В каротидном гломусе содержатся баро- и хеморецепторы. Механизмы регуляции АД посредством барорецепторов каротидной бифуркации были хорошо изучены [15,126,148].

Пациенты, поступающие для выполнения оперативного вмешательства, имеют выраженное атеросклеротическое поражение каротидной бифуркации. Это приводит к сужению просвета артерий и нарушению гемодинамики. В работах О.А. Германовой, Н.Н. Крюкова, были изучены особенности течения АГ при стенозах каротидной бифуркации [43]. Ими же было показано, что так как процесс формирования атеросклеротической бляшки длится годами, рецепторы области каротидной бифуркации длительное время функционируют в условиях измененной сосудистой стенки. Это приводит к активизации компенсаторных механизмов и приспособительных реакций. Но по мере прогрессирования процесса атеросклероза и нарастания степени стеноза каротидной бифуркации компенсаторные возможности становятся “несостоятельными”. Возникший дисбаланс приводит к патологическим изменениям в

рефлекторных дугах регуляции АД и может приводить к формированию вторичной цереброваскулярной артериальной гипертензии.

Ещё одним важным моментом является факт того, что при прогрессировании стеноза ВСА происходит нарушение внутримозговой гемодинамики.

Головной мозг защищен от падения АД и гипоксии. Одним из основных механизмов регуляции является рефлекторный механизм с участием синокаротидной зоны, депрессора аорты и кардиоваскулярного центра в продолговатом мозге, который находится в непосредственной связи и под влиянием гипоталамо-мезенцефальных и подкорковых сосудодвигательных центров.

При гемодинамически значимом стенозе каротидной бифуркации центры регуляции АД, расположенные в различных отделах головного мозга, в частности, в гипоталамусе, корковых отделах могут быть подвержены гипоксии [15]. На первых этапах этот недостаток кровоснабжения компенсируется ауторегуляцией. Однако по мере увеличения степени стеноза артерий и времени существования гемодинамических нарушений компенсаторные возможности становятся ограниченными. В конечном итоге это приводит к дисбалансу и нарушениям функционирования регуляторных центров АД, что также может являться ещё одним патогенетическим звеном в формировании вторичной цереброваскулярной АГ. Это положение было отражено в работах McKevitt FM, O.A. Германовой [43,175].

В последнее время были опубликованы работы, в которых после выполнения операции КЭАЭ с сохранением каротидного синуса было отмечено более “гладкое” течение послеоперационного периода за счёт более управляемого АД [22,25]. Фокиным А.А. с соавт. (2014) была изучена гемодинамика в послеоперационном периоде у больных после КЭАЭ с сохранёнными и повреждёнными нервами каротидного синуса [25,76]. Были отмечены более высокие показатели АД в группе пациентов с пересечёнными нервами каротидного синуса. Однако, следует отметить, что исходно все эти больные не имели высокой степени АГ и среднее АД перед операцией составляло 131-140 и

85-86 мм рт ст. В работах же О.А.Германовой (2010) было показано, что у больных с исходным повышением уровня АД выполнение операции с удалением гломуса сопровождалось нормализацией или значительным снижением степени АГ. Соотношение шансов составило 4:1[43].

Большое количество авторов в своих работах указывают, что в развитии АГ при стенозе каротидной бифуркации ведущая роль принадлежит непосредственно прессорному действию мозговых центров регуляции АД на всех уровнях как следствие приспособительной реакции на ишемию, а также включение механизмов регуляции АД с участием каротидных барорецепторов. Это подтверждается в работах А.Н. Вачёва, О.А. Германовой. В них было показано, что у 80,3% больных с артериальной гипертензией после операции КЭАЭ, в раннем послеоперационном периоде наблюдали достижение целевого уровня АД или более мягкое течение АГ по сравнению с дооперационными показателями [14].

Поскольку основные патогенетические механизмы вторичной цереброваскулярной артериальной гипертензии преимущественно связаны с центральными механизмами регуляции АД в головном мозге, всё большее количество исследователей считают, что этот вид ВАГ должен быть включен в классификацию в разделе нейrogenных, причем ей должно быть отведено особое место ввиду большой значимости и распространенности [165,126].

2.4. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАНИИ НЕСКОЛЬКИХ ПРИЧИН АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вопрос выбора хирургической тактики при сочетании у одного больного с резистентной артериальной гипертензией патологии надпочечников и стеноза почечной артерии остаётся нерешённым [26,106,117,128].

Считается, что первичный гиперальдостеронизм является причиной гипертензии у 0,4% , а стеноз почечной артерии – у 2% среди всех больных с артериальной гипертензией. В структуре больных с РАГ к началу 21 века это соотношение изменилось до 2% и 5% соответственно [162]. Появились данные,

которые свидетельствуют об увеличении этих показателей до 11-30% [26]. В связи с расширением скрининговых возможностей обследования больных, у 65% больных с артериальной гипертензией выявляют различной степени структурные изменения в надпочечниках, а у 40% могут быть изменения просвета почечных артерий [26,108,109]. При этом, не всегда удаётся оценить вклад этих изменений в развитие АГ. Это, зачастую, может приводить к ошибочным лечебным решениям [117,128,149,179,191,200].

Сочетание этих двух возможных причин АГ у одного больного отмечают у 1-10 из 10000 пациентов. В литературе имеются лишь отдельные клинические наблюдения о сочетании окклюзирующих поражений почечных артерий и первичного альдостеронизма [117,128,141]. В одних сообщениях предлагают устранение только одной возможной причины АГ [128]. Другие предлагают этапный подход к лечению. При этом, в ряде работ первым этапом целесообразным считают выполнение адреналэктомии [141]. В подавляющем числе работ первым этапом выполняли восстановление кровотока по почечным артериям как открытым способом [172,230], так и эндоваскулярным [223,237]. При этом, в большинстве работ основной аргумент при этапном лечении – выполнение в первую очередь менее инвазивных вмешательств (эндоваскулярная пластика почечных артерий).

При одноэтапном подходе чаще отмечали неблагоприятный исход лечения как в виде развития летальных исходов, так и сохранения высоких цифр АД после операции [128]. При двухэтапном подходе к лечению в результате отмечали достижение целевого уровня АД [141,237] или значительное уменьшение дозы лекарственных препаратов [223].

Однако, вопрос о необходимости второго этапа предлагается решать на основании того, произошло или нет улучшение после проведённого ранее хирургического лечения. Кроме того, такие исследователи, как Glodny B. Et al (2001), Pizzolo F с соавт (2005) указывали, что даже если в раннем периоде после устранения стеноза почечной артерии отмечали хороший клинический

эффект, в отдалённом периоде (от 3-6 мес. до 2-х лет) у них выявляли признаки первичного гиперальдостеронизма [141,200].

При сочетании стеноза почечных артерий (СПА) и феохромоцитомы исследователи отмечали несколько иные закономерности. Первые работы о таких больных появились в 70-х годах XX столетия [176]. В основном, авторы приводили 1-2 клинических наблюдения. Максимальное количество наблюдений – 10 пациентов – было представлено из клиники Кливленда [157]. В 1\3 описанных наблюдений феохромоцитому выявляли случайно [106]. У половины больных диагноз феохромоцитомы был установлен до операции [106,157]. При этом подавляющее большинство операций оканчивались летальным исходом [157]. Было показано, что при феохромоцитомах причиной стеноза почечных артерий (СПА) чаще является сдавление почечной артерии опухолью или образование фиброзных спаек между опухолью и почечной артерией [106]. Реже у больных с феохромоцитомой развивался спазм почечной артерии [106]. У некоторых больных СПА может быть обратимым и исчезать после удаления феохромоцитомы [157].

Тактика лечения этих больных сегодня не определена. В подавляющем числе публикаций отражено, что оперативное лечение должно зависеть от локализации опухоли и вида патологии почечной артерии [106]. При этом, одни авторы предлагают одномоментные операции [161]. Другие рекомендуют ограничиться только удалением феохромоцитомы, т.к. стеноз ПА часто носил обратимый характер [157].

Paulsen D с соавт (1999) предлагали в качестве первой линии таким больным выполнять ангиопластику и стентирование почечных артерий [106]. В то время, как Kaufman JJ (1983) рекомендовал после удаления феохромоцитомы выполнять интраоперационную доплерографию, чтобы оценить поражение почечных артерий и решить вопрос о целесообразности реваскуляризирующих операций.

При этом, все авторы, изучавшие данный вопрос отмечали, что сочетание феохромоцитомы со СПА повышает вероятность диагностических ошибок каждого из этих состояний. Нераспознанная феохромоцитома может стать причиной фатальных осложнений во время хирургического вмешательства по поводу СПА. Так, ещё в работе Alvestrand A. et al (1977) было показано, что среди больных после реваскуляризации почек, у которых до операции была “пропущена” феохромоцитома, у 5 из 9 развились, так называемые “большие” сердечные осложнения на высоте послеоперационного гипертонического криза. При этом, у 2-х (22%) это закончилось летальным исходом [106]. Поэтому даже при очевидных признаках реноваскулярной гипертонии необходимо исключать ФХЦ, чтобы избежать непредсказуемых грозных осложнений во время операции. Кроме того, обнаружение феохромоцитомы может избавить больного от ненужного хирургического вмешательства на почечной артерии.

Если же у больного с феохромоцитомой “пропущен” стеноз почечной артерии до операции, то по данным таких авторов, как Manelli M, (1999) это никак не влияло на интра- и послеоперационную летальность и осложнения [157]. В то же время в работах 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 рискована, поэтому у 75% исходом была нефрэктомия [158].

Таким образом, следует признать, что при данном сочетании тактика лечения ещё не определена, а неправильно выбранная последовательность лечения может обернуться развитием серьёзных сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Поэтому поиск объективных критериев для определения безопасной последовательности хирургического лечения при сочетании па-

тологии надпочечников и стеноза почечных артерий остаётся актуальной проблемой современной медицины.

В исследованиях Rothwell P (2005) и Bhatt D с соавт.(2006) было показано, что сочетание гемодинамически значимых поражений трёх артериальных бассейнов (коронарные, церебральные и почечные артерии) регистрировали у 2,1% больных с атеросклерозом, поражение коронарных и церебральных артерий – у 8,4%, церебральных и почечных – у 1,6% больных [213]. С возрастом частота и количество острых сосудистых синдромов возрастали во всех артериальных бассейнах. Так в возрасте 65 лет и старше цереброваскулярные сосудистые катастрофы (ишемический инсульт и\или ТИА) возникали у 54% , а у 56% отмечали быстрое прогрессирование почечной дисфункции. В возрасте 75 лет и старше эти показатели составили 80% и 78% соответственно [213].

Все авторы сходятся во мнении, что пациенты с сочетанным поражением нескольких артериальных бассейнов и сопутствующей вазоренальной гипертензией составляют группу, сложную как по выбору адекватного хирургического или консервативного лечения, так и по определению безопасной хирургической тактики [32,60,87,94,162,198,217,254]. Оптимальный подход к лечению сочетанных атеросклеротических поражений брахиоцефальных и почечных артерий остаётся неясным.

Одни предлагают всем больным первым этапом выполнять реконструкцию брахиоцефальных артерий [33,213]. Другие для определения этапности предлагают количественный способ оценки толерантности мозга к ишемии (по приросту кровотока в СМА при задержке дыхания) [4]. Были разработаны шкалы риска, позволяющие прогнозировать риски развития ОПН после кардиохирургических операций. Вопрос о необходимости разработки шкалы для прогнозирования ОПН у других групп хирургических больных обсуждается с середины 2000-х годов. Одной из наиболее используемых является шкала Kheterpal S. С соавт. (2007) для оценки риска развития почечной недо-

статочности при некардиохирургических операциях у больных с СКФ более 80 мл\мин\1,73 м² и без операций на мочевыводящих путях в анамнезе.

Если говорить о сочетании патологии надпочечников и поражении сонных артерий, то в литературе данный вопрос рассматривается лишь в контексте сочетания феохромоцитомы и параганглиом в области каротидного гломуса [157]. Данное сочетание встречается как в рамках наследственных синдромов, так и спорадически [164,239]. При этом, чаще первым этапом диагностировали параганглиомы в области бифуркации сонных артерий. Хотя в анамнезе у этих больных были эпизоды резкого повышения артериального давления с мозговой симптоматикой в сочетании с беспричинной гипотонией.

Van Berkel et al (2014) особенно рекомендовал быть настороженными в отношении феохромоцитомы при наличии у больного с поражением сонных артерий следующих симптомов – пароксизмальные головные боли, тахикардия, повышенное потоотделение, бледность, тошнота, “приливы” на фоне резкого повышения артериального давления; необъяснимые колебания артериального давления; парадоксальное давление во время любой анестезии или оперативного вмешательства, приёма лекарственных препаратов; частая ортостатическая гипотензия у больного с повышенным АД [239].

В целом следует отметить, что при сочетании стеноза сонных артерий с патологией надпочечников перед хирургом всегда встаёт дилемма – что безопаснее выполнить в первую очередь. Неправильно выбранная последовательность может привести как к развитию внутримозговой гематомы после сосудистой реконструкции, так и к развитию ишемического инсульта в раннем периоде после адреналэктомии. Поэтому поиск объективных критериев, позволяющих определить безопасную последовательность оперативных вмешательств у данной категории больных, является важной как с социальной, так и с практической точек зрения.

3. ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Среди больных с резистентной АГ, приверженных к лечению, у которых уже были исключены наиболее распространённые причины вторичной АГ и которые получали адекватную гипотензивную терапию, остаётся около 15-30%, которым не удаётся снизить уровень АД до безопасных значений [1,90]. Лечение таких пациентов представляет собой большую проблему, т.к у них АГ быстро приобретает злокачественный характер с необратимыми поражениями органов-мишеней. Именно эту группу больных и рассматривают в настоящее время как “объект” для применения альтернативных нефармакологических подходов, обеспечивающих снижение АД.

Ещё М. Esler (2000) было показано, что именно активация симпатической нервной системы и дисфункция барорецепторов, которые существуют уже на самых ранних этапах формирования АГ, являются пусковыми факторами, влияющими на прогрессирование АГ и развитие органических поражений [134]. Эти положения были подтверждены J. Osborn (2005) и M. Epstein (2007). Они доказали увеличение симпатической импульсации к почке и сердцу при резистентной АГ, а также участие барорефлекторов каротидной зоны не только в краткосрочной, но и долгосрочной регуляции уровня артериального давления [133].

В настоящее время изучены и внедряются в клиническую практику два основных метода, которые основаны на уменьшении общей симпатической гиперактивности. Один из этих методов – радиочастотная абляция почечных симпатических нервов. В его основу заложена локальная симпатическая денервация. Другой метод основан на снижении общей активности симпатической нервной системы посредством механической активации каротидного барорефлекса [142,148,246].

Для данных методов разработаны специальные устройства и технические подходы, проводят клинические испытания и отработывают показания для

внедрения их в клиническую практику. При этом, “окончательное” место этих методов в лечении больных с РАГ ещё не определено. Однако, в уже проведённых исследованиях была продемонстрирована возможность значительного и стойкого снижения АД после использования данных методик.

Идея активации барорефлекса для коррекции АГ возникла ещё в 50-60 гг XX века. Первыми, кто создал устройство для стимуляции барорефлекса были Vilgutay A. и Lillehei C.W (1965). Авторы провели множество экспериментов на беспородных собаках, обосновали его физиологическую составляющую и показали огромный потенциал данного метода [142]. Первой демонстрацией эффекта стимуляции барорефлекса у человека была работа Carlstein с соавторами (1958). Исследовали больных с опухолями шеи, которым требовалось хирургическое вмешательство в области каротидного синуса. Оказалось, что электрическая стимуляция каротидного синуса вызывала характерный и однотипный гемодинамический ответ в виде снижения АД и урежения ЧСС [148]. За последующие 30 лет было опубликовано 64 наблюдения применения электрической активации барорецепторов.

Современная модификация стимуляции каротидных рецепторов для лечения резистентной АГ была предложена в 2008 году. Она представляет собой устройство Rheos и стимуляция рецепторов осуществляется по принципу хронической активации эфферентного звена барорецепторов – ВАТ (Baroreflex Activation Therapy) [148,246]. Устройство состоит из генератора импульсов, электродов, имплантируемых периваскулярно в каротидные синусы и программатор. Имплантацию устройства проводят аналогично имплантации искусственных водителей ритма под стандартной анестезией. В исследованиях BRASS (2007), DEBuT-HT (2009) и PIVOTAL (2011) было показано не только снижение АД, но и уменьшение частоты гипертонических кризов и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений за 6 месяцев наблюдений после имплантации Rheos [90,127,246]. Однако, данная процедура сопряжена с развитием ряда осложнений. Среди них такие, как повреждение нервов

(9%), кровотечение и раневая инфекция (2-5%), пульмонологические осложнения (2%). Описаны развитие отёка Квинке при введении контраста и нагноение ложа стимуляторов. В настоящее время продолжается усовершенствование технических средств для проведения каротидной стимуляции, внедрение системы Varostim neo, разработка специальных стентов Mebius для имплантации в область каротидного синуса. Однако всё это пока находится на стадии клинических испытаний.

Более широкое распространение в мире получила методика внутрисосудистой симпатической денервации почек – двусторонняя катетерная радиочастотная абляция почечных артерий. (РЧА\RDN). Считается, что в основе патогенеза рефрактерной АГ лежит активация симпатической нервной системы с последующей стимуляцией выброса ренина, усилением канальцевой реабсорбции натрия и снижением почечного кровотока. Аfferентные сигналы из почек влияют на центральные эfferентные симпатические сигналы и, таким образом, прямым путем усиливают нейрогенную гипертензию [11,187].

Суть метода внутрисосудистой симпатической денервации почек заключается в том, что проводят подавление симпатических нервных волокон в стенке почечной артерии с помощью радиоволновой абляции. Это осуществляется за счет доставки специальным катетером в просвет почечной артерии энергии волн высокочастотного диапазона [10,64].

В последние годы катетерную радиочастотную денервацию почечных артерий стали рассматривать в качестве возможного альтернативного подхода к лечению больных с РАГ. Такое вмешательство уже выполняется в клинической практике более чем 80 стран мира, включая Европу, Северную Америку, Австралию и Канаду [62,95,236,240,245].

Первые рандомизированные исследования (Simplicity HTN-1 и HTN-2) показали, что данное вмешательство может приводить к стойкому снижению АД [31,90,206]. Но, в законченном в 2014 году исследовании Simplicity HTN-3, не подтвердили этих данных [11,100]. Через 6 месяцев после рандомиза-

ции степень снижения САД (по данным “офисного” измерения в исследовательском центре) оказалась сходной в группе денервации почечных артерий и группе контроля, в которой выполняли имитацию вмешательства. Различия между группами по степени снижения САД оказались незначительными и составили 2,39 мм рт ст.

Среди факторов, которые могли бы повлиять на “негативные” результаты, авторы указывают, прежде всего, на “несовершенство” отбора больных и неполную или недостаточно эффективно выполненную абляцию почечных артерий [63,187,197].

Так, у значительной части пациентов, отобранных на вмешательство, проводили только “офисное” измерение АД, что не соответствовало критериям выявления у больного резистентной АГ. Треть центров, где проводилось исследование, не имели достаточного опыта по ведению данной категории больных. В исследование SYMPPLICITY HTN-3 были включены пациенты более чем из 90 центров, привлечено более 100 специалистов - интервенционных кардиологов. Таким образом, число пациентов из каждого центра было ничтожно мало, а около 30% специалистов, выполнявших денервацию, не имели достаточного опыта для проведения этого вмешательства [197].

Ещё один фактор возможной “неудачи” SYMPPLICITY HTN-3, на который указывают большое количество авторов, это “заточенность” методики и устройства проводника на обработку проксимальных ветвей почечных артерий, в то время как большое количество симпатических волокон в виде веера образуют треугольник сплетений, сходящихся по направлению к воротам почки [238]. Это заставляет искать пути решения как в разработке новых мультиспиральных электродов [238], так и модификации “классической” методики абляции [195]. Именно поэтому необходим поиск стандартов ведения пациентов до и после процедуры, а также определение более точного места процедуры в комплексном лечении больных с резистентной эссенциальной АГ.

Обобщая литературные данные о состоянии проблемы хирургического лечения больных с резистентной АГ, следует отметить ряд принципиальных моментов:

1. Основным методом лечения данной категории больных является консервативный. Однако, у значительного числа больных с резистентной АГ длительное медикаментозное лечение оказывается неэффективным и у них нет альтернативы хирургическому методу лечения.

2. Сегодня отсутствует единый диагностический алгоритм для проведения отбора больных с резистентной АГ на операцию. Нет обоснованных критериев, позволяющих прогнозировать клиническое улучшение у больного после операции.

3. Существующее в литературе малое количество наблюдений больных с сочетанием нескольких причин, “поддерживающих” резистентность артериальной гипертензии, каждая из которых может “требовать” хирургического лечения и отсутствие четких рекомендаций на основании крупных рандомизированных исследований, приводит к отсутствию чётких критериев, на которые следует ориентироваться при определении безопасной последовательности выполнения операций.

4. Малое количество выполняемых операций у больных с истинной резистентной артериальной гипертензией (при отсутствии объективных причин симптоматической АГ) обусловлено отсутствием четкого алгоритма диагностики и трудностями отбора больных на хирургические процедуры.

Все перечисленные вопросы и являются предметом выполненного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Работа выполнена на кафедре и в клинике факультетской хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета. Базой клинического исследования были отделение сердечно-сосудистой хирургии и хирургическое отделение клиники факультетской хирургии.

Работа основана на результатах обследования и хирургического лечения 633 больных с резистентной артериальной гипертензией, находившихся на лечение в клинике с 1997 по 2016 гг. Дизайн исследования – одноцентровое ретроспективно - проспективное когортное клиническое контролируемое.

Диагноз резистентная АГ устанавливали при сохранении в течение 6 месяцев уровня артериального давления выше целевого (более 140 и 90 мм рт ст) на фоне проведения 3-х компонентной гипотензивной терапии, обязательно включавшей диуретик, либо если у больного целевой уровень АД был достигнут только при назначении комбинации из 4-х и более гипотензивных препаратов. Все пациенты до госпитализации проходили амбулаторное лечение с целью коррекции у них гипертонического состояния. 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 артериальной гипертензией; 2) длительность существования резистентности к проводимой терапии 6 и более месяцев; 3) длительность наблюдения после операции 1- 5 лет.

Мужчин было 352 (55,6%), женщин – 281 (44,4%). Средний возраст составил $48,3 \pm 11,9$. Распределение по возрастным группам представлено в таблице №1.

Таблица №1

Возраст больных

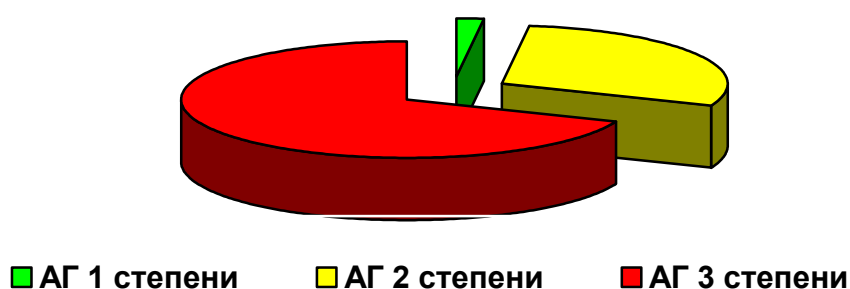
Возраст	Количество больных
21-30	16 (2,5%)
31-40	42 (6,6%)
41-50	73 (11,5%)
51-60	166 (26,2%)
61-70	241 (38,1%)
71-80	95 (15,1%)
Итого	633 (100%)

На больных трудоспособного возраста (от 20 до 65 лет) пришлось 65% от всех больных.

Степень АГ определяли в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов по АГ (2013). АГ 1 степени была у 13 (2%), АГ 2 – у 184 (29%), 436 (69%) больных имели АГ 3 (диаграмма №1)

Диаграмма №1

Распределение больных по степени АГ



Сопутствующие заболевания были диагностированы у 430 (68%) больных. У 354 (56%) доминировала патология, связанная с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы. Структура сопутствующей патологии представлена в таблице №2.

Табл.№2

Сопутствующая патология

Сопутствующие заболевания	Число больных
Поражение артерий нижних конечностей	68 (10,7%)
ИБС	336 (53,1%)
- из них ССН 3ФК	60 (9,5%)
Сахарный диабет	196 (31%)
Хронические обструктивные заболевания лёгких	25 (4%)
Хроническая сердечная недостаточность	38 (6%)
Заболевания щитовидной железы с нарушением её функции (гипотиреоз, тиреотоксикоз)	75 (12%)
Нарушения сердечного ритма	24 (3,8%)
Заболевания пищеварительного тракта	51 (8,1%)

Средняя длительность заболевания до поступления в стационар составила $9,74 \pm 5,18$ лет. Распределение больных в зависимости от длительности существования артериальной гипертензии представлено в таблице №3

Табл.№3

Длительность существования АГ

Длительность существования АГ	Количество больных
Менее 5 лет	223 (35,3%)
6-10 лет	188 (29,7%)
11-20 лет	114 (18%)
Более 20 лет	108 (17%)
Итого	633 (100%)

120 больных (19%) на фоне уже существующей у них артериальной гипертензии перенесли инфаркт миокарда, 157 (24,8%) – ОНМК в ВББ или каротидном бассейнах. У 56 (20%) острые сосудистые “катастрофы” 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.

2.2. Методы обследования

При обследовании больных применяли клинические (сбор жалоб и анамнеза), инструментальные и лабораторные методы исследования. При обследовании на амбулаторном этапе по общепринятым (стандартным) алгоритмам у 402 (63,5%) были диагностированы изменения, которые могли потребовать хирургической коррекции. У 246 больных (61,1%) были выявлены структурные изменения в надпочечниках, у 93 (23,2%) - стенозы почечных артерий, у 95 (23,7%) - стенозы бифуркации сонных артерий. При этом, у 60 (14,9%) больных было сочетание нескольких патологий.

При осмотре и сборе анамнеза в стационаре обращали внимание на течение АГ, эффект от проводимой гипотензивной терапии. У 399 (63%) гипертензия носила кризовый характер, у 177 (28%) - постоянный. 57 больных (9%) субъективно не ощущали наличие у них повышенного АД. Кроме того, оценивали наличие клинических проявлений патологии надпочечников и почек. Так, у 183 (28,9%) больных был выявлен отёчный синдром, 27 (4,2%) женщин имели нарушения менструального цикла, 22 больных (3,6%) – патологическое ожирение, 125 (19,7%) предъявляли жалобы на выраженную мышечную слабость.

При поступлении в стационар всем больным исследовали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. Биохимический анализ крови обязательно включал исследование мочевины и креатинина, электролиты крови (калий, натрий, хлор). Забор крови осуществляли натощак, материалом для исследования была сыворотка крови. Креатинин определяли посредством

кинетического метода Яффе, мочевины – кинетическим UV методом, электролиты крови – посредством ионселективных электродов (непрямой метод).

Всем больным рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формулам MDRD или СКД-ЕРІ. Формулы включали показатели возраста, пола больного, уровень креатинина. Формулы расчёта: MDRD –СКФ (мл/мин/1.73 м²) = 11,33 × (креатинин в крови (ммоль/л)) – 1,154 × возраст (г) – 0,203; СКД-ЕРІ -144x(0,993 x возраст x креатинин крови/0,7)-0,328.

Для проведения оценки концентрационной функции почек проводили анализ мочи по Зимницкому с оценкой колебаний относительной плотности в суточной моче. Степень воспалительных изменений в почках определяли посредством анализа мочи по Нечипоренко. Осуществляли сбор 50 мл утренней мочи и проводили анализ методом микроскопии.

Всем больным с резистентной АГ проводили исследование надпочечников. Это осуществляли посредством компьютерной томографии. Использовали компьютерный томограф TOSHIBA Aquilion 32 (Япония). Всем больным с двусторонними изменениями в надпочечниках обязательно проводили R-графию черепа.

При выявлении морфологических изменений в надпочечниках в обязательном порядке исследовали базовый уровень гормонов надпочечников (альдостерон, ренин крови, АКТГ, кортизол крови и мочи, моча на метанефрины и норметанефрины). Забор крови на альдостерон и ренин осуществляли в утренние часы после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2-х часов. Обязательными условиями перед проведением исследования были: - отсутствие ограничения приёма соли больным в течение 3-х дней до исследования;- отмена за 2 недели приёма препаратов, влияющих на уровень альдостерона и ренина (диуретики, спиронолактон, центральные альфа-адреномиметики (клофелин), ингибиторы АПФ, блокаторы АТ-рецепторов). Больным со АГ 2 и АГ 3 степени с целью контроля АГ до исследования гормонов лечение проводили препаратами с минимальным влия-

нием на уровень альдостерона – альфа-бета-адреноблокаторы (доксазозин) или блокаторы кальциевых каналов (верапамил). Обязательно проводили расчёт альдостерон-ренинового соотношения (АРС).

Для исключения или подтверждения гиперкортицизма проводили исследование содержания кортизола в суточной моче, содержание кортизола в крови в ночное время. Исследование проводили по оптимизированным унифицированным методикам. Для исключения или подтверждения феохромоцитомы проводили исследование суточной мочи на продукты метаболизма катехоламинов – метанефрины и норметанефрины (свободные и связанные). Для этого осуществляли сбор суточной мочи, рассчитывали её объём и посредством методик высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли уровень свободных и связанных метанефринов и норметанефринов. Для исключения ложно-положительных результатов перед проведением исследования больные ограничивали приём продуктов, содержащих серотонин (шоколад, сыры, бананы, алкоголь).

Всем больным проводили УЗИ почек и оценивали размеры почек, толщину корково-медулярного слоя, наличие конкрементов (микролитов), деформации чашечно-лоханочной системы, диаметр мочеточников, наличие очаговых изменений в почках (кисты). Исследование проводили на аппаратах MEDISON ACCUVIX A30 с использованием конвексных датчиков 2-6 МГц.

Ультразвуковое цветное дуплексное картирование (ЦДК) почечных артерий также проводили всем больным. Использовали аппараты Philips Epiq 5, Philips Affinity 70 с конвексными датчиками 1,5 МГц. Исследование проводили в В-режиме и ЦДК с использованием спектральной доплерографии. С обеих сторон оценивали линейные скорости кровотока в устье почечных артерий, аорто-ренальные индексы, индексы резистивности в дугообразных артериях. Расчёт аорто-ренального индекса и индексов резистивности осуществляли по формулам в автоматическом режиме (рис.1, рис.2).

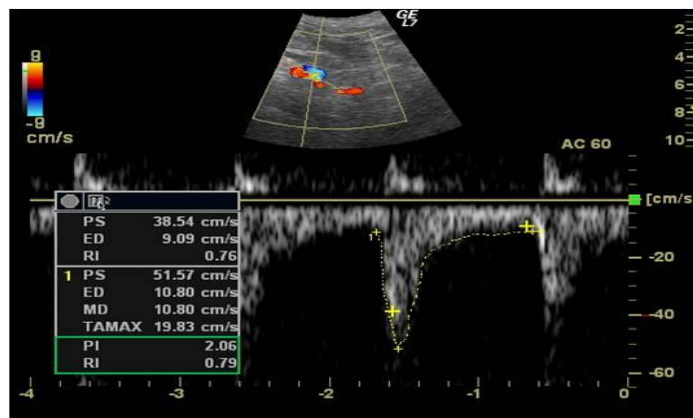


Рис.1. ЦДК почечных артерий с использованием спектральной доплерографии. RI в дугообразных артериях 0,79

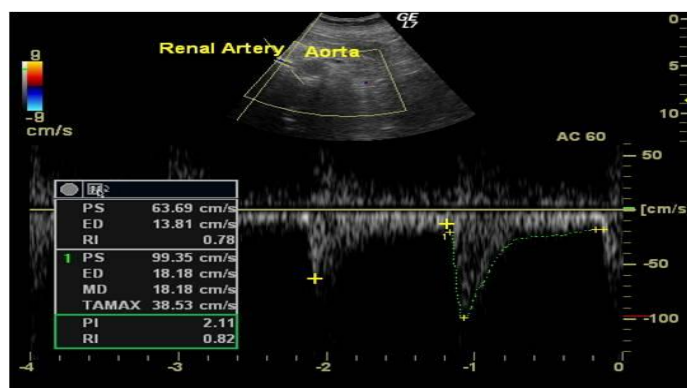


Рис.2. ЦДК почечных артерий с использованием спектральной доплерографии. Аорто-ренальный индекс 2,11.ЛСК в устье почечной артерии 3,8 м\с.

При выявлении по данным ультразвукового исследования признаков стеноза почечных артерий (асимметрия размеров почек более 1 см, повышение ЛСК в устье почечных артерий более 2 м\с, снижение индекса резистивности с одной из сторон) проводили дигитальную (трансфеморальную или трансрадиальную) аортографию с исследованием почечных артерий. При данном исследовании подтверждали наличие стеноза почечной артерии, рассчитыва-

ли его степень по диаметру и площади, оценивали состояние внутривисочечного кровотока (рис.3)

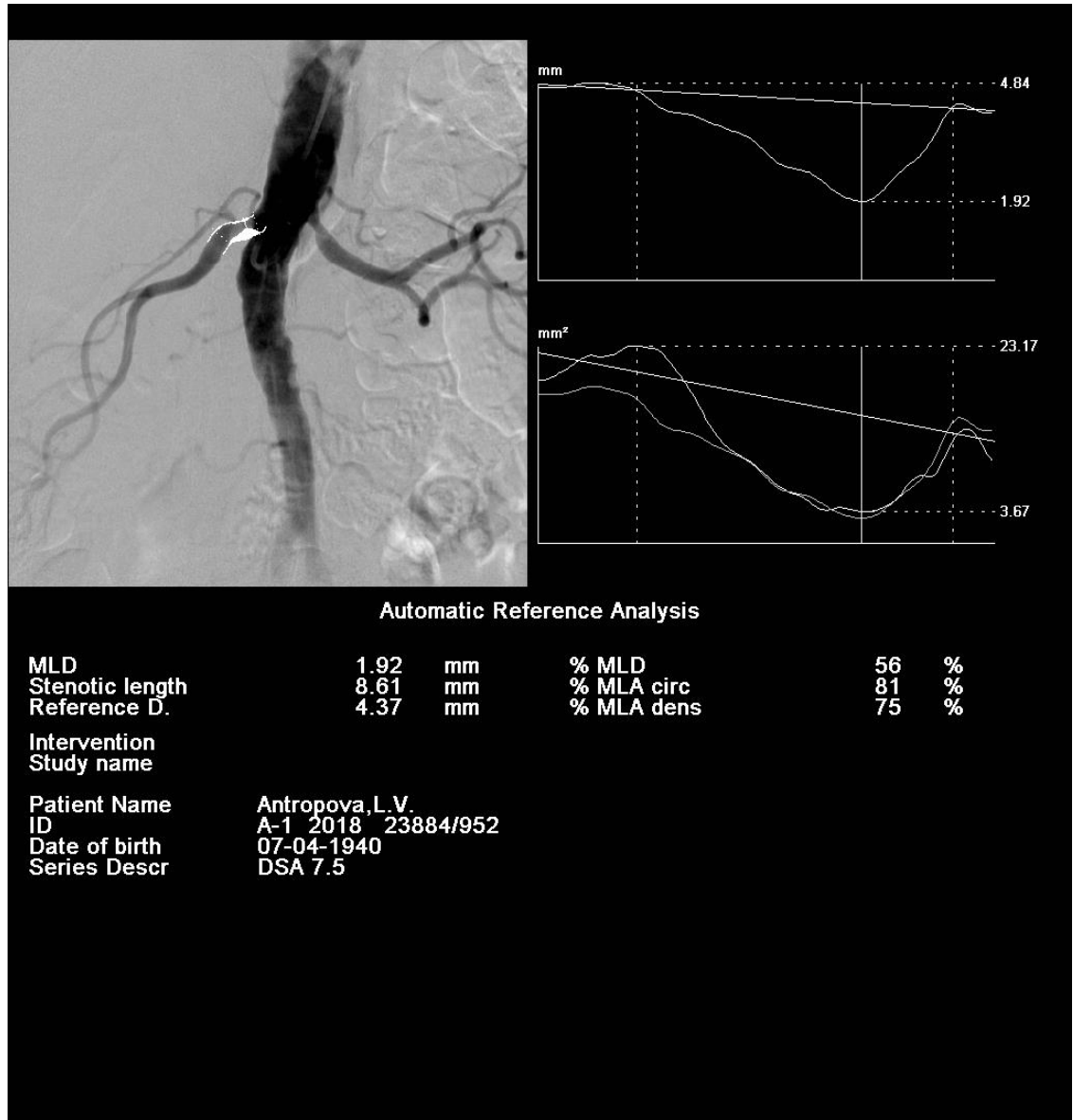


Рис. 3. Трансфеморальная дигитальная аортография с исследованием почечных артерий. Стеноз правой почечной артерии 81%(S).

При одностороннем поражении почечной артерии проводили пробу с каптоприлом (каптоприл-ренографию). Исследования были проведены на двухдетекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе “Ifinia Hawkeye” с рабочей станцией “Xeleris” (Израиль). Методика заключалась в следующем. Перед процедурой пациенты в течение 4 часов ограничивали приём твёрдой пищи, а за 30-60 минут до исследования принимали воду в объёме 7 мл\кг веса. Вводили радиофармпрепарат Tc-99m MAG-3 в дозе 200МБк. Через 30-45 минут проводили ренографию. Потом больному давали 50 мг каптоприла внутрь и через 1 час повторно вводили радиофармпрепарат Tc-99m MAG-3 (технемаг) в дозе 200МБк и через 30 минут осуществляли повторную ренографию. Результат графически отображался в виде кривой, где восходящая фаза отображает фазу секреции и в норме длится 2-4 минуты, нисходящая часть отображает экскреторную фазу и длится для технемага 6-8 минут. Положительным тест считали при изменении ренограммы после введения каптоприла. При этом, кривая ренограммы отражала более длительное прохождение радиофармпрепарата через корковый слой почки, поэтому восходящая фаза была длительностью более 5 минут, а нисходящая, как правило, пологая и не достигала нормальной высоты (рис.4). Кроме того, для подтверждения функциональной значимости стеноза почечной артерии больным обязательно проводили базальную динамическую сцинтиграфию почек с расчётом объёма функционирующих нефронов правой и левой почек (рис.5).

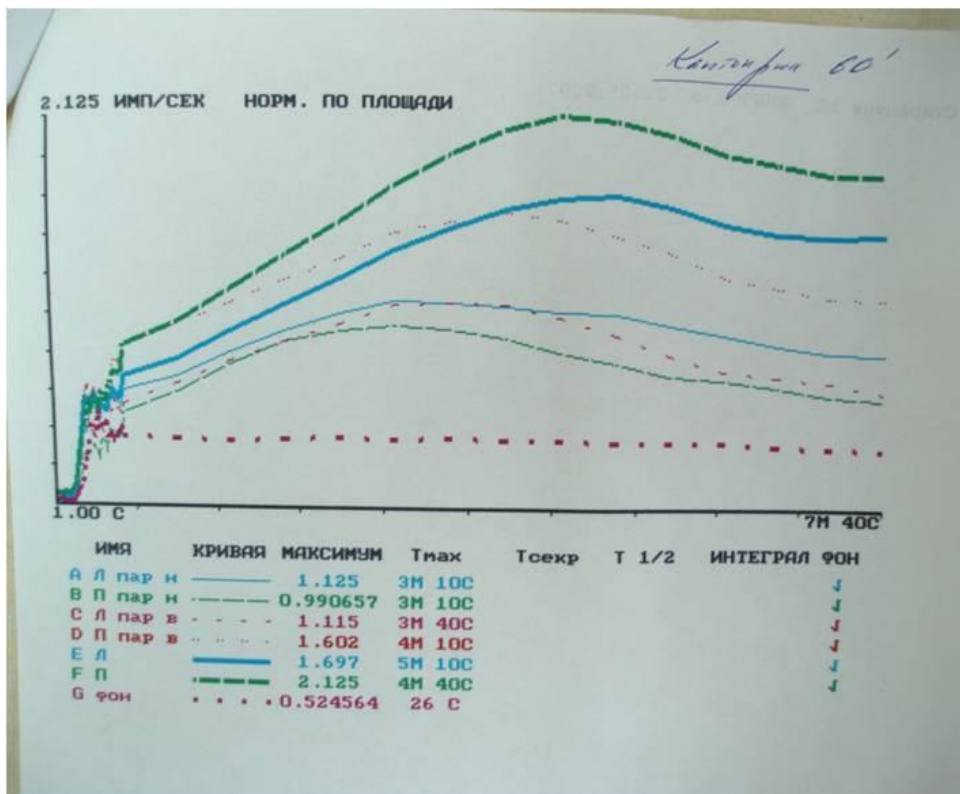
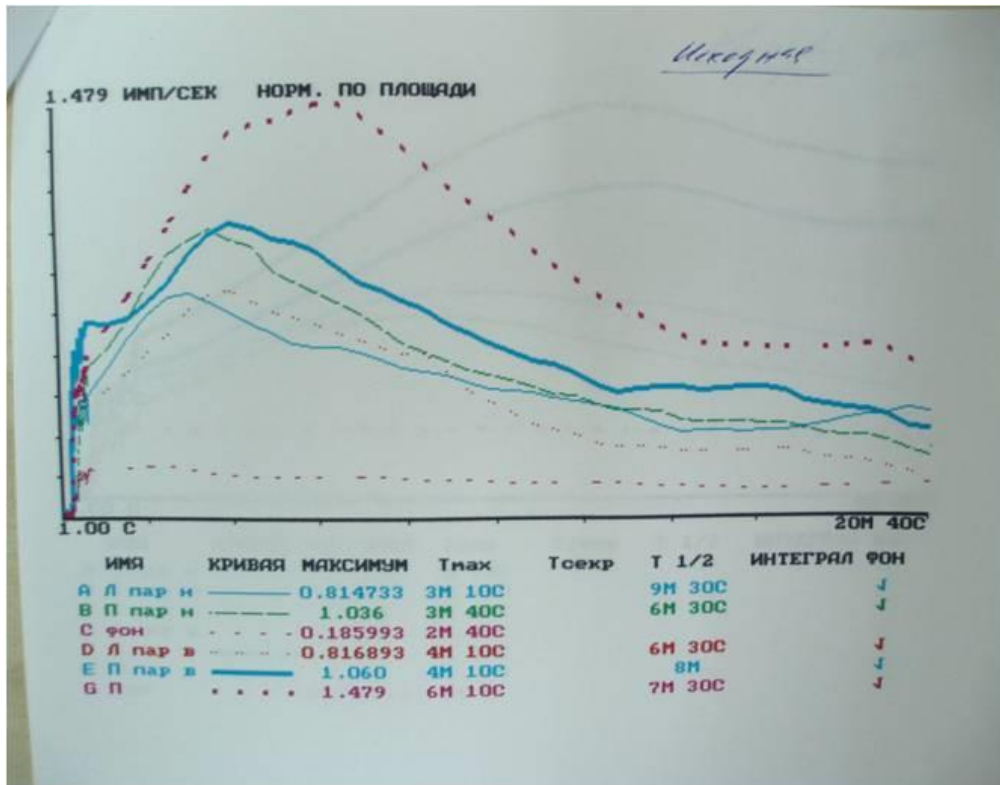


Рис.4. Сцинтиграфия почек. Положительная проба с каптоприлом.

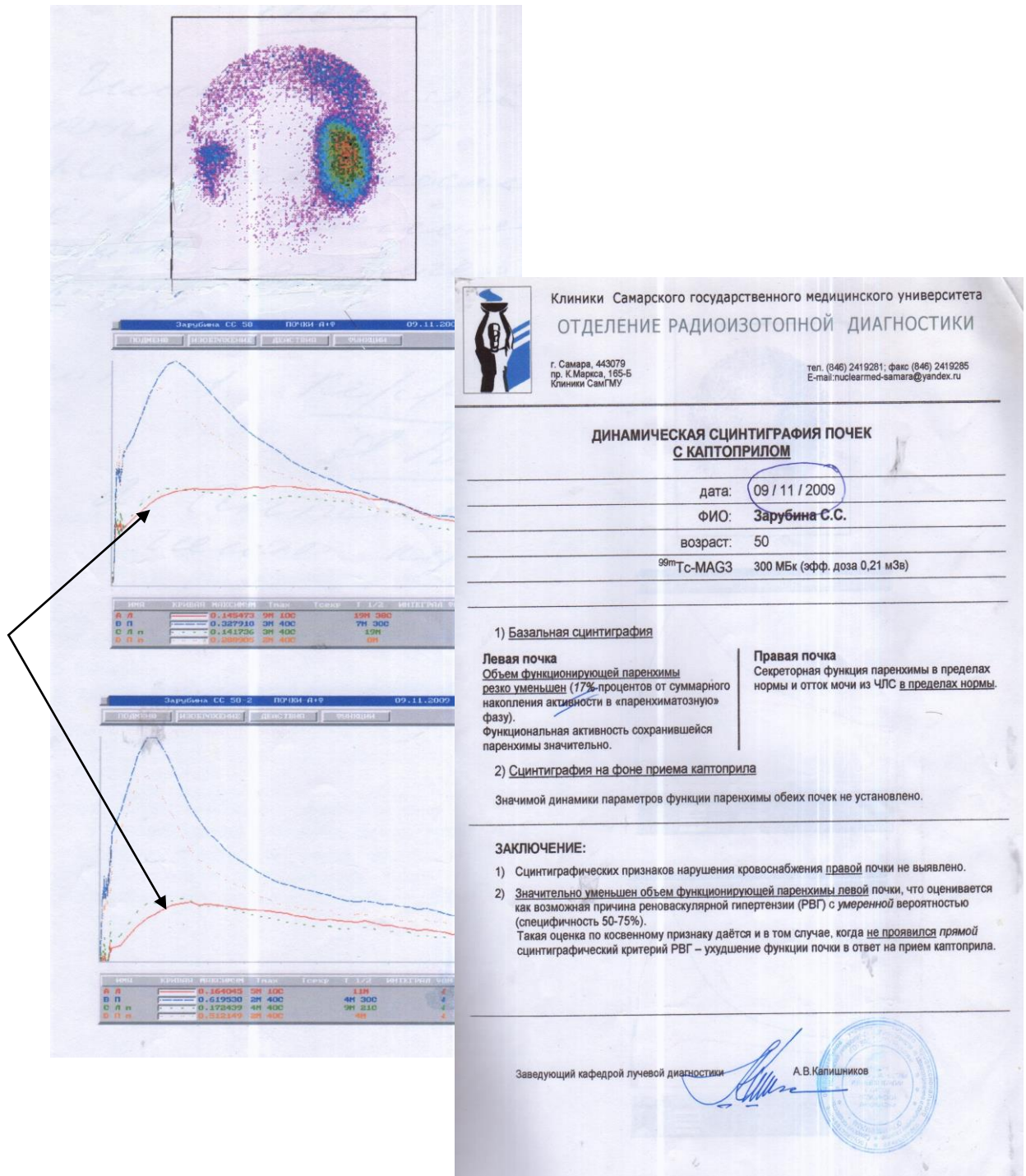


Рис.5. Базальная скintiграфия почек. Выраженное снижение объёма функционирующей паренхимы левой почки (указано стрелкой)

Ещё одним обязательным методом исследования, включённым в оптимизированный диагностический алгоритм, было сканирование брахиоцефальных артерий. Оно включало дуплексное сканирование в В-режиме и цветное доплеровское картирование. Методика исследования сонных артерий и артерий вертебро-базилярного бассейна в В-режиме включала последовательное изучение с 2-х сторон анатомического расположения и хода артерий, состояние просвета и стенки артерии, а также оценку показателей скорости кровотока с помощью линейного датчика с частотой излучения 5,0-7,0 МГц и конвексного датчика с частотой излучения 2,0-9,0 МГц. Для исследования использовали аппараты УЗИ Phillips iE 33 (Голландия) и "LOGIC 7/9" (USA). Степень стеноза сонных артерий рассчитывали автоматически с помощью программы после оценки внутреннего и внешнего диаметра артерии в месте её максимального сужения (рис.6). Посредством дуплексного сканирования определяли не только гемодинамическую значимость изменений в брахиоцефальных артериях, но и уточняли морфологическое состояние атеросклеротических бляшек.

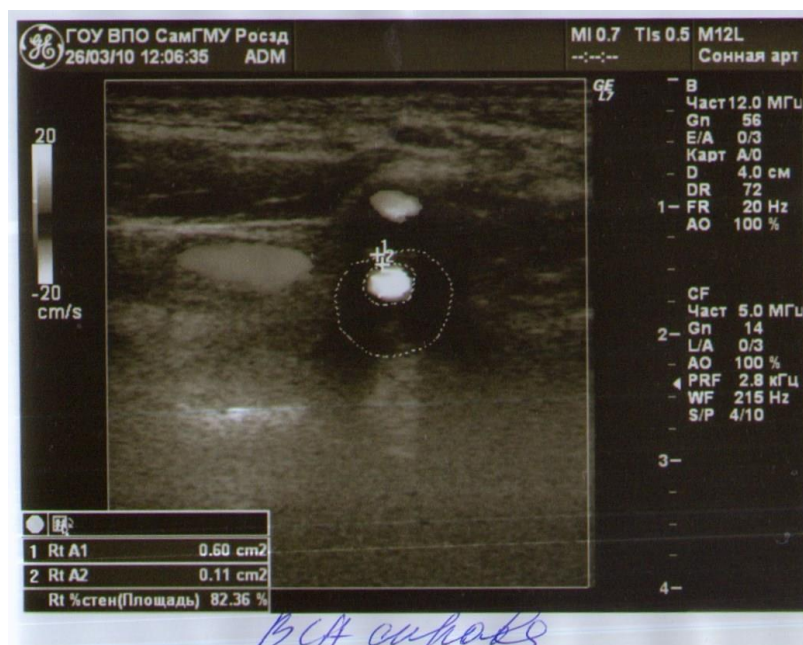


Рис.6. Триплексное сканирование брахиоцефальных сосудов. Стеноз ВСА справа 82%

Всем больным проводили электрокардиографию и трансторакальную эхокардиоскопию. Данную методику проводили на аппаратах “LOGIC 5” и “LOGIC 7/9” фирмы General Electric (США). Ультразвуковое исследование проводили по стандартному унифицированному протоколу. Эти методы в совокупности позволяли определить виды нарушений ритма, степень дилатации камер сердца, выраженность гипертрофии и ремоделирования левого желудочка.

Обязательно проводили исследование тиреотропного гормона. Пациенты осматривались эндокринологом, кардиологом, психоневрологом, нефрологом.

У 36 пациентов были выявлены состояния, при которых было необходимо специализированное консервативное лечение.

У 92 пациентов уровень гормонов был в норме, других причин гипертонических состояний обнаружено не было (эссенциальная АГ). Им была проведена коррекция медикаментозной гипотензивной терапии. У 45 больных на фоне проведённого лечения сохранялась высокая степень АГ и резистентность к проводимой терапии в сочетании с поражением органов-мишеней. Резистентность к терапии подтверждали посредством проведения суточного мониторирования АД на фоне проводимой в стационаре 3-х и более компонентной гипотензивной терапии. Достоверным признаком неэффективности медикаментозной терапии являлась регистрация времени существования повышенного АД более 60% всего времени мониторирования. У них решали вопрос о необходимости хирургического лечения в объёме адреналэктомии, эндоваскулярной деструкции надпочечника или внутрипросветной ренальной денервации почечных артерий.

Таким образом, после обследования по предложенному алгоритму 83 пациента были направлены на дальнейшее лечение к различным специалистам терапевтического профиля. А у 469 (85%) были определены показания к хирургическому лечению - они и составили основную группу.

2.3. Деление на группы и подгруппы (дизайн исследования).

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 – у которых использовали дифференцированный подход к виду и объёму хирургического лечения. Среди них были: 251 больной, у которых причиной гипертензии была какая-либо 1 патология (диаграмма №2); у 173 больных было выявлено 2 и более патологии, которые могли быть причиной развития АГ (диаграмма №3); и 45 больных, у которых “общепризнанных” причин развития резистентной АГ не было установлено, но им выполнялись операции, направленные на коррекцию АГ в связи с явными признаками злокачественного течения АГ.

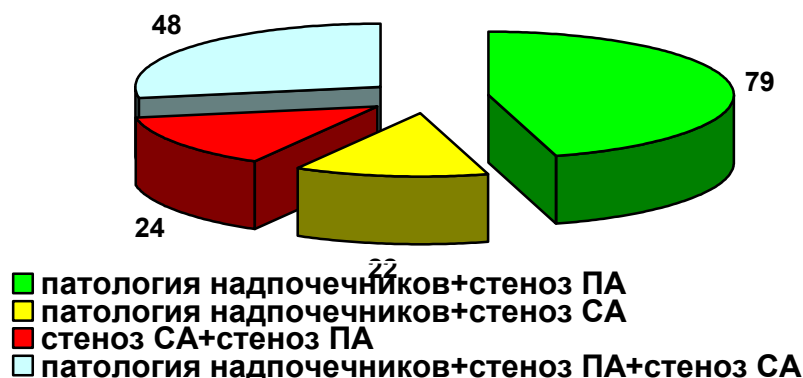
Диаграмма №2

Больные с монопатологией



Диаграмма №3

Больные с сочетанной патологией



В зависимости от того, сколько операций потребовалось выполнить одному больному для коррекции резистентной АГ, все эти 469 больных основной группы были разделены на три категории.

Категория I - больные, которым потребовалось выполнение 1 операции - 365 человек. В данную категорию вошли все 251 больной с изолированной патологией, 69 больных с сочетанной патологией, у которых была доказана значимость только одной патологии в формировании резистентности АГ и 45 больных без “хирургических” причин резистентной АГ

Характер и кол-во операций, выполненных у больных I категории, представлены в таблице №4 .

Табл.№4

Количество и вид операций у больных I категории

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

Категория II - 81 человек, которым для устранения причин резистентной АГ потребовалось последовательно выполнить 2-е операции. В неё вошли больные с сочетанной патологией, каждая из которых доказанно являлась причиной развития АГ. Количество и характер выполненных операций больным II категории представлены в таблице №5.

Табл.№5

Количество и характер операций у больных II категории

Вид операции	К-во больных	%
Адреналэктомия +стентирование почечной артерии	30	37%
Адреналэктомия +каротидная эндартерэктомия	21	26%
Стентирование почечных артерий+каротидная эндартерэктомия	30	37%
ИТОГО	81	100%

Категория III - 23 человека, которые имели 3 патологических состояния, участвующих в формировании резистентной АГ и для устранения причин резистентной АГ им требовалось последовательное выполнение 3-х операций. Количество и характер выполненных операций представлены в таблице №6.

Табл.№6

Количество и характер операций у больных III категории

Вид операции	К-во больных	%
Адреналэктомия +стентирование почечной артерии+ каротидная эндартерэктомия	23	100%
ИТОГО	23	100%

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.7,8).

Табл.№7

Последовательность выполнения операции больным категории II

Подгруппы категории II	Последовательность операций	К-во больных	К-во операций
Подгруппа А Патология надпочечников+стеноз почечных артерий	А ₁ Адреналэктомия-стент почечной артерии	23	34
	А ₂ Стент почечной артерии - адреналэктомия		12
Подгруппа В Патология надпочечников + стеноз сонных артерий	В ₁ Адреналэктомия-каротидная эндартерэктомия	21	12
	В ₂ Каротидная эндартерэктомия-адреналэктомия		30
Подгруппа С Стеноз сонных артерий+стеноз почечных артерий	С ₁ Каротидная эндартерэктомия – стент почечной артерии	37	50
	С ₂ Стент почечной артерии – каротидная эндартерэктомия		24
Итого		81	162

Табл.№8

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)	А ₁ КЭАЭ-стент почечной артерии -адреналэктомия	13	27
	А 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

2.4. Методы лечения.

В основной группе больных при определении лечебной стратегии, прежде всего, решали вопрос о необходимости выполнения операции для коррекции АГ. Наибольшие сложности в выборе тактики представляли собой больные с сочетанием 2 и более причин АГ. Так, сочетание 2-х и более “хирургических” причин резистентной артериальной гипертензии было выявлено у 173 больных. Виды сочетания патологий представлены в таблице №9

Таблица №9

Варианты сочетанной патологии у больных с резистентной АГ

Сочетанная патология	Число б-ных	%
Патология надпочечников+стеноз почечных артерий	79	45,7%
Стеноз каротидной бифуркации + стеноз почечной артерии	24	13,9%
Стеноз каротидной бифуркации +патология надпочечников	22	12,7%
Патология надпочечников+стеноз почечной артерии+стеноз каротидной бифуркации	48	27,7%
ИТОГО	173	100%

На данном этапе у каждого такого больного, прежде всего, решали вопрос о значимости выявленной патологии в формировании резистентной АГ. Для этого детально оценивали наличие признаков, подтверждающих клиническую значимость каждой из патологий.

Клиническая значимость патологии надпочечников в формировании резистентной АГ достоверно подтверждалась только увеличением показателей гормональной активности, в том числе и после проведения специальных функциональных проб. Так, достоверным признаком феохромоцитомы считали повышение уровня метанефринов и\или норметанефринов на 25% и более от верхней границы референсных значений. Проведения дополнительных проб после получения подобных результатов не требовалось.

У больных с подозрением на альдостерому повышение АРС выше 30 (высокий уровень альдостерона плазмы и неопределяемый или низкий ренин плазмы) проведения подтверждающих тестов не требовалось. Это являлось достоверным показателем первичного гиперальдостеронизма. При АРС от 20 до 30 (нормальный или незначительно повышенный уровень альдостерона и пониженный уровень ренина) для подтверждения первичного гиперальдостеронизма эндокринологом 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). Методика проведения пробы с физиологическим раствором не отличалась от общепринятой. У больного брали кровь на альдостерон утром в положении лёжа. Через 1 час от забора крови начинали инфузию 2 л 0,9% раствора NaCl, длительность которой составляла 4 часа. За время инфузии проводили мониторинг АД и пульса. После окончания инфузии вновь осуществляли забор крови на альдостерон. Если постинфузионный уровень альдостерона составлял менее 5 нг\дл, то диагноз первичный гиперальдостеронизм был маловероятен и патология надпочечников не являлась причиной резистентности АГ. При альдостероне выше

10 нг\дл диагноз ПГА был высоковероятен, что подтверждало значимость патологии надпочечников в формировании АГ. Маршевая проба (постуральная проба) заключалась в исследовании концентрации альдостерона плазмы в положении больного в горизонтальном положении (сразу после сна) (1-ая порция) и после перехода в вертикальное положение (2-ая порция). Отсутствие изменения уровня альдостерона во 2-ой порции свидетельствовало об автономной альдостерон-продуцирующей аденоме, требующей хирургического лечения. Повышение альдостерона крови во 2-ой порции было признаком идиопатического первичного гиперальдостеронизма, что требовало консервативной терапии.

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. Пробу проводили по стандартной методике. Больному проводили забор крови и определяли исходный уровень свободного кортизола крови. В 23.00 пациент принимал 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 – осуществляли повторный забор крови для определения уровня свободного кортизола. Если в крови после приёма 1 мг дексаметазона регистрировали снижения кортизола на 50% и более от исходного, то гормональная активность патологии надпочечников не была подтверждена. У этих больных выявленные изменения в надпочечниках не участвовали в формировании резистентной АГ. В случае отсутствия достоверного снижения уровня кортизола после приёма 1 мг дексаметазона, данное состояние расценивали как субклинический гиперкортицизм и это подтверждало клиническую значи-

мость патологии надпочечников. Операции на надпочечниках были показаны только при доказанной повышенной гормональной активности. В случае отсутствия гормональной активности надпочечников роль структурных изменений в надпочечниках в формировании резистентной АГ считалась недоказанной и выполнение операции на надпочечниках было нецелесообразно.

Клиническая значимость патологии почечных артерий в формировании резистентной артериальной гипертензии подтверждалась наличием совокупности факторов, подтверждающих формирование ишемической болезни почек (ИБП) в результате снижения перфузии почечного кровотока и изменений в функционировании ренин-ангиотензиновой системы. Признаками, подтверждающими снижение фильтрационной функции почек, являлось повышение уровня азотистых шлаков (мочевины и креатинина) в крови, снижение СКФ менее $80 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, наличие микроальбуминурии. О снижении концентрационной функции почек свидетельствовало уменьшение плотности мочи менее 1010 при исследовании ОАМ и при проведении анализа мочи по Зимницкому. Кроме того, при исследовании мочи по Зимницкому о снижении функции почек свидетельствовало и увеличение ночного диуреза в связи с формированием никтурии. Гемодинамическими показателями, свидетельствующими о значимости стеноза почечной артерии в возникновении нарушений функции почек, были следующие факторы, которые выявляли при проведении УЗИ почек и ЦДК почечных артерий. По данным УЗИ почек со стороны стеноза почечной артерии регистрировали уменьшение размеров почки на 1 см и более, уменьшение толщины корково-мозгового слоя почки менее 17 мм. По данным ЦДК почечных артерий оценивали наличие асимметрии индексов резистивности (RI) в дугообразных артериях со снижением их со стороны поражения. По данным базальной сцинтиграфии $^{99}\text{-Tc-MAG}$ признаками ишемической болезни почек было уменьшение объема функционирующих нефронов со стороны стеноза на 10% и более в сравнении с контрлатеральной стороной (клинический пример №1).

Клинический пример №1

Больная З., 50 лет, ИБ № 18730/1301 находилась на лечении в клинике факультетской хирургии с 02.11.2009 по 17.11.2009 г. с **диагнозом:** Атеросклероз. Стеноз левой почечной артерии. Аденома левого надпочечника. Симптоматическая артериальная гипертензия. ИБС. ССН III ф.кл. ПИМ с Q (2005г). НПА. Последствия ОНМК (1992г).

Поступала с жалобами на повышение САД до 200 мм от ст, резистентность к 3-х компонентной гипотензивной терапии. В течение нескольких лет наблюдается по поводу нефросклероза. При очередном дообследовании на КТ аденома левого надпочечника до 1,5 см. При исследовании гормонов крови: альдостерон – 58 пг/мл (35-350), ренин – 15,7 (4,4-46,1), метанефрины мочи -105,4 (10-345), норметанефрины - 182,1 (30-440).

При УЗИ почек: правая – 119х63мм, паренхима до 19 мм; левая – 86х50 мм, паренхима до 10 мм. Ангиофлюорография (17.06.09) – кровенаполнение левой почки умеренно снижено. Динамическая нефрофлюорография – фильтрационная и выделительная функции правой почки в пределах нормы; выраженное снижение объема функционирующей паренхимы левой почки, нарушение выделительной функции левой почки. Поступила на обследование и определение тактики лечения.

При обследовании в КФХ: Биохимический анализ крови (03.11.2009):

билирубин – 13,9 мкмоль/л, общий белок – 75,0 г/л, глюкоза – 6,4 ммоль/л, мочевины – 6,5 ммоль/л, креатинин – 95 мкмоль/л, K^+ – 5,0 ммоль/л, Na^+ – 144,5 ммоль/л, Cl^- – 105,9 ммоль/л. **Общий анализ мочи (04.11.09):** с/ж, прозрачная, реакция – кислая, уд. вес -1030, белок – abs. **Проба по Зимницкому (05.11.09):** удельный вес мочи 1008-1030, дневной диурез – 690 мл, ночной диурез – 810 мл. **СКФ – 76 мл/час (по формуле MDRD).**

КТ надпочечников: аденома левого надпочечника до 1,5 см. **УЗИ почек:** правая – 119х63мм, паренхима до 19 мм; левая – 86х50 мм, паренхима до 10 мм. **УЗДГ дугообразных артерий почек (06.11.09):** справа R_i 0,68, слева R_i 0,63.

По данным трансфеморальной аортографии (03.11.09): стеноз 77% в I сегменте левой почечной артерии (рис.7)

Сцинтиграфия почек с каптоприлом (09.11.09): значительно уменьшен объем функционирующей паренхимы левой почки (до 17% от функционирующего объема), сцинтиграфических признаков нарушения кровоснабжения правой почки не выявлено (рис.8).



Рис.7. Больная З., 50 лет, ИБ № 18730/1301. Трансфеморальная аортография. Стеноз левой почечной артерии (указан стрелкой).

Клиники Самарского государственного медицинского университета
ОТДЕЛЕНИЕ РАДИОИЗОТОПНОЙ ДИАГНОСТИКИ

г. Самара, 443079
пр. К. Маркса, 165-Б
Клиники СамГМУ

тел: (846) 2419281; факс: (846) 2419285
E-mail: radioisotop@samgmu.ru

**ДИНАМИЧЕСКАЯ СЦИНТИГРАФИЯ ПОЧЕК
С КАПТОПРИЛОМ**

дата: 09 / 11 / 2009
ФИО: Зарубина С.С.
возраст: 50
^{99m}Tc-MAG3 300 МБк (эфф. доза 0,21 мЗв)

1) Базальная сцинтиграфия

<p>Левая почка Объем функционирующей паренхимы резко уменьшен (77%-процент от суммарного накопления активности в «паренхиматозную» фазу). Функциональная активность сохранившейся паренхимы значительно.</p>	<p>Правая почка Секреторная функция паренхимы в пределах нормы и отток мочи из ЧЛС в пределах нормы.</p>
---	---

2) Сцинтиграфия на фоне приема каптоприла

Значимой динамики параметров функции паренхимы обеих почек не установлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- 1) Сцинтиграфических признаков нарушения кровоснабжения правой почки не выявлено.
- 2) Значительно уменьшен объем функционирующей паренхимы левой почки, что оценивается как возможная причина реноваскулярной гипертензии (РВГ) с умеренной вероятностью (специфичность 50-75%).
Такая оценка по косвенному признаку дается и в том случае, когда не проводится прямой сцинтиграфический критерий РВГ – ухудшение функции почки в ответ на прием каптоприла.

Заведующий кафедрой лучевой диагностики А.В. Капишиков

Рис.8 Больная З., 50 лет, ИБ № 18730/1301. Базальная сцинтиграфия почек. Учитывая отсутствие признаков гормональной активности опухоли надпочечника, наличие стеноза устья левой почечной артерии 77%, явления ишемической нефропатии (уменьшение размеров левой почки, истончение паренхимы, асимметрия RI, данные динамической нефрос-

цинтиграфии и пробы с каптоприлом), больной были установлены показания к оперативному лечению – реваскуляризации левой почки.

При одностороннем поражении доказательством реноваскулярного механизма артериальной гипертензии 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 артериальной гипертензии с 3-мя и более признаками, свидетельствующими о функциональной и гемодинамической значимости стеноза почечной артерии (по данным лабораторных и инструментальных методов исследования). При отсутствии признаков ишемической болезни почек роль стеноза почечных артерий в формировании РАГ считали не доказанной и выполнение операции по устранению стеноза почечных артерий считали нецелесообразным.

У больных с резистентной АГ и сочетанной патологией сонных артерий (стеноз более 70 %) при отсутствии доказанной повышенной гормональной активности надпочечников и признаков ИБП было показано устранение только стеноза бифуркации сонных артерий.

Таким образом, после второго этапа разработанного алгоритма были определены больные, которым требовалось выполнение только одной операции при наличии 2-х и более причин резистентной АГ. Также были определены больные, которым требовалось 2 и более операций для хирургического устранения всех патологических состояний, участвующих в формировании резистентной артериальной гипертензии.

Завершающий этап алгоритма – определение безопасной и эффективной хирургической стратегии у больных, которым показано этапное выполнение 2-х и более хирургических операций. Таких больных было 104.

Из них у 87 больных было поражение каротидной бифуркации. Этим больным для решения вопроса об этапности выполнения операций проводили гипотензивную пробу (патент №2689883 от 29.05.19). Суть её заключалась в следующем. В положении лежа пациенту в кубитальную вену вводили инфузوماتом 50-100 мл 0,01% инфузионного раствора изосорбида динитрата (изокет), повторно измеряли артериальное давление и фиксировали снижение артериального давления на 40 мм рт. ст. и более. После этого невролог выполнял осмотр. При появлении симптомов неврологического дефицита пробу расценивали как положительную. Если симптомы неврологического дефицита не выявляли, то пробу трактовали как отрицательную.

При положительной гипотензивной пробе первым этапом безопасным было выполнение реконструкции сонных артерий. При отрицательной пробе и сочетании стеноза сонных артерий с какой-либо одной патологией (ИБП или гормонально-активная опухоль надпочечника) реконструкцию сонных артерий выполняли вторым этапом. (кл.пример №2)

Клин.пример №2

Больной Д., 62 лет, ИБ №26142\965 находился на этапном лечении в клинике факультетской хирургии с 10.11.2010 по 06.12.2010 г.

Активных жалоб не предъявляет. При расспросе отмечает повышение АД до 190 и 100 мм рт.ст. без субъективных ощущений; боли в н/к (больше левой) при прохождении 50-100 м. Повышение АД отмечает в течение 1 года, на фоне приёма гипотензивных препаратов – сохранение АД на уровне 150-155 и 90 мм рт. ст. До этого АД в пределах 130-140 и 90 мм рт.ст. В течение последних 6 месяцев – эпизоды преходящих нарушений мозгового кровообращения. 6.11.10 перенёс ОНМК в бассейне правой СМА.

При обследовании

Триплексное сканирование брахиоцефальных сосудов – стеноз ВСА справа до 80% (рис.9), стеноз ОСА до 30% в средней трети с обеих сторон.

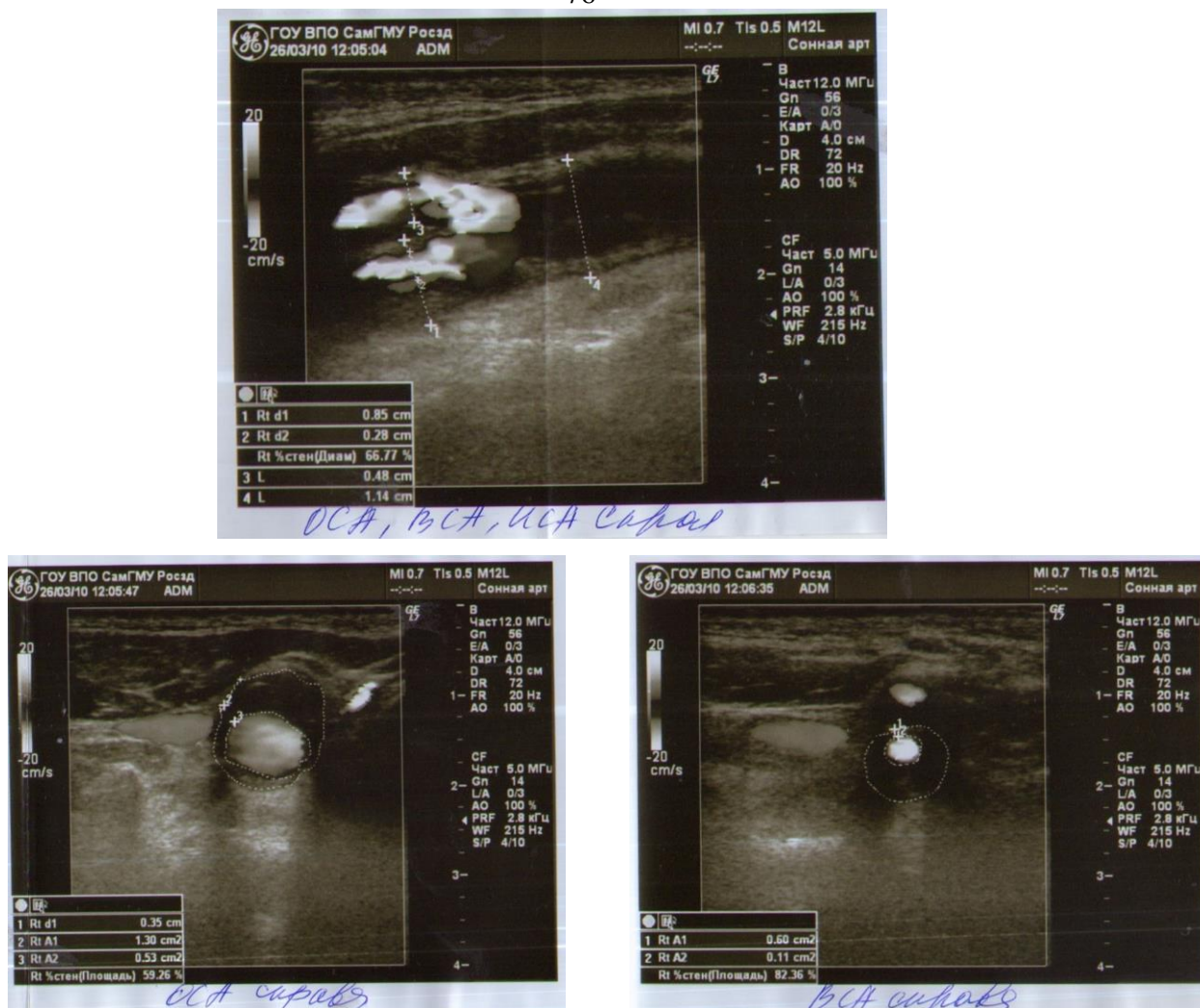


Рис.9. Больной Д., ИБ №26142\965. Триплексное сканирование прецеребральных сосудов. Стеноз ВСА справа 82%.

Биохимический анализ крови: билирубин – 4,1 мкмоль/л, глюкоза – 6,6 ммоль/л, креатинин – 107,4 мкмоль/л, мочевины – 12,1 ммоль/л, общий белок – 69,5 г/л, K^+ - 5,6 ммоль/л, Na^+ - 144,0 ммоль/л, Cl^- - 103,0 ммоль/л. **СКФ** 61 мл/час (по формулу Кокрофта-Голта). **Общий анализ мочи:** реакция – кислая, плотность – 1025, белок – abs.

Триплексное сканирование сосудов почек: гемодинамически значимые стенозы почечных артерий. Справа V_{max} в устье 3,08 м/с, Ri в устье 0,82, Ri в дугообразных артериях 0,72. Слева V_{max} в устье 3,2 м/с, Ri в устье 0,64, Ri в дугообразных артериях 0,52.

Трансрадиальная аортография брюшной аорты и почечных артерий: R-признаки кальциноза брюшной аорты. Диаметр аорты выше почечных артерий – 20 мм, ниже почечных артерий – 18 мм, бифуркация – 9 мм. Аорта и подвздошные артерии кальцинированы, аорта стенозирована в инфраренальном отделе на 93%. ОПА справа окклюзирована на 1 см от устья. ОПА слева диффузно поражена до 60%. Стеноз 51%

(76% по площади) в I сегменте левой п.а., стеноз правой п.а. 44% (69% по площади). Правая почка 113x53 мм, левая – 102x50 мм. явления нефроптоза справа.

Динамическая сцинтиграфия почек (рис.10): Объем функционирующей ткани в «паренхиматозную» фазу левая почка 32%, правая – 68%. Функция паренхимы обеих почек значительно снижена. Отток мочи из ЧЛС (справа) умеренно замедлен.

Активность ренина крови: 289,5 мкМЕд/мл (N 4,4-46,1).

При проведении гипотензивной пробы – на фоне медикаментозного снижения АД до 130 и 85 мм рт ст – появление очаговой неврологической симптоматики в виде появления выраженного онемения и неловкости в левых конечностях, снижения силы в левой руке с 4 до 3 баллов.

Так как результаты гипотензивной пробы были расценены как положительные, больному I-ым этапом было показано выполнение реконструкции сонных артерий. Учитывая гемодинамически значимый стеноз левой почечной артерии, снижение функции паренхимы и объема функционирующей ткани левой почки II-м этапом показано оперативное лечение – стентирование левой почечной артерии.

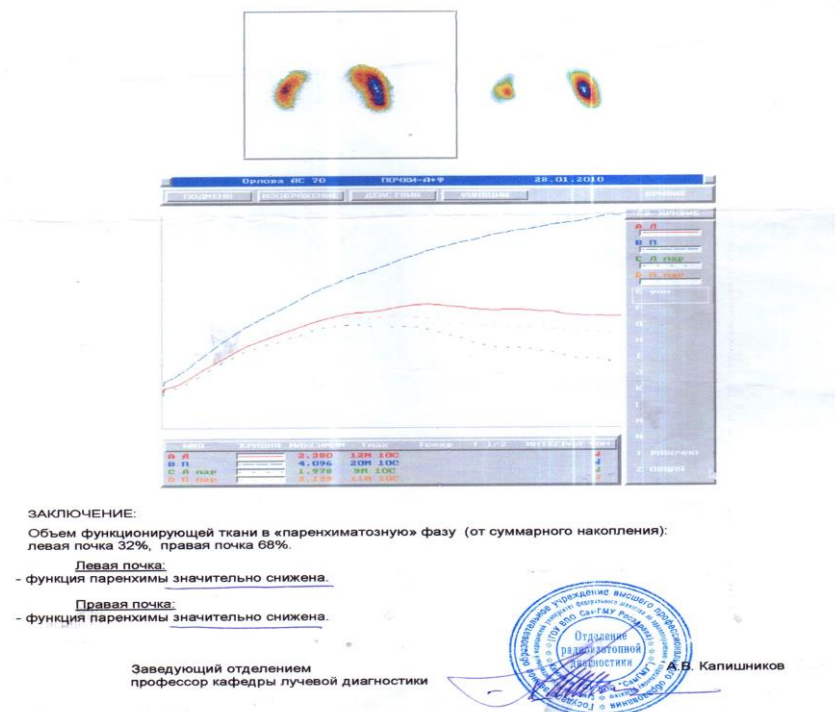


Рис.10. Больной Д., ИБ №26142\965. Базальная сцинтиграфия почек. Снижение объема функционирующей паренхимы левой почки.

При наличии у пациента 3-х состояний, участвующих в формировании РАГ при положительной гипотензивной пробе также первым этапом выполняли операцию реконструкцию сонных артерий.

Для определения следующего этапа проводили оценку риска развития почечных осложнений. Был разработан калькулятор операционных рисков (сво о гос.регистрации программы для ЭВМ №2016611554 от 04.02.2016), 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. В случае если класс риска составлял 3-4 (с вероятностью развития ОПН в послеоперационном периоде 3,6-28,8%) ,то следующим этапом целесообразнее и безопаснее было восстановление кровотока по почечным артериям с последующим выполнением адреналэктомии в период от 1 до 3 месяцев. Если же класс риска составлял 1-2 (с вероятностью развития ОПН 0,3-3,5%) то вторым этапом выполняли адреналэктомию, а в период от 2 недель до 1 месяца проводили устранение стеноза почечных артерий. (клин.пример №3)

Клин.пример №3

Больная З., 76 лет, ИБ №24987\1222 находился на лечении в клинике факультетской хирургии с 25.10.2013 по 13.11.2013 г.

Поступала с жалобами на периодические эпизоды дезориентации в пространстве, кризовое повышение АД до 200 и 110 мм рт. ст. с выраженной вегетативной симптоматикой. Данные жалобы в течение 2-х лет, за последние 3 месяца – учащение кризов до 200 и 110 мм рт ст на фоне постоянно повышенного давления до 160 и 100 мм рт ст.

Обследована в отделении. Биохимический анализ крови: мочевины – 5,4 моль/л, креатинин – 85,7 мкмоль/л, K^+ – 4,6 ммоль/л, Na^+ – 143,6 ммоль/л, Cl^- – 107,6 ммоль/л, общий белок – 69,6 г/л. **СКФ СКД-ЕРІ:** 71 мл/мин.

Проба по Зимницкому: удельный вес мочи 1004-1005-1004-1004-1006-1005-1004-1007, дневной диурез – 1170 мл, ночной диурез – 1150 мл (общий диурез 2320 мл).

Моча по Нечипоренко: эритроциты – 1380 (до 1000/мл), лейкоциты – 2560 (до 4000/мл).

КТ надпочечников: В правом надпочечнике образование 37 мм с ровными, четкими контурами, без признаков контрастного усиления. Поликистоз обеих почек. **Гормональный фон:** Метанефрины (общие и связанные) – 707,07 (<345). Норметанефрины (общие и связанные) – 166,80 (<440). Альдостерон – 175 пг/мл (40-310).

УЗДГ почечных артерий: Признаки стеноза левой почечной артерии. **Трансфеморальная брюшная аортография:** стеноз в устье правой почечной артерии 58%(D) 82% (S) с признаками постстенотической дилатации. Кальцинированный стеноз левой почечной артерии 40%(D) 64% (S).

УЗИ почек: Правая почка 98x59 мм, паренхима 11-13 мм. Почечный синус 27 мм, эхогенность обычная. ЧЛС не расширена. Левая почка 99x55 мм. Паренхима 12-13мм, синус 22 мм, эхогенность обычная. В обеих почках микролиты до 3 мм.

Заключение: УЗ – признаки диффузных изменений почек по типу хронического пиелонефрита. Кисты обеих почек. Микролиты почек. **Сцинтиграфия почек:** Тяжелое нарушение выделительной функции почек при сохранной накопительной. Нарушение уродинамики с 2х сторон.

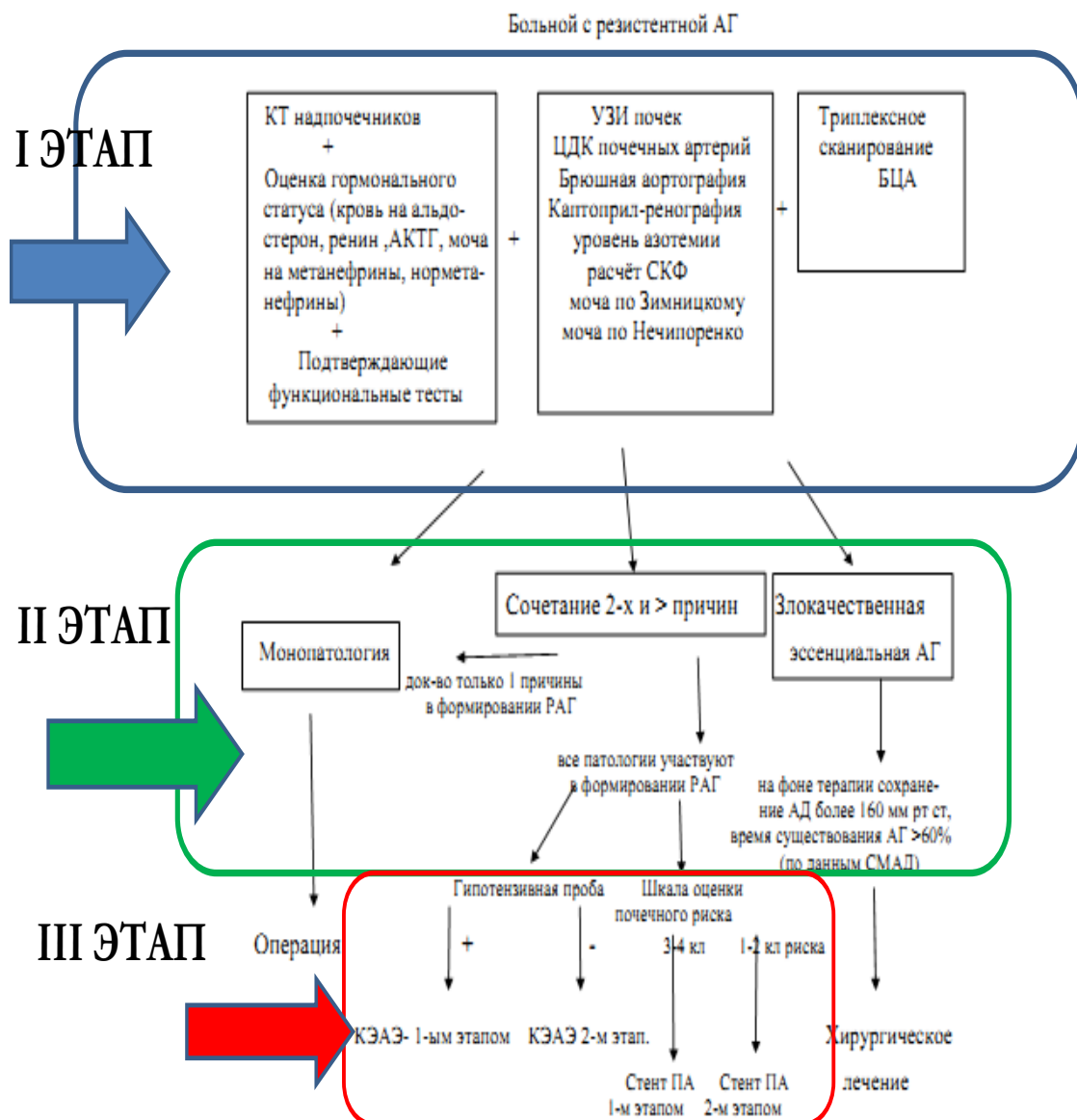
У больной выявлены признаки ишемической болезни почек и значимого стеноза правой почечной артерии и гормонально-активная опухоль надпочечников (феохромоцитома). Показано этапное устранение патологии.

При расчёте по калькулятору операционных рисков при сосудистой патологии определён 2 класс риска прогрессирования почечной дисфункции (риск ОПН 1,6%). Учитывая данные показатели, I-ым этапом показано выполнение адреналэктомии, II-ым этапом – стентирование правой почечной артерии.

При наличии у пациента 3-х патологий в случае отрицательной гипотензивной пробы и высоком классе риска почечной дисфункции последовательность этапов была 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.

При наличии у пациента 3-х патологий и гормонально-неактивной опухоли в надпочечниках последовательность выполнения операция определяли как в случае сочетания ИБП и стеноза каротидной бифуркации и ориентировались на результаты гипотензивной пробы и класс риска развития почечной дисфункции.

Разработанный алгоритм диагностики и лечения



Следование данному алгоритму тактики обследования больных с резистентной АГ позволило чётко определить (“обозначить”, выявить) тех пациентов, у которых необходимо хирургическое лечение.

Все больные были оперированы в плановом порядке.

Предоперационная подготовка пациентов осуществлялась с учетом характера выявленной сопутствующей патологии, а также объема предстоящего хирургического вмешательства. Независимо от вида сопутствующей патологии, всем больным в предоперационном периоде назначали дезагреганты и седативные препараты. Коррекция сопутствующей патологии проводилась кардиологом, неврологом и эндокринологом.

При подготовке к операции на надпочечниках учитывали вид гормональной активности опухоли надпочечников. Больным с альдостеромой за 7-14 дней обязательно назначали вершпирон в дозе от 50 до 150 мг\сут, при гипокалиемии – дополнительно проводили инфузию препаратов калия. При нормокалиемии предоперационная подготовка не включала препаратов калия. Больным с феохромоцитомой за 14-28 дней до операции назначали альфа-адреноблокаторы (доксазозин) в дозе от 4 до 16 мг в сутки в 2 приёма ежедневно. При наличии исходной тахикардии или появлении компенсаторной тахикардии дополнительно назначали селективные бета-блокаторы. Критерием готовности к операции была нормализация АД, тахикардии и гиповолемии (уровень ЦВД должен быть положительным). Больным с эндогенным гиперкортицизмом вводили гидрокортизона гемисукцинат по 50 мг в\м (солу-кортеф) накануне операции в 18.00 и в день операции в 6.00.

При подготовке больных к стентированию почечных артерий накануне назначали per os 600 мг клопидогреля и 100 мг аспирина. Больным с СКФ менее 40 мл\мин\1,73 м² осуществляли профилактику развития контраст-индуцированной нефропатии. Этим больным в обязательном порядке за 2 дня до операции проводили оптимизацию водной нагрузки и уровня гликемии, назначали препараты теофиллина, N-ацетилцистеина и щелочное питьё, ограничивали приём гипотензивных препаратов на 24-48 часов.

Перед выполнением открытых операций на сонных артериях дезагреганты отменяли за 5 суток до операции.

Операция на надпочечниках была выполнена 168 больным основной группы и 81 больному группы сравнения. Удаление надпочечника (адреналэктомия) проводили как открытым способом, так и с использованием эндовидеохирургических методик. Проведение операции не отличалось от общепринятых стандартов. При выполнении открытых операций использовали боковой внебрюшинный внеплевральный доступ. Разрез кожи осуществляли от наружного края длинных мышц спины на уровне XI ребра и направляли до передней подмышечной линии в направлении пупка. Рассекали мышцы, после поднадкостничной резекции XI ребра частично пересекали диафрагму, обнажали забрюшинную жировую клетчатку над верхним полюсом почки. Преимущественно тупым путём выделяли надпочечник и его центральные вены. Центральные вены клипировали, после чего выполняли адреналэктомию. Эндовидеохирургическое вмешательство на надпочечниках осуществляли посредством лапароскопической адреналэктомии. Больной находился на спине. Головной конец стола приподнимали, при операциях на левом надпочечнике стол дополнительно наклоняли вправо на 30° . Троякар для лапароскопа устанавливали в околопупочную область. Точки для установки рабочих инструментов определялись стороной вмешательства. При правосторонней адреналэктомии в брюшную полость дополнительно устанавливали 4 троакара – в эпигастральной области и левом подреберье троакары диаметром 10 и 5 мм для ретракторов, в правом подреберье троакар диаметром 10 мм и ближе к правой подвздошной – троакар диаметром 5 мм для введения рабочих инструментов. При левосторонней адреналэктомии дополнительные троакары устанавливали также в эпигастральной области и левом подреберье (10 и 5 мм для ретракторов), а для рабочих инструментов - в левой подвздошной области (диаметром 10 мм) и на середине расстояния между эпигастральным и околопупочным троакарами по наружному краю правой прямой мышцы живота (диаметром 5 мм). Основные этапы не отличались от стандартных и включали справа рассечение париетальной брюшины и мобилиза-

цию опухоли, выделение и клипирование центральной вены надпочечника, удаление надпочечника. При лапароскопической адреналэктомии слева основные этапы заключались в рассечении диафрагмально-ободочной и селезёчно-ободочной связок, выделении центральной вены, её клипирования и перевязки с последующей мобилизацией опухоли и удалением надпочечника.

Интраоперационное ведение зависело от вида гормональной активности опухоли. При операциях по поводу феохромоцитомы использовали альфа-адреноблокаторы для коррекции АД. Интраоперационно проводили инфузию урапидила (эбрантил) со скоростью $1,25 \pm 0,08$ мг\мин. При выделении надпочечника с феохромоцитомой дополнительно болюсно вводили урапидил 25-50 мг в\в. Во время операций по поводу эндогенного гиперкортицизма с момента выделения надпочечника начинали в\в инфузию гидрокортизона гемисукцината 100 мг (под контролем АД), после перевязки надпочечниковой вены – болюсное введение в\в 100 мг гидрокортизона гемисукцината. Обязательным был постоянный мониторинг АД, при тенденции к гипотензии - дополнительное введение гидрокортизона гемисукцината по 50-100 мг и инфузия 0,9% раствора хлорида натрия.

Удалённые макропрепараты направляли на морфологическое исследование. Фиксацию материала проводили в забуференном нейтральном 10% растворе формалина. В автомате “VIP-E 150F” фирмы Saccia (Япония) проводили вакуумную проводку материала и его автоматическую заливку. Резку срезов осуществляли на роторных микротоме. Использовали гистологическую окраску гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Микроскопическое исследование препаратов проводили с помощью компьютерной микроскопической видеосистемы “Quantimet 550IW” (Англия). Это позволяло осуществить цифровой анализ и углубленную диагностику патоморфологических изменений как в опухоли надпочечника, так и в ткани надпочечника вне опухоли.

Технология (этапы) эндоваскулярных вмешательств на почечных артериях соответствовали общепринятым стандартам. Под сочетанной анестезией и в условиях управляемой умеренной гипотонии доступом через правую лучевую или бедренную артерию проводили селективную катетеризацию почечных артерий. Использовали диагностические катетеры диаметром 5F. Для введения и смены катетера в сосуде применяли интродьюсер с гемостатическим клапаном. В начале операции внутриаартериально вводили 5000 Ед гепарина. При необходимости, каждый час работы вводили дополнительно поддерживающую дозу гепарина в дозе 2500 Ед. Проводили предилатацию артерии дилатационным катетером диаметром, превышающим диаметр артерии на 10%. С помощью специального шприца-манометра (индефлятора) осуществляли раздувание баллона посредством введения 8-10 мл контрастного вещества (в разведении с физиологическим раствором 1:1) и созданием избыточного давления 8-10 атмосфер. Для стентирования почечных артерий использовали стенты, расширяемые на баллоне. При устьевых поражениях почечных артерий для позиционирования стента использовали проводниковый катетер 8F. Это позволяло осуществлять контроль расположения стента перед его имплантацией. При необходимости, дополнительно использовали второй диагностический катетер, который вводили в аорту контрлатеральным доступом и располагали выше устья почечной артерии. Это позволяло проводить более чёткий контроль при стентировании устья почечной артерии. Далее индефлятором осуществляли создание избыточного давления в 8-10 атмосфер с целью раскрытия стента. При устьевых поражениях стент стремились расположить таким образом, чтобы его проксимальная часть на 1-1,5 мм выступала в аорту.

Больным с признаками нестабильной бляшки в устье почечных артерий с целью предотвращения дистальной эмболии использовали разработанное устройство для защиты почечных артерий от дистальной эмболии при эндоваскулярных вмешательствах (патент на полезную модель № 168007 от

16.01.2017) (рис.11). Предлагаемое устройство включает в себя нитиноловый проводник и припаянную к нему корзинку-ловушку, представляющую собой пористую нейлоновую мембрану, которая размещена на металлическом каркасе с рентгенконтрастным титаново-вольфрамовыми кольцами. Кончик проводника кольцеобразно изогнут с загибом 5 мм и припаян к нему. Дистальная часть корзинку-ловушки между местом её прикрепления к проводнику и дистальным титаново-вольфрамовым кольцом имеет длину не более 5 мм и размер корзинки 120 мм. Такие параметры устройства позволяют снизить травматичность и предотвратить дистальные эмболии при стентировании ПА. Кроме того, данное устройство позволяет сохранять нормальный кровоток в почечной артерии, не задерживая форменные элементы крови.

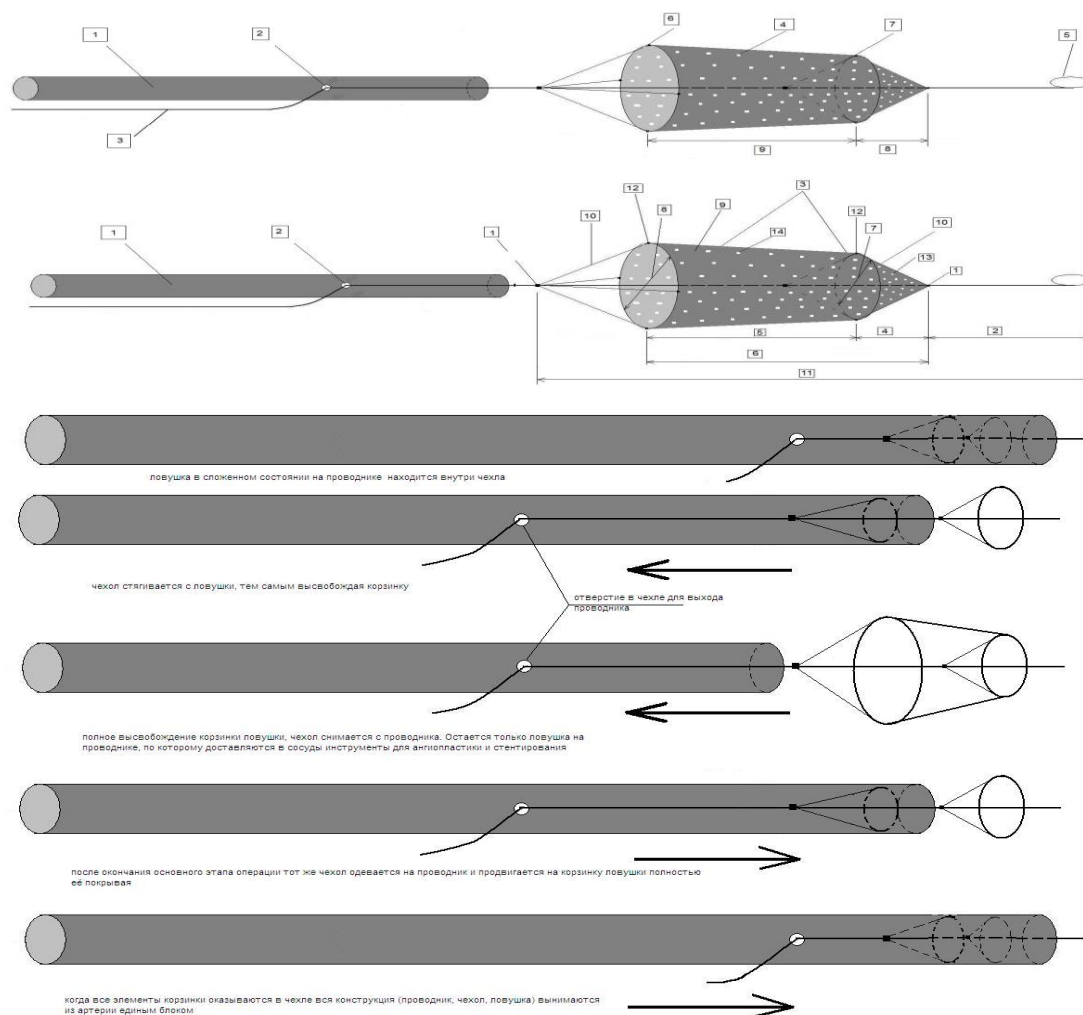


Рис.11. Устройство для защиты почечных артерий от дистальной эмболии при эндоваскулярных вмешательствах.

После завершения операции накладывали давящую повязку. Больному назначали постельный режим на 24 часа после операции, проводили контроль показателей ОАК, уровня мочевины и креатинина через 6 и 12 часов после операции. Больным с СКФ менее $40 \text{ мл}\backslash\text{мин}\backslash 1,73 \text{ м}^2$ продолжали профилактику развития контраст-индуцированной нефропатии. Им осуществляли коррекцию водной нагрузки, назначали статины, диету с низким содержанием белка, продолжали назначенную нефрологом дезагрегантную терапию.

При проведении КЭАЭ у пациентов с резистентной АГ и односторонним поражением каротидной бифуркации использовали методику эверсионной каротидной эндартерэктомии. При этой технике операции нерв каротидного гломуса, содержащий барорецепторы, удаляли.

Отдельные этапы выполнения эверсионной КЭАЭ представлены на рисунках 12-16.

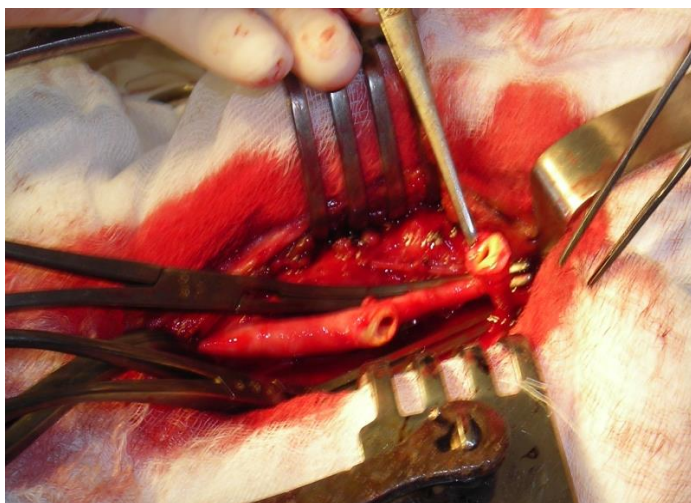


Рис. 12. Б. Ш, 68 л (ИБ 3458\178) Операция - эверсионная каротидная эндартерэктомия справа. Отсечена внутренняя сонная артерия. Определяется гетерогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет ВСА до 90%.

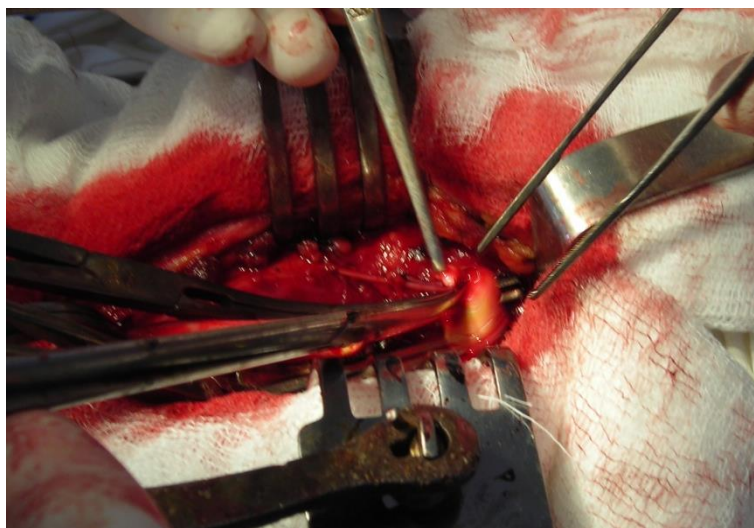


Рис. 13. Б. Ш,68 л (ИБ 3458\178) Операция- эверсионная каротидная эн-
дартерэктомия справа. Этап выделения и удаления атеросклеротической
бляшки из общей сонной артерии

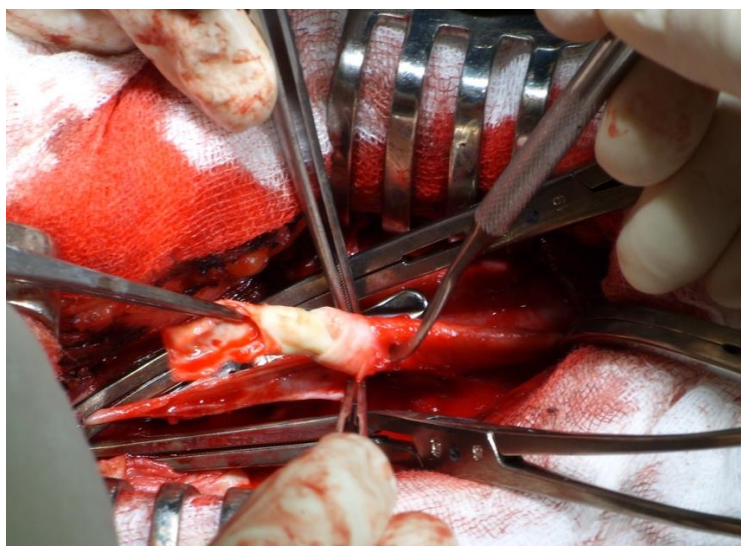


Рис. 14. Б. Ш,68 л (ИБ 3458\178) Операция - эверсионная каротидная эн-
дартерэктомия справа. Этап удаления атеросклеротической бляшки из внут-
ренней сонной артерии



Рис. 15. Б. Ш, 68 л (ИБ 3458\178) Удаленная атеросклеротическая бляшка

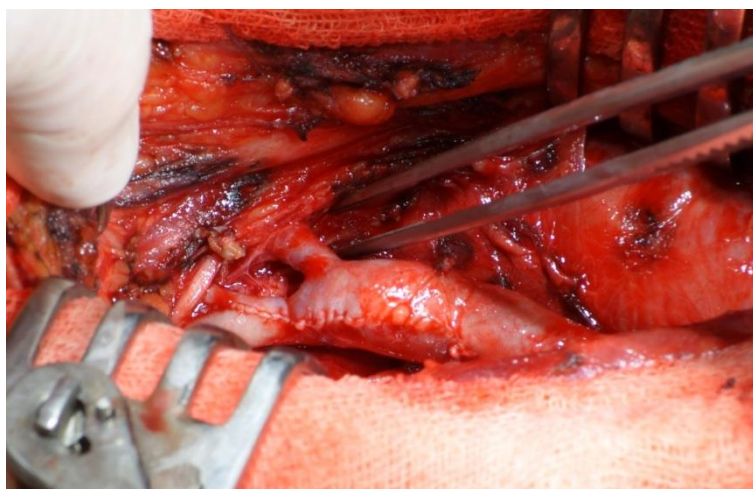


Рис. 16. Б. Ш, 68 л (ИБ 3458\178) Операция- эверсионная каротидная эндартерэктомия ВСА справа. Зона реконструкции после окончания операции. Каротидный глобус удален.

Таким образом, область каротидной бифуркации оказывается денервированной и исключается из рефлекторной дуги регуляции артериального давления.

Больным с резистентной АГ, которым было показано выполнение КЭАЭ с 2-х сторон, при выполнении первого этапа выполняли эверсионную каротидную эндартерэктомию, а операция со второй стороны была произведена по классической методике, при этом каротидный гломус сохраняли. (рис.17).

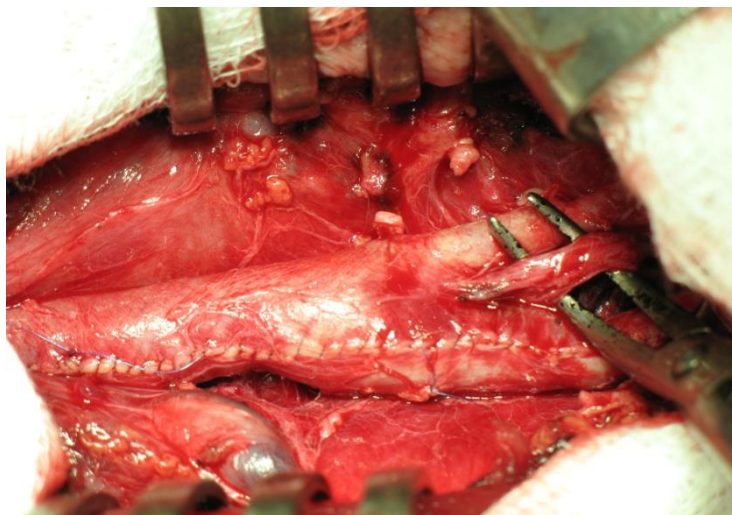


Рис. 17. Операция- каротидная эндартерэктомию слева. Аутовенозная пластика ОСА –ВСА слева. Первичный шов НСА слева. Вид зоны реконструкции после операции. Каротидный гломус сохранен

У 18 больных поражение каротидной бифуркации сочеталось с поражением 1-го сегмента ПКА и ПА. Им проводили одномоментную реконструкцию данных артериальных бассейнов. Для этого использовали разработанный универсальный единый доступ для реконструкции каротидной бифуркации ,1-го сегмента ПА ,1-го и 2-го сегментов ПКА. (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). (рис.18, рис.19)



Рис.18. Универсальный единый доступ для реконструкции каротидной бифуркации, 1-го сегмента позвоночной артерии, 1-го и 2-го сегментов подключичной артерии. Намечен разрез кожи по внутреннему краю ключично-сосцевидной мышцы от сосцевидного отростка до ярёмной вырезки.

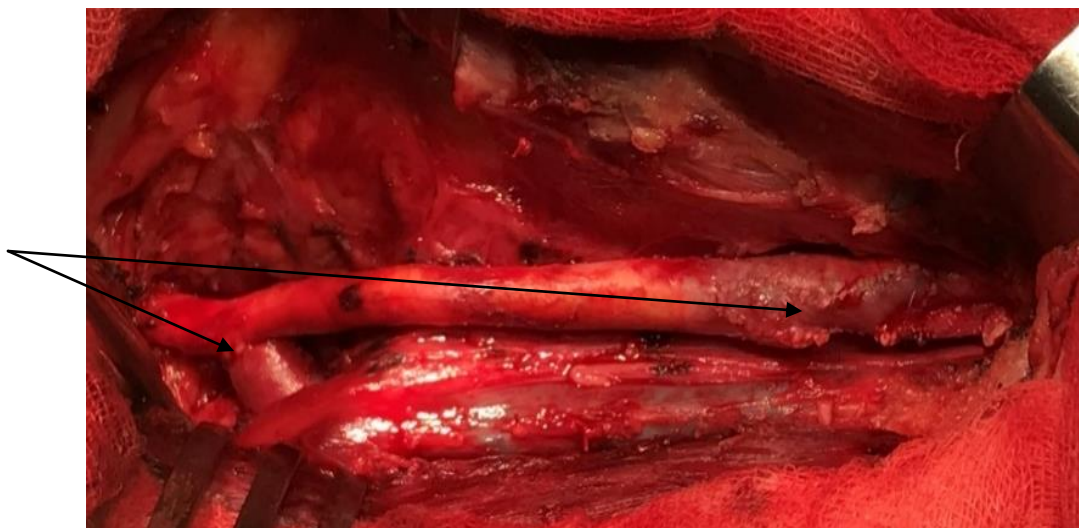


Рис. 19. Одномоментная реконструкция бифуркации сонных артерий и 1-го сегмента ПКА из универсального единого доступа

45 больным с эссенциальной резистентной АГ проводили такие операции как адреналэктомия (5 человек), эндоваскулярная гидродинамическая деструкция надпочечника (27 человек), внутрисосудистая ренальная денервация (13 человек).

Рентгеноэндоваскулярную деструкцию надпочечников проводили по стандартной методике. Суть операции заключалась в разрушении паренхимы надпочечника с помощью рентгеноконтрастного вещества введенного под давлением через катетер, обтурирующий центральную вену надпочечника. Под местной анестезией катетеризировали бедренную вену. Катетер проводили последовательно в нижнюю полую вену, левую почечную вену и вводили в центральную вену надпочечника. Через катетер под давлением вводили 5-8 мл контраста. Это приводило к переполнению бассейна ЦВН и деструкции тканевых элементов с экстравазацией контраста в паренхиму надпочечника. Далее по показаниям осуществляли окклюзию (эмболизацию) центральной вены надпочечника сферическими частицами и микроспиральями Embozene (США). (Клин.пример №4)

Клинический пример №4

Больной Б., 51 год, ИБ №3639\191 находился на лечении в клинике факультетской хирургии с 15.02.2011 по 09.02.2011 г.

Поступал с жалобами на повышение АД до 220 и 120 мм рт.ст., сопровождающиеся головными болями, тяжестью в затылочной области. Впервые повышение АД отметил около 20 лет назад, гипотензивные препараты принимал нерегулярно, АД не контролировал. Ухудшение самочувствия в течение года – повышение АД до 240 и 120 мм.рт.ст. Проведение 3-х компонентной гипотензивной терапии – без эффекта. При обследовании по КТ – двусторонняя микронодулярная гиперплазия надпочечников. Гормоны: АКТГ – 23 пг/мл, ренин – 2,0 мкМЕд/мл, альдостерон – 67 пг/мл. Поступил в КФХ Клиник СамГМУ для дообследования и определения тактики лечения.

При обследовании в отделении. Биохимический анализ крови (17.02.2011): билирубин – 6,1 мкмоль/л, общий белок – 68,6 г/л, глюкоза – 6,6 ммоль/л, мочевины – 7,6 ммоль/л, креатинин – 84,2 мкмоль/л, K^+ – 5,09 ммоль/л, Na^+ – 149,0 ммоль/л,

СГ – 101 ммоль/л, кальций – 1,69 ммоль/л. **Общий анализ мочи (02.03.2011):** с/ж, прозр., кисл., белок и глюкоза отр., 1020, лейкоциты 2-4 в п/з, эпителий пл. 4-6 в п/з. **Анализ мочи по Зимницкому (17.02.2011):** дневной диурез – 650 мл, ночной диурез – 400 мл, удельный вес – 1015-1022-1025-1022-1025-1027-1020-1023. **Анализ мочи по Нечипоренко:** эритроциты- 1500 в мл, лейкоциты- 1750 в мл.

Была выполнена трансфemorальная брюшная аортография (24.02.2011): Левая почка 130x65 мм, правая 110x52 мм. Справа почечная артерия отходит от аорты на уровне L2, слева на уровне L1. Слева добавочная нижнедолевая артерия. Почечные артерии без признаков поражения. Выделительная функция почек не нарушена.

При осмотре кардиологом: Микронодулярная гиперплазия обоих надпочечников. Симптоматическая артериальная гипертензия. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Блокада передней ветви ЛНПГ. ХСН I ст. II ф.кл. NYNA. Сахарный диабет тип 2, впервые выявленный. Ожирение II степени, стабильное. Рекомендовано: конкор 7,5 мг утром, амлодипин 5 мг 2 раза/сут., верошпирон 100 мг утром.

На фоне проводимой гипотензивной терапии было проведено суточное мониторирование АД (25.02.2011): Регистрировалась стабильная систоло-диастолическая АГ в течение всех суток. Отмечаются эпизоды существенно-го повышения АД относительно средних дневных и ночных значений. Выявлена недостаточная степень снижения систолического давления в ночные часы (рис.20)

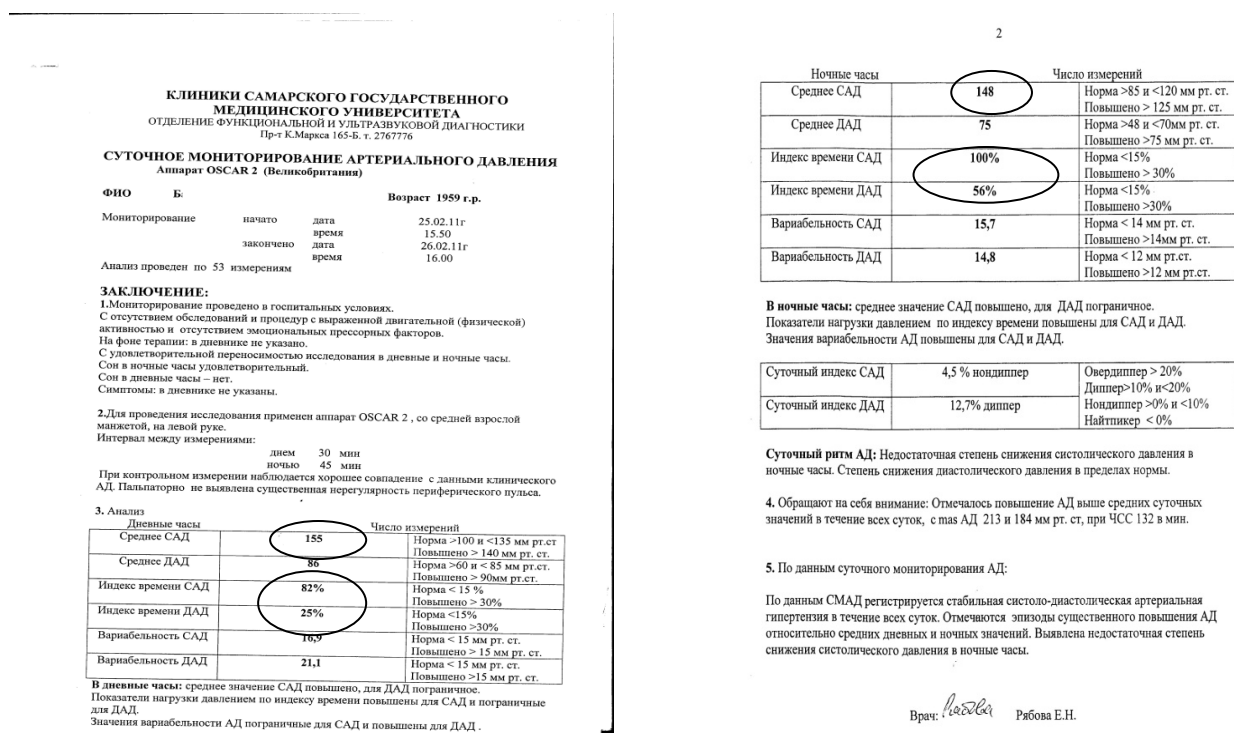


Рис. 20. Больной Б., ИБ№3639\191. Результаты суточного мониторирования АД (до оперативного лечения).

При выполнении флебографии надпочечниковых вен- диаметр вены левого надпочечника 6,2 мм. При тканевой флебографии надпочечника – выраженная венозная сеть (рис.21).



Рис. 21. Больной Б., ИБ №3639\191. Флебограмма левого надпочечника.

Учитывая резистентность артериальной гипертензии к проводимой гипотензивной терапии, рекомендовано хирургическое лечение - выполнение эндоваскулярной деструкции левого надпочечника.

В плановом порядке 01.03.2011г. выполнена операция – эндоваскулярная гидродинамическая деструкция левого надпочечника (рис.22).

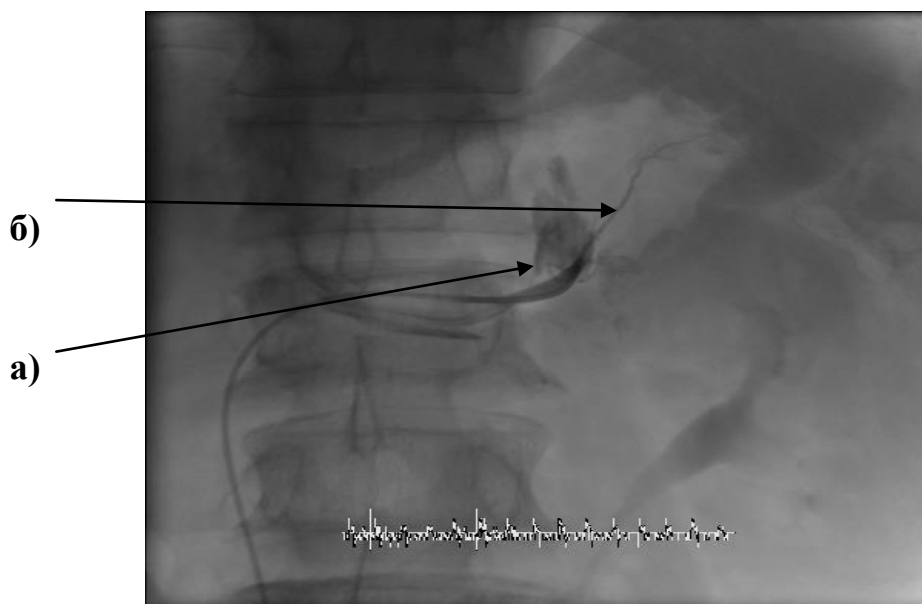


Рис. 22. Больной Б., ИБ №3639\191. Флебограмма левого надпочечника. Стрелкой указана зона экстравазации после гидродинамической деструкции надпочечника (а). Выраженная редукция внутринадпочечникового кровотока (б)

13 пациентам была выполнена билатеральная внутрисосудистая симпатическая денервация почек. Суть операции заключалась в подавлении симпатических нервных волокон в стенке почечной артерии посредством радиоволновой абляции. Это осуществлялось за счёт доставки специальным катетером в просвет почечной артерии энергии волн высокочастотного диапазона. Для этих целей был использован высокочастотный генератор Ardian (Medtronic) и катетер Simplicity с мощностью подачи энергии не более 8 Вт. Данное вмешательство выполнялось трансфеморальным селективным доступом (6F) под сочетанной анестезией. Перед процедурой за 50-60 минут в\м вводили реланиум 2,0 мл и димедрол 1%-1,0 мл; за 20-25 минут до 1-ой аппликации – морфин 1%-1,0 и церукал 2,0 мл, непосредственно перед первой аппликацией вводили реланиум 2,0 мл в\в. Интраоперационный мониторинг основных витальных функций осуществляли посредством аппаратов NICON. Воздействие осуществляли на 6-10 точек в основном стволе почечной артерии и на 2-5 точек в области развилки почечной артерии. Критериями эффективности воздействия являлось изменение импеданса на аппарате Ardian и снижение АД на 30% от исходного.

После операции назначали обезболивающие препараты (баралгин в\в\ 5 мл 1-2кратно), продолжали дезагрегантную терапию. Через 2-7 суток проводили суточный мониторинг АД с оценкой среднего уровня САД и ДАД, а также время существования повышенного АД (кл.пример.№5).

Клинический пример №5

Больной М., 62 лет, ИБ №20841\1019, находился на лечении в клинике факультетской хирургии с 07.09.2015 по 24.09.2015:

Поступал с жалобами на повышение артериального давления до 240 и 110 мм.рт.ст., головную боль, боли в ногах, сухость во рту, онемение, покалывание в пальцах стоп, судороги икроножных мышц.

Из анамнеза - артериальной гипертензией страдает с юности, на фоне «повседневного» АД 160-180 и 100 мм рт.ст. – эпизоды повышения до 240 и 110 мм рт.ст. с умеренно вы-

раженной симпатoadреналовой окраской. В 2012 году – ТИА в ВББ. Проводимая многокомпонентная гипотензивная терапия – без эффекта. При обследовании по КТ от 03.04.2015 выявлены аденомы правого (12x14 мм) и левого (13x15 и 13x12 мм) надпочечников. Гормоны от 03.06.2015: метанефрины мочи – 131,9 мкг/сут. (10-345), норметанефрины – 136,5 мкг/сут (30-424), альдостерон – 25 пг/мл (до 160 пг\мл), АКТГ – 31,39 пг/мл (12-61 пг\мл). Принимает статины. Не курит. СКД-ЕРІ – 81 мл/мин. Сахарный диабет выявлен 3 года назад, в настоящее время принимает глимепирид 4 мг в завтрак. Гликемия в течение суток до 12 ммоль/л, НbА1С – 7,2%, гипогликемических состояний не отмечает. Обследовался в КФХ – по данным аортографии данных за стенозирование почечных артерий не получено. В связи с резистентной артериальной гипертензией поступил в плановом порядке для решения вопроса об оперативном лечении.

Обследован в отделении . Биохимический анализ крови (07.09.2015): глюкоза – 8,9 ммоль/л, мочевины – 7,8 ммоль/л, креатинин – 91,4 мкмоль/л, калий – 4,12 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л, хлориды – 105 ммоль/л. **Общий анализ мочи (07.09.2015):** с/ж, прозр., кисл., белок –отр, глюкоза-отр, 1020, эритроциты–10/μl, лейкоциты –отр. **Анализ мочи по Нечипоренко (17.09.2015):** эритроциты – 500 в мл, лейкоциты – 2500 в мл.

ЭКГ - ритм синусовый, нарушение процессов реполяризации неспецифического характера.

Гликемический профиль (18.08.2015): 10,2-6,2-5,5 ммоль/л, 28.08.2015 7,6-8,1-6,2 ммоль/л. **Консультация эндокринологом.** Сахарный диабет 2 тип. Диабетический гепатоз. Диабетическая непролиферативная ретинопатия ОУ. Нефропатия смешанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная), стадия протеинурии. МКБ. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит смешанного генеза. Хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение, фаза активного воспаления. ХБП I (СКД-ЕРІ 81 мл/мин).

СМАД на фоне гипотензивной терапии (телмисартан +гипотиазид 80/12,5 1 таб. утром, амлодипин 10 мг 2 раза в день, бисопролол 5 мг утром, моксонидин 0,2 мг 3 раза в день) **(06.04.2015):** Среднее САД 176 и 100 мм рт ст. Время существования в дневные часы повышенного САД 90% , ДАД 84% (рис.23)

Учитывая отсутствие значимого поражения почечных артерий по данным аортографии, исключение эндокринного генеза гипертензии, отсутствие эффекта от многокомпонентной гипотензивной терапии, пациенту показано оперативное лечение.

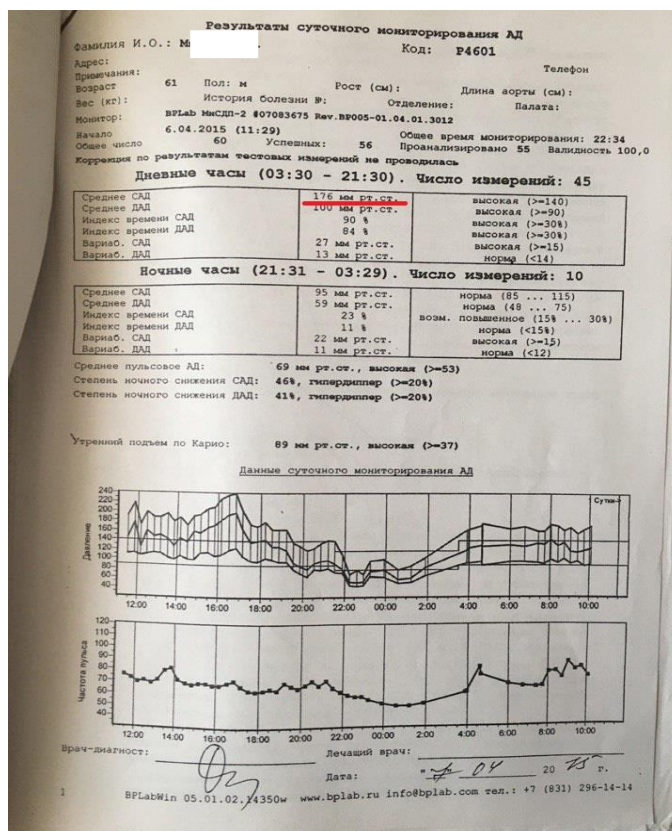


Рис.23. Больной М., 62 лет, ИБ №20841\1019. Данные СМАД до операции ренальной внутрисосудистой денервации.

В плановом порядке 07.09.2015 выполнена операция - внутрисосудистая радиочастотная ренальная денервация почечных артерий. Послеоперационный период без особенностей, осложнений не было.

Всех пациентов оценивали в раннем послеоперационном периоде, через 6, 12, 36 и 60 месяцев после операции. Проводили общеклиническое обследование, мониторинг АД, при реконструктивных (сосудистых) операциях – состояние зоны реконструкции.

2.5. Критерии оценки результатов

Критерии оценки ближайших результатов.

Хорошим считали результат, если у больного после операции было достигнуто целевое АД или отмечалось снижение АГ более чем на 1 степень.

Удовлетворительным – целевое АД не было достигнуто, снижение АГ на 1 степень.

Неудовлетворительный результат – сохранение прежней степени АГ, резистентность к гипотензивной терапии.

Критерии оценки отдалённых результатов:

Хороший – сохраняется целевой уровень АД, достигнуто стабильное течение АГ 1 степени.

Удовлетворительный – стабильное течение АГ 2 степени или сохраняется АГ 1 степени с нестабильным течением

Неудовлетворительный результат – прогрессирование степени АГ, сохранение АГ 3 степени и резистентность к гипотензивной терапии.

2.6. Методы статистической обработки.

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.

Абсолютное значение R	Сила корреляционной связи
Менее 0,3	Слабая
От 0,3 до 0,5	Умеренная
От 0,5 до 0,7	Заметная
От 0,7 до 0,9	Высокая
Более 0,9	Весьма высокая

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

$$Дк = 10 \lg \frac{a/b}{c/d}$$

где: a- количество случаев сохранения резистентности АГ при наличии данного признака; b- общее количество случаев сохранения резистентности АГ; c- количество случаев стойкого устранения резистентной АГ при наличии данного признака; d- общее количество случаев стойкого устранения резистентной АГ.

Полученные Дк округляли с точностью до 1 балла. В зависимости от суммы баллов у больного, полученной в результате сложения Дк, рассчитывали вероятность клинической эффективности операции в процентах.

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.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Эффективность предлагаемого оптимизированного диагностического алгоритма обследования больного с резистентной АГ в хирургической клинике.

При обследовании больных амбулаторно по стандартным алгоритмам у 402 (63,5%) были диагностированы изменения, которые “подразумевали” необходимость хирургической коррекции. У 246 больных (61,1%) были выявлены структурные изменения в надпочечниках, у 93 (23,2%) - стенозы почечных артерий, у 95 (23,7%) - стенозы бифуркации сонных артерий. При этом, у 60 (14,9%) больных было сочетание нескольких патологий.

При использовании оптимизированного диагностического алгоритма, направленного на комплексное обследование больного и определение у него “хирургических” причин резистентной АГ морфологические изменения в надпочечниках были у 365 (66,1%) больных, стенозы почечных артерий – у 221 (40,1%), стеноз бифуркации сонных артерий – у 197 (35,7%) больных. При этом, сочетание нескольких патологий было у 173 из 424 пациентов с симптоматической АГ, что составило 40,8%.

Результаты комплексного обследования больных представлены в таблице №10

Таблица №10

Выявленная патология у больных с резистентной АГ

Выявленная патология	К-во больных	%
Морфологические изменения в надпочечниках (из них гормонально-активные)	365 (168)	66,1% (46%)
Стеноз почечных артерий	221	40,1%
Стеноз бифуркации сонных артерий	197	35,7%
Поражение паренхимы почек	13	2,4%
Обструктивная уропатия	6	1,1%
Гипоталамо-диэнцефальная дис-функция	17	3,1%
Эссенциальная гипертензия	92	16,7%

У 36 пациентов были выявлены состояния, которым было необходимо специализированное консервативное лечение. Так, 13 больных были направлены на лечение к нефрологу с выраженными изменениями в паренхиме почек и снижением скорости клубочковой фильтрации. Из них у 6 были выявлены показания к выполнению нефрэктомии. 6 больных имели признаки обструкции мочевыводящих путей. У 17 пациентов при обследовании психоневрологом была диагностирована гипоталамо-диэнцефальная дисфункция с вегетативными нарушениями. Им были назначены вегетотропные, седативные препараты, анксиолитики, рекомендовано дальнейшее лечение у неврологов.

У 92 пациентов уровень гормонов был в норме, других причин гипертонических состояний обнаружено не было (эссенциальная АГ). Им была проведена коррекция медикаментозной гипотензивной терапии. У 47 пациентов после проведённого консервативного лечения состояние улучшилось – пароксизмов с резкими подъёмами АД и симпато-адреналовых кризов не наблюдалось, удалось добиться целевых цифр АД. У 45 больных на фоне проведённого лечения сохранялась высокая степень АГ и резистентность к проводимой терапии в сочетании с поражением органов-мишеней.

Таким образом, в результате обследования по предложенному алгоритму 83 (15%) пациента были направлены на дальнейшее лечение к различным специалистам терапевтического профиля (табл. №11)

Табл.№11

Пациенты без установленных “хирургических” причин существования АГ

Профиль специалистов	Кол-во больных	%
Нефролог	13	16%
Уролог	6	7%
Невропатолог (психоневролог)	17	20%
Терапевт-кардиолог	47	57%
Итого	83	100%

А у 469 (85%) были определены показания к хирургическому лечению.

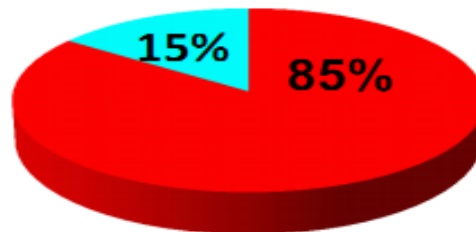
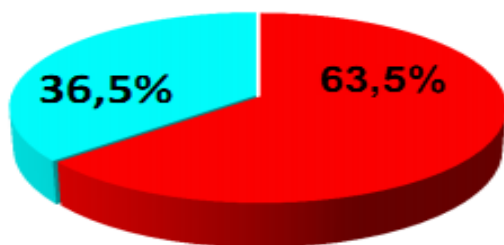
Из них у 251 (53,5%) пациента была монопатология. Сочетание 2-х и более “хирургических” причин резистентной артериальной гипертензии было выявлено у 173 (36,9%) больных. У 45 пациентов (9,6%) была эссенциальная злокачественная АГ.

Результаты обследования больных по стандартному и оптимизированному алгоритмам представлены на диаграммах №4.

Диаграмма №4

Стандартный алгоритм

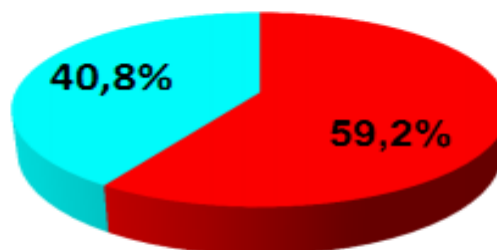
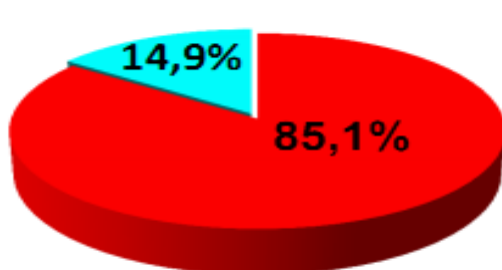
Оптимизированный алгоритм



■ изменения, которые требовали хирургической коррекции

Стандартный алгоритм

Оптимизированный алгоритм



■ одна выявленная патология

■ сочетанная патология

У больных с сочетанием 2-х и более причин детально оценивали наличие признаков, подтверждающих клиническую значимость каждой из патологий.

Клиническая значимость патологии надпочечников в формировании резистентной АГ достоверно подтверждалась только увеличением показателей гормональной активности. Из 173 больных с сочетанной патологией, патология надпочечников была у 149 (86%). Повышенная гормональная активность была доказана у 74 из них (49,7%). У 75 больных (50,3%) изменения в надпочечниках не являлись причиной резистентной АГ.

Из 221 больного со стенозом почечных артерий у 29 (13,1%) отсутствовали признаки ишемической болезни почек, в том числе у 5 больных с сочетанным поражением надпочечников и у 6 больных со стенозом каротидной бифуркации. У 192 больных (86,9%) со стенозом почечной артерии были верифицированы (определены) различные проявления ИБП.

3.2 Результаты лечения больных с изолированной патологией, участвующей в формировании резистентной АГ (при выполнении у них 1-ой операции) и прогностические факторы клинической эффективности выполненных операций.

Результаты лечения пациентов I категории оценивали через 30 суток после операции, 1 год, 3 года, 5 и более лет. Конечными точками считали изменение степени АГ и резистентность к медикаментозной терапии. Контрольные осмотры включали суточный мониторинг АД с определением степени АГ и оценку эффективности проводимой терапии.

Больные I категории включали как больных с исходно выявленной монопатологией как причины резистентной АГ, так и больных, у которых на диагностическом этапе было выявлено 2 возможных причины АГ, но на лечебном этапе было доказано, что только одна (изолированная) патология участвовала в формировании резистентной АГ (а также больных с эссенциальной АГ (без явных “хирургических” причин), резистентных к проводимой многокомпонентной гипотензивной терапии)).

Распределение больных 1 категории по виду патологии и выполненным операциям представлены в таблице №12

Табл.№12

Патология и выполненные операции у больных 1 категории

Вид патологии		Вид операции	К-во больных	число операций
Изолированная патология (N=251)		Адреналэктомия	94	94
		КЭАЭ	105	105
		Стентирование ПА	52	52
Сочетание 2-х патологий (N=69)	Надпочечники+ПА	Адреналэктомия	62	5
		Стентирование ПА		57
	Надпочечники+СА	Адреналэктомия	7	2
		КЭАЭ		5
Эссенциальная АГ (отсутствие хирургической причины) (N=45)		Адреналэктомия	45	5
		Деструкция надпочечника		27
		РЧА ПА		13
ИТОГО			365	365

Т.о. при симптоматической резистентной АГ изолированная адреналэктомия была выполнена 101 больному, стентирование почечных артерий 109, КЭАЭ-110. При эссенциальной резистентной АГ операции были выполнены 45 больным.

Всего улучшение после выполненной операции было достигнуто у 307 (84,1%) больных от общего числа пациентов в категории I. Изменение степени АГ представлено в таблице №13.

Табл.№13

ИЗМЕНЕНИЕ СТЕПЕНИ АГ У БОЛЬНЫХ 1 КАТЕГОРИИ (N=365)

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции- (N=365)	-	16 (4,4%)	117 (32,1%)	232 (63,5%)
До 30 дней (N= 365)	186 (51%)	101 (27,7%)	63 (17,3%)	15 (4%)
Р 1-2	$\chi^2 = 57,826$ (p<0,001)	$\chi^2 = 136,6$ (p<0,001)	$\chi^2 = 110,04$ (p<0,001)	$\chi^2 = 94,081$ (p<0,001)
12 месяцев (N=364)	191 (52,5%)	109 (30%)	41 (11,3%)	23 (6,2 %)
Р 2-3	$\chi^2 = 0,471$ (p=0,493)	$\chi^2 = 0,459$ (p>0,05)	$\chi^2 = 5,35$ (p=0,021)	$\chi^2 = 1,8$ (p=0,18)

36 месяцев (N= 356)	163 (45,8%)	90 (25,3%)	57 (16%)	46 (12,9%)
p 3-4	$\chi^2 = 0,298$ (p>0,05)	$\chi^2 = 1,218$ (p>0,05)	$\chi^2 = 0,203$ (p>0,05)	$\chi^2 = 9,055$ (p=0,003)
60 месяцев (N=330)	136 (41,2%)	97 (29,4%)	59 (17,9%)	38 (11,5%)
p 1-5	$\chi^2 = 104,2$ (p<0,001)	$\chi^2 = 142,38$ (p<0,001)	$\chi^2 = 116,35$ (p<0,001)	$\chi^2 = 52,778$ (p<0,001)
p 2-5	$\chi^2 = 2,62$ (p=0,101)	$\chi^2 = 0,252$ (p=0,616)	$\chi^2 = 0,046$ (p=0,831)	$\chi^2 = 13,4$ (p<0,001)

p₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p₃₋₄ – результаты в период наблюдения 12 мес-36 мес, p₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Разница в уменьшении числа больных с АГ 3 степени была статистически значима как в периоде до 30 дней (p₁₋₂ < 0,001), так и в период более 3-х лет (p₁₋₅ < 0,001). При этом, увеличение числа больных, у которых удалось добиться целевого уровня АД, было также статистически значимо в раннем периоде после операции (p₁₋₂ < 0,001, $\chi^2 = 57,826$). При оценке в отдалённом периоде данный показатель составил 136 больных (41,2%), при этом значимость различий в сравнении с ближайшими составила $\chi^2 = 2,62$ (p₂₋₅ = 0,101), а с дооперационными $\chi^2 = 104,2$ (p₁₋₅ < 0,001).

Был проведен анализ ближайших и отдалённых результатов при каждом виде операции при симптоматической и эссенциальной РАГ, а также факторов, повлиявших на исход хирургического лечения.

3.2.1. Результаты лечения больных с симптоматической РАГ после адреналэктомии.

Операция адреналэктомии была выполнена 101 больному с симптоматической артериальной гипертензией. Распределение по видам гормональной активности представлено на диаграмме №5.

Диаграмма №5



Средние показатели САД до операции у этих больных составили $194 \pm 15,6$ мм рт ст. После операции средние показатели САД в ближайшем периоде (до 30 дней) составили $136 \pm 9,3$ мм рт ст, через 1 год после операции $141 \pm 11,2$ мм рт ст, через 3 года $148 \pm 10,4$ мм рт ст, через 5 лет $150 \pm 7,4$ мм рт ст. Разница в показателях до и после операции была статистически значима. Так, критерий Уилкоксона составил $Z=8,36$ ($p < 0,001$) в ближайшем периоде и $Z=9,97$ ($p < 0,05$) в отдалённом. (рис.24)

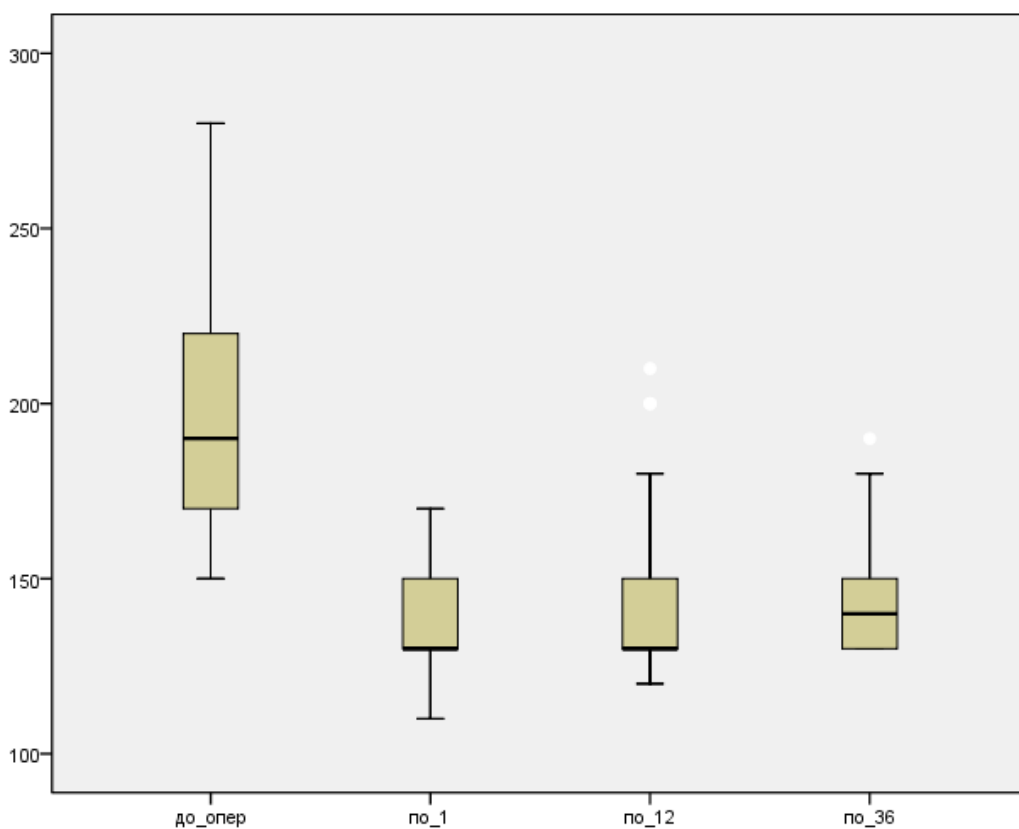


Рис. 24. Динамика изменения колебаний АД до и после операции.

Течение артериальной гипертензии до и после операции адреналэктомии представлены на графиках (рис.25, рис.26).



Рис. 25. Течение АГ до операции адреналэктомии

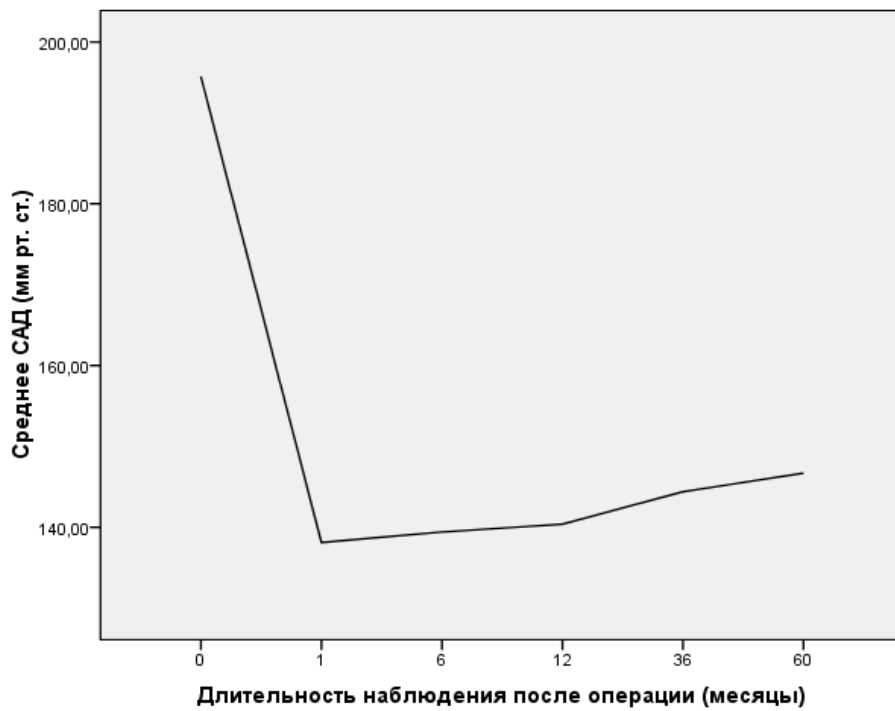
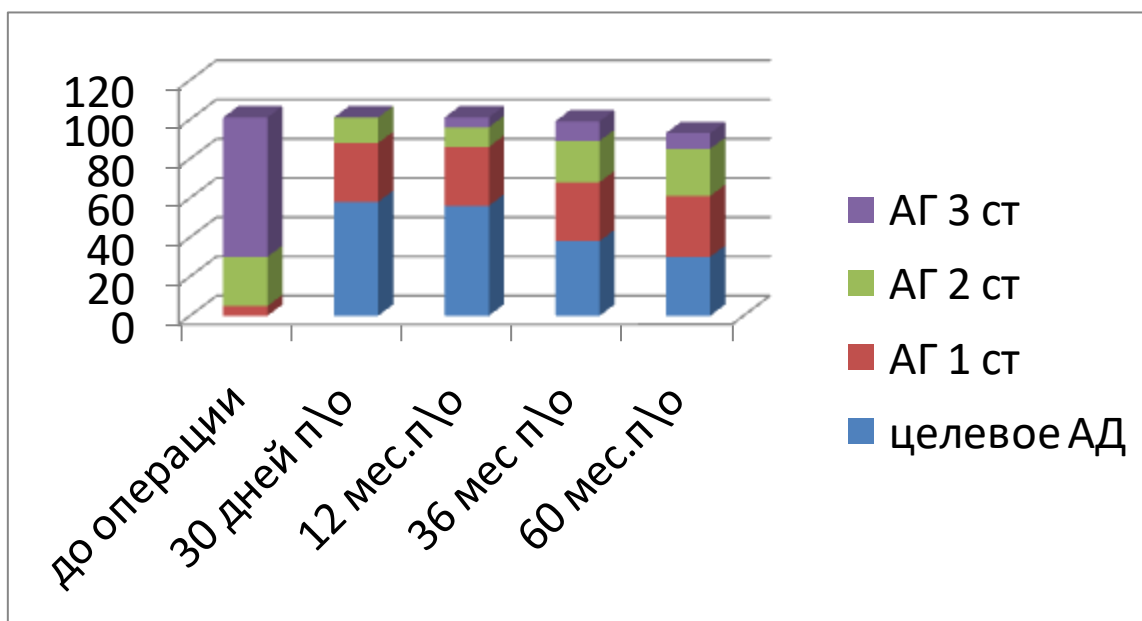


Рис.26 Течение АГ после операции адреналэктомии

Распределение больных по степени АГ до и после операции представлено на диаграмме № 6.

Диаграмма №6

Распределение больных по степени АГ
до и после операции адреналэктомии



При этом не было статистически значимой разницы в результатах адреналэктомии при исходной монопатологии и адреналэктомии, выполненной у больных, которые исходно имели две возможные патологии, но только патология надпочечников была определена, как ведущая ($p > 0,05$). Результаты представлены в таблице №14 и таблице №15.

Табл.№14

**РЕЗУЛЬТАТЫ АДРЕНАЛЭКТОМИИ
ПРИ ИСХОДНОЙ МОНОПАТОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ (N=94)**

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции- 94	-	5 (5%)	23 (25%)	66 (70%)
До 30 дней-94	54 (57%)	28 (30%)	12 (13%)	0 (0%)
12 мес – (N=94)	52(55%)	28 (30%)	9 (10%)	5 (5%)
36 мес – 92	35 (38%)	28 (30%)	19 (21%)	10 (11%)
60 мес – 86 (91%)	27 (31%)	28 (33%)	24 (28%)	7 (8%)

Табл.№15

РЕЗУЛЬТАТЫ АДРЕНАЛЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ВЕДУЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ 2-Х ИСХОДНО ВЫЯВЛЕННЫХ ПАТОЛОГИЯХ (N=7)

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции	-	0 (0%)	2 (29%)	5 (71%)
До 30 дней-	4 (57%)	2 (29%)	1 (14%)	0 (0%)
12 мес –	4 (57%)	2 (29%)	1 (14%)	0 (0%)
36 мес –	3 (43%)	2 (29%)	2 (29%)	0 (0%)
60 мес –	3(43%)	3 (43%)	0 (0%)	1 (14%)

Частота летальности, осложнений и клинически-ассоциированных с АГ состояний (кардиоваскулярных событий) в различные периоды после операции представлены в таблице №16.

Табл.№16

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС, летальность
До операции (N=101)	-	5 (5%)	25 (24,8%)	71 (70,2%)	
До 30 дней п\о (N=101)	58 (57,4%)	30 (29,7%)	13 (12,9%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Р 1-2	$\chi^2 = 78,58$ (p<0,001)	$\chi^2 = 19,9$ (p<0,001)	$\chi^2 = 4,66$ (p=0,031)	$\chi^2 = 106,4$ (p<0,001)	
12 мес п\о (N=101)	56 (55,4%)	30 (29,7%)	10 (9,9%)	5 (5%)	2 летальных исхода (1,9%)
Р 1-3	$\chi^2 = 74,7$ (p<0,001)	$\chi^2 = 19,9$ (p<0,001)	$\chi^2 = 7,77$ (p=0,006)	$\chi^2 = 89,1$ (p<0,001)	
36 мес п\о (N=99)	38 (38%)	30 (31%)	21 (21%)	10 (10%)	1 ИМ (1%) с летальным исходом
60 мес п\о (N=	30 (32%)	31 (33%)	24 (26%)	8 (9%)	1 (1,2%)
Р 1-5	$\chi^2 = 36,11$ (p<0,001)	$\chi^2 = 23,9$ (p<0,001)	$\chi^2 = 0,028$ (p=0,866)	$\chi^2 = 76,3$ (p<0,001)	
Р 2-5	$\chi^2 = 12,374$ (p<0,001)	$\chi^2 = 0,296$ (p=0,587)	$\chi^2 = 5,24$ (p=0,022)	$\chi^2 = 7,017$ (p=0,009)	
КВС	1	2	1		4 (4%)
Лет.исход	1	1	1		3 (3%)

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

Осложнения в раннем периоде после операции развились у 3-х больных (у 2-х больных с феохромоцитомой и у 1-ой больной с кортикостеромой). Из 2-х больных с феохромоцитомой у 1 развился ОКС и у 1-декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии. При этом, у обеих больных после операции удалось достигнуть АГ 1 степени. У 1 больной с кортикостеромой после операции возникла ОПН ,которая разрешилась на фоне совместного лечения с нефрологом к 20 суткам после адреналэктомии. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

При оценке в отдалённом периоде у 2-х пациентов развились кардиоваскулярные события (острые сосудистые эпизоды) - у 1 больного с альдостеромой через 3 года после операции был инфаркт миокарда и у 1-го больного с феохромоцитомой через 5 лет после адреналэктомии стенокардия перешла в нестабильную форму. Общее количество развившихся клинически-ассоциированных состояний (кардиоваскулярных событий) после операции составило 4 (4%). Летальность - 3%. Погибло 3 больных: 1 больная через 3 года после адреналэктомии по поводу альдостеромы от инфаркта миокарда и 2-ое больных с синдромом Иценко-Кушинга (кортикостерома) в течение первого года после адреналэктомии (ТЭЛА -1 , прогрессирующая полиорганная недостаточность и хронический сепсис – 1).

Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных после адреналэктомии представлена на рис.27.

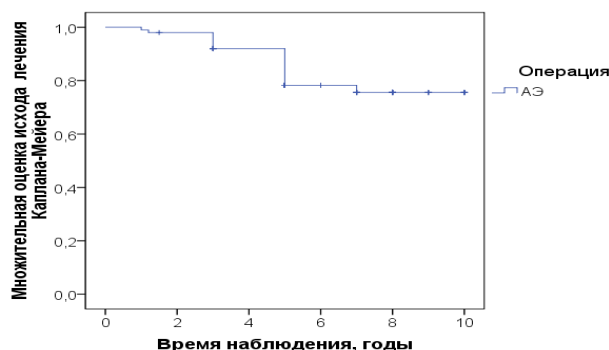


Рис.27. Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных после адреналэктомии

Общие ближайшие и отдалённые результаты лечения больных с изолированной патологией надпочечников представлены на диаграммах (диагр.№7) и в таблице (табл.№17)

Диагр.№7

Ближайшие и отдалённые результаты лечения больных с изолированной патологией надпочечников



Табл.№17

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АДРЕНАЛЭКТОМИЙ (N=101)

Периоды наблюдений		Результаты		
		Хорошие (из них целевое АД)	Удовлетвор.	Неудовлетвор.
Ранний	до 3 мес.	85 (62) 84% (61,4%)	16 (16%)	0 (0%)
	До 1 года (N=101)	78 (59) 77,2% (58,4%)	16 (15,8%)	7 (7%)
Отдалённый период	До 3-х лет (N=99)	58 (46) 59% (46%)	28 (28%)	13 (13%)
	До 5 лет (N=93)	43 (28) 46% (30%)	32 (34%)	18 (19%)
	➢ 5 лет (N=61) (60,4%)	34 (20) 56% (33%)	21 (34%)	6 (10%)

Положительные результаты (клиническое улучшение) (хорошие и удовлетворительные) (было) составили (у) 101 (100%) в ближайшем периоде и от

94-86 (93-87%) до 55-75 (90-80%) в отдалённом. Отрицательные результаты (без клинического улучшения) (неудовлетворительные) – 0 (0%) в ближайшем периоде и в отдалённом - 6-13 (7-13%) в период до 3-х лет и 6-18 (10-19%) в период до 5-ти лет и более.

Для исследования совместного влияния различных факторов риска на исход лечения через 3 года после операции применяли различные многомерные методы. Вначале строили модель множественной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов.

Для оценки значимости факторов, которые могли повлиять на исход операции, был проведён последовательный мультивариантный регрессивный анализ таких факторов, как степень АГ и длительность АГ до операции, возраст больных, вид гормональной активности опухоли, наличие и вид сахарного диабета. Были проведены long-rank тесты с оценкой статистической значимости полученных показателей.

Результаты лечения пациентов с различными формами гормональной активности были не одинаковые ($p < 0,05$) (рис.28.).

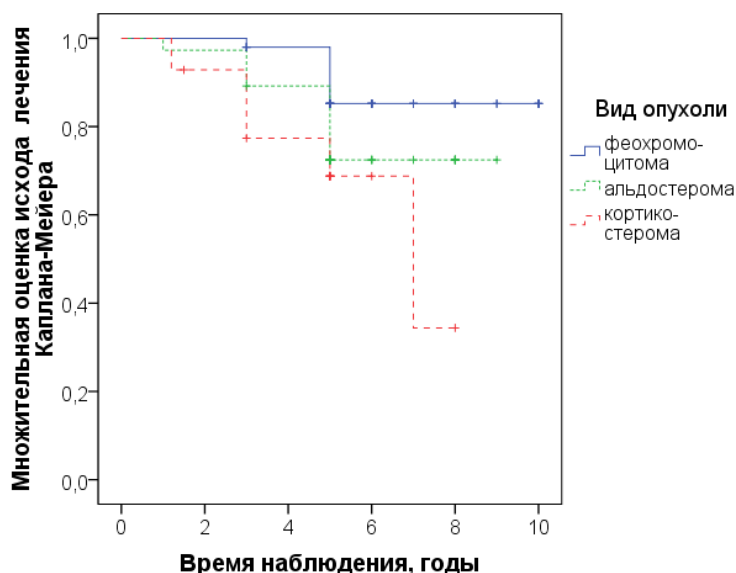


Рис.28. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений у пациентов с различными формами гормональной активности опухолей.

Не было определено статистически значимых различий в исходах операции в зависимости от степени АГ до операции ($p>0,05$) (рис.29).

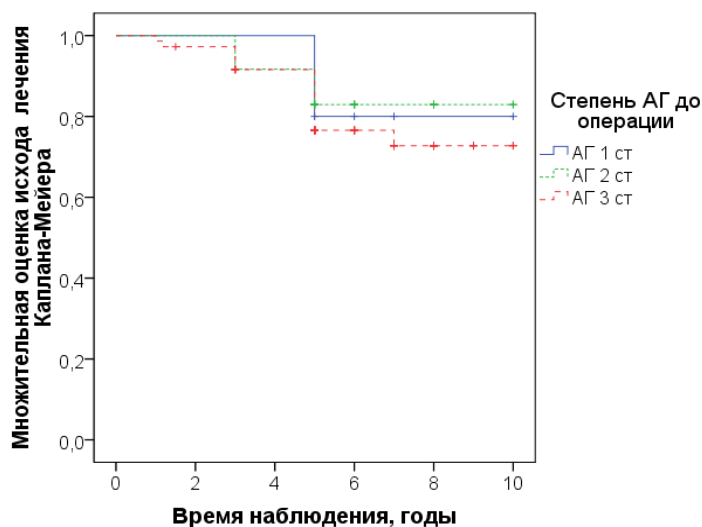
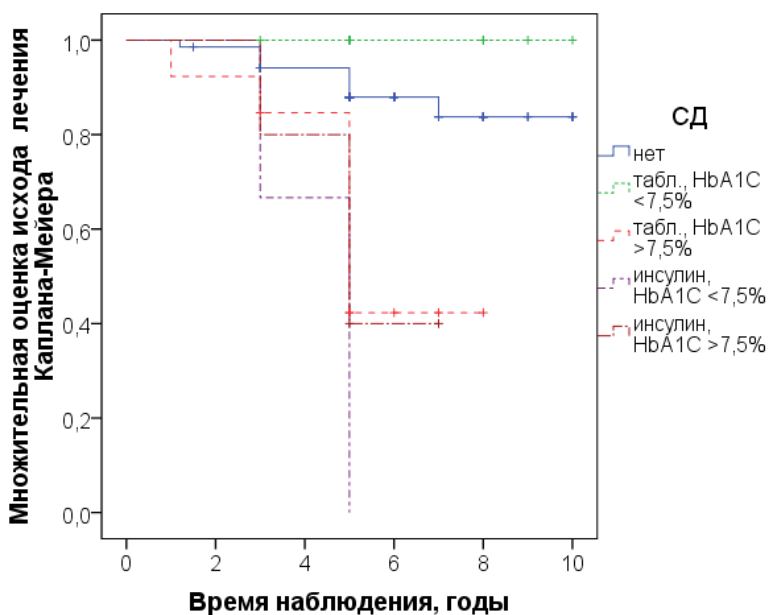


Рис.29. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений у пациентов с различной степенью АГ до операции.

Пациенты, с декомпенсированным сахарным диабетом ($HbA1c > 7,5\%$) вне зависимости от того принимали они инсулин или таблетки, имели достоверно худшие результаты, чем пациенты без сахарного диабета и принимающие таблетированные сахароснижающие препараты с достаточной компенсацией сахарного диабета ($HbA1c < 7,5\%$) ($p < 0,05$) (рис.30).



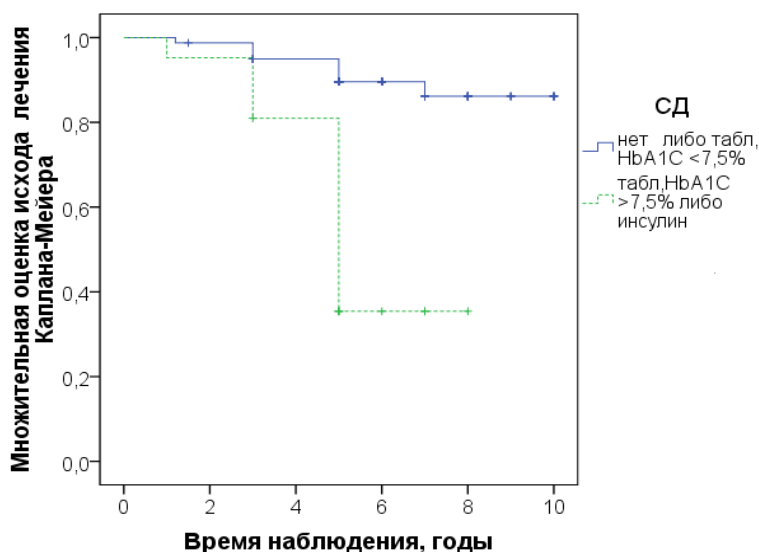


Рис.30. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений у пациентов с сахарным диабетом (в зависимости от наличия сахарного диабета).

В зависимости от длительности АГ улучшение после операции у больных происходило не одинаково. Так улучшение после операции в раннем периоде с достижением целевого АД и стойким уменьшением степени АГ было выявлено у всех пациентов, независимо от времени существования АГ.

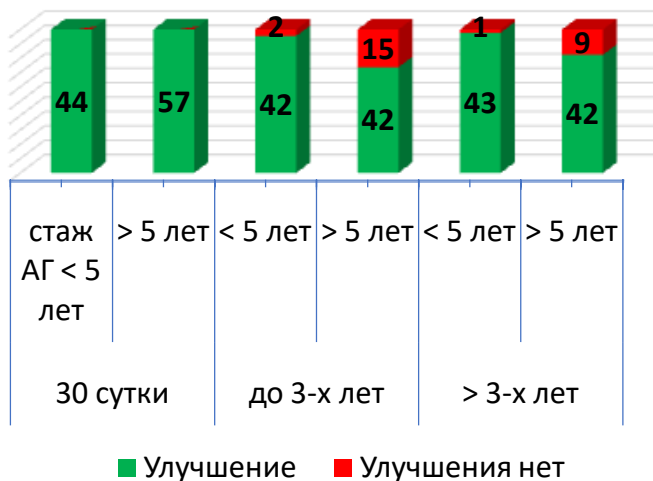
В период наблюдения до 3-х лет после операции адреналэктомии клиническое улучшение сохранялось у 42 (95%) больных с дооперационной длительностью АГ до 5 лет, у 21 (81%) – с длительностью АГ от 6 до 10 лет, 15 (88%) у больных, длительность АГ которых до операции составляла 11-20 лет и у 12 (50%) с временем существования АГ более 20 лет.

В период наблюдения более 3-х лет после операции клиническое улучшение было отмечено у 42 (97%) больных с длительностью АГ до 5 лет, у 26 (92%) – при длительности АГ от 6 до 10 лет, и лишь у 12 (70%) больных, время существования АГ которых до операции составлял 11-20 лет и у 5 (42%) с длительностью АГ более 20 лет.

Различия в результатах оказались статистически значимы через 3 и 5 лет наблюдений ($p < 0,001$). Результаты лечения пациентов с различным доопера-

ционным временем существования АГ представлены на диаграммах (диагр.№8)

Диаграмма №8



Оказалось, что длительность АГ статистически значимо влияет на эффективность операции АЭ у больных с клинкой резистентной АГ. У пациентов с длительностью АГ менее 5 лет результаты лечения оказались достоверно лучше ($p < 0,001$) (рис.31).

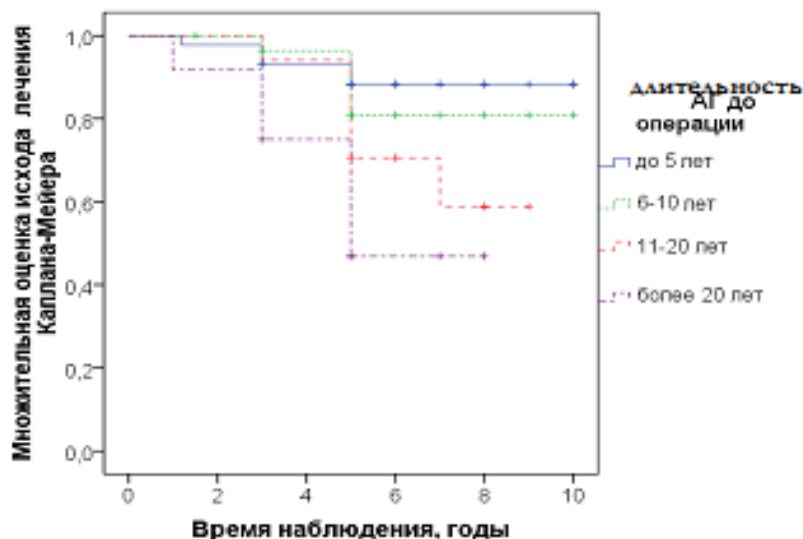


Рис. 31. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений пациентов после АЭ с различной длительностью АГ до операции.

Наибольшее количество хороших результатов были у больных, длительность АГ у которых составил менее 6 лет. Неудовлетворительные результаты были у больных, длительность АГ до операции которых был более 8 лет. Статистически значимая корреляционная зависимость сохранения резистентности АГ была при длительности АГ более 6 лет (рис.32).

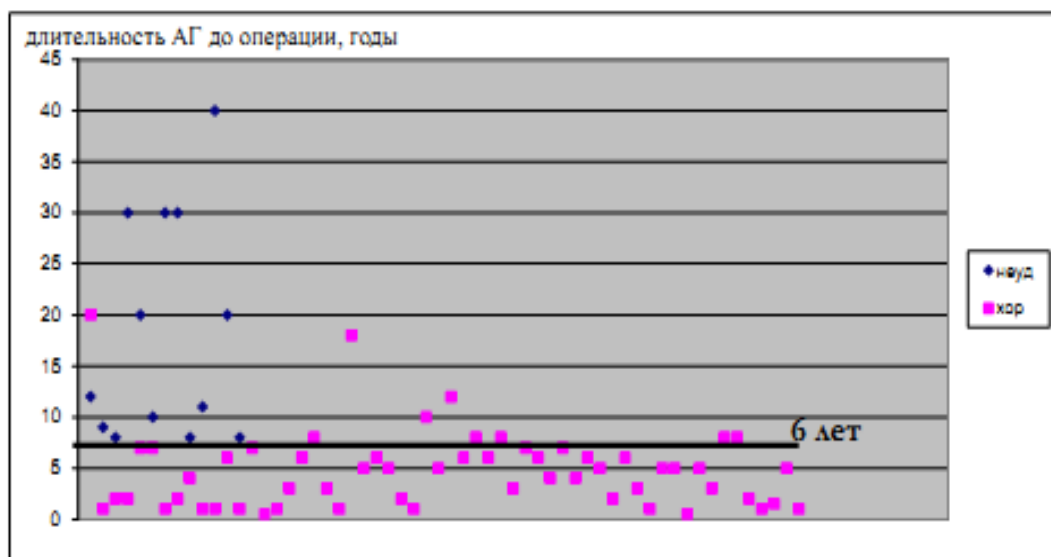


Рис.32. Длительность существования АГ и результаты операции адреналэктомии

При сопоставлении клинического результата после операции с морфологией поражения удалённого надпочечника, оказалось, что у 70 (90%) больных с хорошим результатом морфологически были верифицированы светлоклеточные аденомы, размером более 1,8 см. При этом каких-либо других структурных изменений в ткани надпочечников вне узлового поражения выявлено не было (рис.33). Длительность гипертензии до операции у них составляла от 1 до 5 лет. У 8 (10%) больных с хорошим послеоперационным результатом морфологически была верифицирована аденома надпочечника размером менее 1,0 см. Длительность существования гипертензии у этих больных до операции составила от 1 до 3 лет.

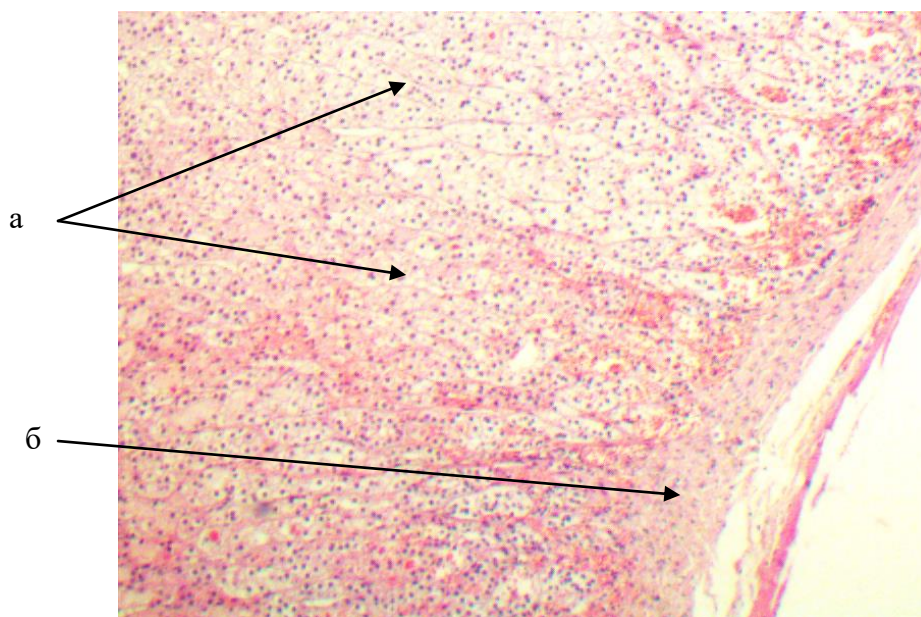


Рис.33. Светлоклеточная аденома коры надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$. Опухолевые клетки имеют крупные ядра, увеличены в размерах, образуют большие “гнездные” скопления (а). Эпителиоциты коры вне опухоли не увеличены (б).

У 3 (20%) больных с удовлетворительным результатом морфологически были верифицированы изолированные светло-клеточные аденомы, размером менее 1,0 см, а у 13 (80%) - узловые (аденоматозные) изменения размером от 1 до 4 см сочетались с мелко-узловой или диффузной гиперплазией ткани удалённого надпочечника вне опухолевых изменений (рис.34).

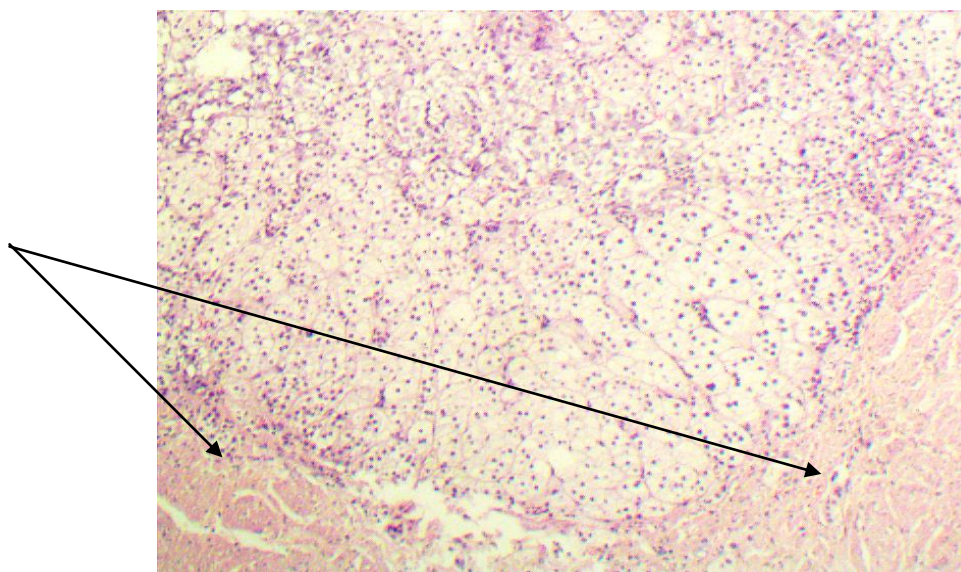


Рис.34. Светлоклеточная аденома коры надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$. Вне опухоли – пролиферация кортикальных эндокриноцитов с перестройкой тканевой архитектоники (указано стрелками).

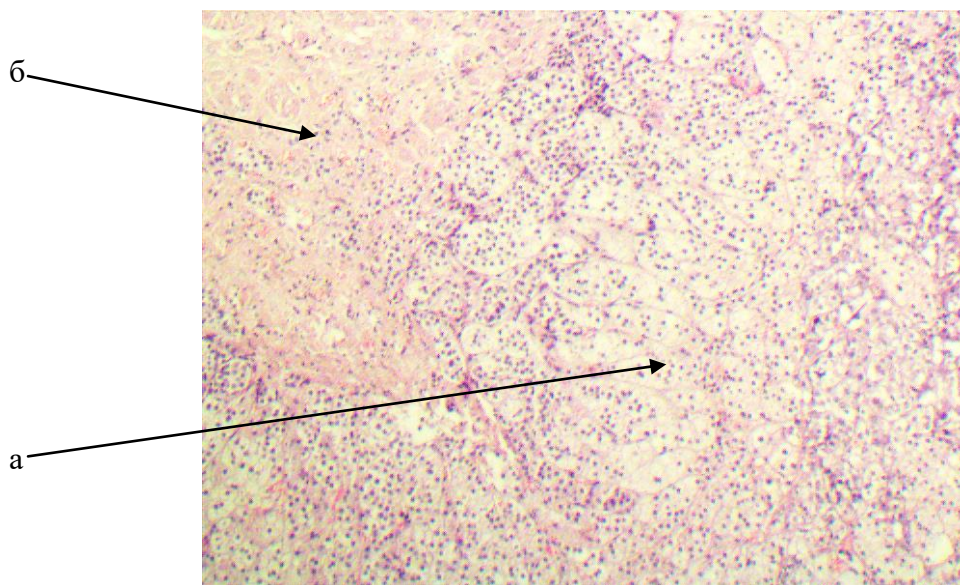


Рис.35. Светлоклеточная аденома коры надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином x200. Определяются увеличенные в размерах опухолевые клетки с крупными ядрами (а), вне опухоли – увеличенные в размерах кортикальные эндокриноциты с образованием скоплений из 2-3 клеток с круглыми ядрами (б).

Длительность существования гипертензии у больных данной группы была от 3 до 8 лет. При этом управляемость АГ (дозы гипотензивных препаратов) после операции напрямую зависела от длительности гипертензии до оперативного вмешательства. Чем продолжительнее существовала гипертензия, тем большие дозы препаратов приходилось использовать для достижения целевого уровня АД в послеоперационном периоде.

У всех больных с неудовлетворительным результатом морфологически было сочетание аденомы надпочечника с мелко-узловой гиперплазией кани удалённого надпочечника вне опухоли (рис. 35). Длительность существования гипертензии у них была более 8 лет. По данным ЦДК почечных артерий индексы резистивности в дугообразных ветвях почечных артерий составляли более 0,83. Эти показатели были выше 0,8 и до операции.

Для оценки риска ухудшения в **долгосрочной** перспективе применяли многомерную модель пропорциональных рисков Кокса. Данные представлены в таблице №18.

Табл.№18

Оценка влияния различных факторов риска на исход лечения с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса

Предикторы в модели (факторы риска)		Одномерные модели		Многомерная модель	
		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Степень АД до операции	АД 2	1– референс		–	
	АД 1	1,09 (0,12–9,75)	0,939	–	
	АД 3	1,46 (0,49–4,35)	0,492	–	
Длительность АД	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	феохромоцитомы	1– референс		–	
	альдостерома	2,08 (0,79–5,47)	0,138	–	
	кортикостерома	3,43 (1,09–10,84)	0,036	–	
СД	СД, инсулинозависимый 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

Для возраста произвели перерасчёт ОР для шага в 10 лет - $ОШ_{10}=1,95$ (95%ДИ: 1,28–2,99). При построении многомерной модели было установлено, что для увеличения риска недостижения целевого АД достаточно всего двух факторов — некомпенсированного СД и старшего возраста. Вид опухоли перестал быть статистически значимым.

Дополнительно был проведён многофакторный корреляционный анализ клинической эффективности операции адреналэктомии с расчётом коэффициентов корреляции Пирсона. Результаты представлены в табл.№19.

Табл. №19

Мультивариантный корреляционный анализ факторов сохранения резистентности АД после операции адреналэктомии

Фактор риска	HR	p
Пол	0,095	0,470
Возраст	0,038	0,771
Размер опухоли надпочечника	0,024	0,856
Длительность АГ	0,695	0,0001
Вид гормональной активности	0,295	0,003
Мелко-узловая и диффузная гиперплазия ткани надпочечника вне опухоли	0,722	0,0001

Таким образом, статистически значимыми факторами сохранения после операции адреналэктомии резистентности артериальной гипертензии были длительность АГ до операции и наличие мелко-узловой и диффузной гиперплазии ткани надпочечника вне опухоли.

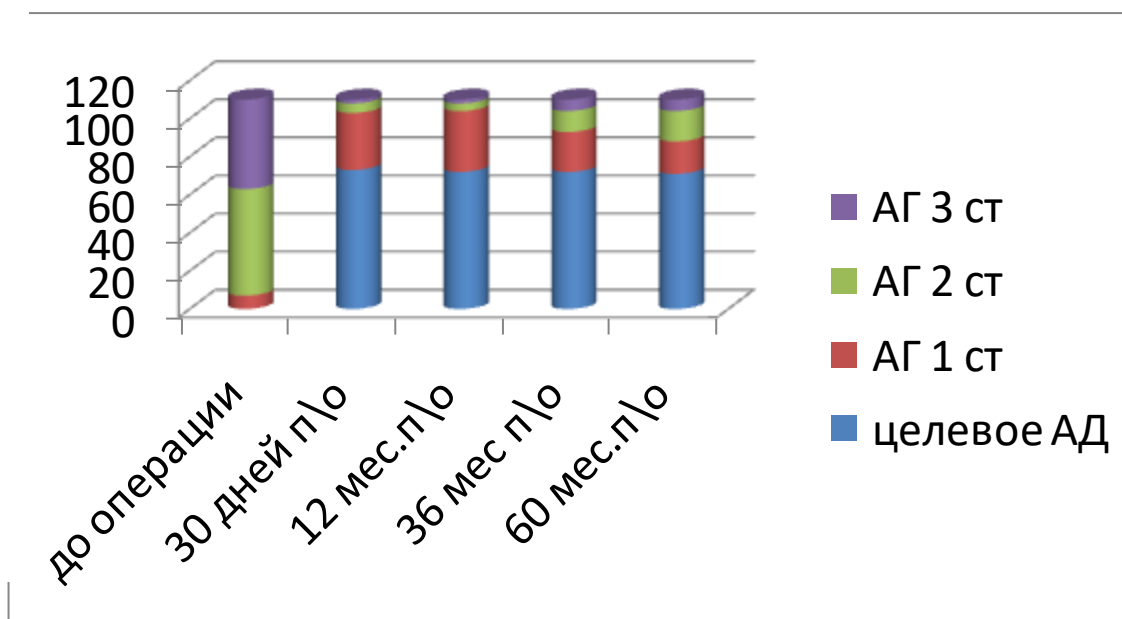
3.2.2. Операция каротидной эндартерэктомии была выполнена 110 больным с резистентной артериальной гипертензией. При этом у 105 больных исходно была монопатология в виде гемодинамически значимого стеноза бифуркации общей сонной артерии (стеноза ВСА более 70%), а у 5 больных было сочетание стеноза сонных артерий с изменениями в надпочечниках, но изменения в надпочечниках достоверно не влияли на формирование симптоматической резистентной АГ.

Распределение больных по степени АГ до и после операции КЭАЭ представлено на диаграмме №9 .

При этом не было статистически значимой разницы в результатах каротидной эндартерэктомии при исходной монопатологии и КЭАЭ, выполненной у больных, которые исходно имели две возможные патологии, но только патология сонных артерий была определена, как ведущая ($p > 0,05$).

Диаграмма №9

Степень АГ у больных до и после операции КЭАЭ



Критерий Уилкоксона составил $Z=6,36$ ($p < 0,001$) в ближайшем периоде и $Z=7,97$ ($p < 0,001$) в отдалённом.

Распределение больных по степени АГ, частота летальности, осложнений и развития кардиоваскулярных событий (клинически-ассоциированных состояний) в различные периоды после операции КЭАЭ представлены в таблице (табл.№20.).

Табл.№20

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции- (N=110)	-	7 (6,4%)	56 (50,9%)	47 (42,7%)	0 (0%)
До 30 дней (N=110)	73(66,4%)	30 (27,3%)	5 (4,5%)	2 (1,8%)	0 (0%)
P_{1-2}	$\chi^2 = 109,2$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 17,18$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 58,99$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 50,83$ ($p < 0,001$)	
12 мес (N=110)	72 (65,5%)	32 (29,1%)	4 (3,6%)	2 (1,8%)	4 (3,6%) 1 – лаку-

					нарный инсульт 3-ОНМК
P₂₋₃	$\chi^2 = 0,02$ ($p=0,887$)	$\chi^2 = 0,09$ ($p=0,765$)	P=1,0	P=1,0	
36 мес (N=110)	72 (65,5%)	21 (19%)	11 (10%)	6 (5,5%)	2 (1,8%) ОНМК
P₃₋₄	p= 1,0	$\chi^2 = 3,008$ ($p=0,083$) > 0,05	$\chi^2 = 2,576$ ($p=0,109$)	$\chi^2 = 1,167$ ($p=0,280$)	
60 мес (N=110)	71 (64,5%)	17 (15,5%)	16 (14,5%)	6 (5,5%)	0
P₄₋₅	$\chi^2 = 0,02$ ($p=0,88$)	$\chi^2 = 0,509$ ($p=0,476$)	$\chi^2 = 1,055$ ($p=0,305$)	p=1,0	
P₁₋₅	$\chi^2 = 104,8$ ($p<0,001$)	$\chi^2 = 4,67$ ($p=0,031$)	$\chi^2 = 33$ ($p<0,001$)	$\chi^2 = 41,783$ ($p<0,001$)	
P₂₋₅	$\chi^2 = 0,08$ ($p=0,77$)	$\chi^2 = 4,57$ ($p=0,033$) <0,05	$\chi^2 = 6,37$ ($p=0,012$)	$\chi^2 = 1,167$ ($p=0,280$)	
КВС	1	1		4	6 (5,5%)
Лет.исход					0 (0%)

p₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p₃₋₄ – результаты в период наблюдения 12 мес-36 мес, p₄₋₅ – результаты в период наблюдения 36 мес-60 мес, p₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

В раннем периоде после операции осложнений и кардиоваскулярных событий не было ни у одного пациента. При оценке в отдалённом периоде у 6-ти (5,5%) пациентов развились кардиоваскулярные события (острые сосудистые эпизоды, ОНМК) - у 4-х больных в течение 1-го года после операции, у 2-х через 3 года . Из этих 6 больных у 4-х сосудистые эпизоды произошли на фоне сохраняющейся АГ 3 степени, у 1 – с целевым АД (через 3 года п\о) и у 1 – с АГ 1 степени (через 1 год п\о).

Летальных исходов в ближайшем и отдалённом периодах после операции КЭАЭ не было ни у одного больного

Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных после каротидной эндартерэктомии представлена на рис.36.

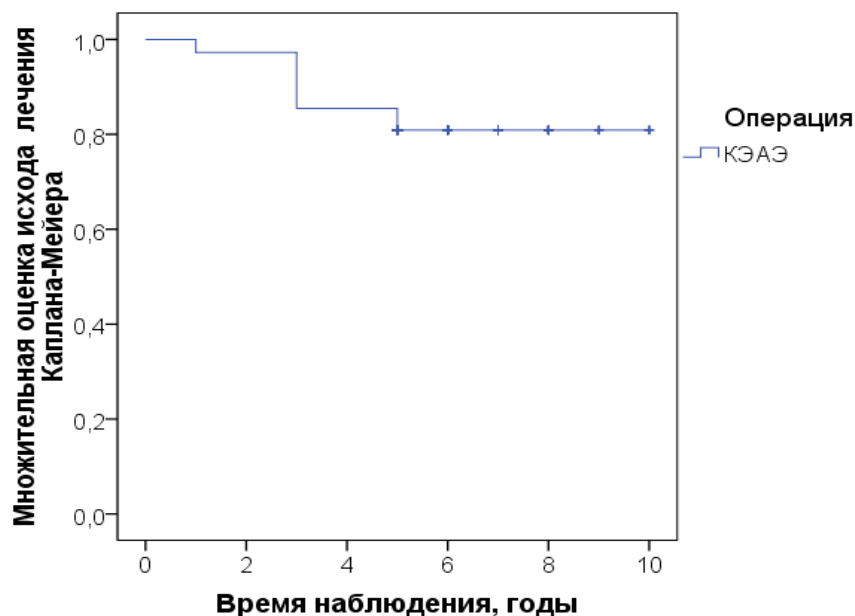


Рис.36. Кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений у больных после операции КЭАЭ

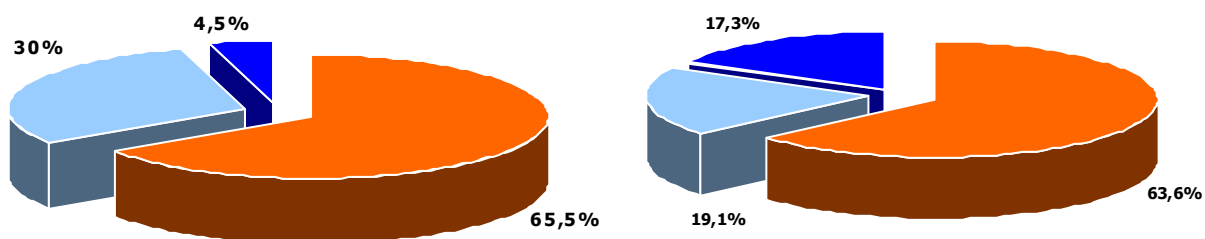
Общие ближайшие и отдалённые результаты лечения больных с резистентной артериальной гипертензией после операции каротидной эндартерэктомии представлены на диаграммах №10 и в таблице (табл.№21)

Диаграмма №10

Ближайшие и отдалённые результаты лечения больных после операции КЭАЭ

Ближайший период

Отдалённый период



- хороший результат
- удовлетворительный результат
- неудовлетворительный результат

Табл.№21

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КЭАЭ

Результаты	Период наблюдения до 3 мес.	Период наблюдения от 3 мес. до 7 лет
Хорошие (из них целевое АД)	72 (69) 65,5% (62,7%)	70 (68) 63,6% (61,8%)
Удовлетворительные	33 (30%)	21 (19,1%)
Неудовлетворительные	5 (4,5%)	19 (17,3%)

Положительные результаты (хорошие и удовлетворительные) составили 105 (95,5%) в ближайшем периоде (периоде наблюдения до 3 мес.) и 91 (82,7%) в отдалённом (до 7 лет). Отрицательные результаты (неудовлетворительные) – 5 (4,5%) в ближайшем периоде и 19 (17,3%) в отдалённом.

При оценке факторов, которые могли повлиять на исход операции был проведён последовательный мультивариантный регрессивный анализ таких факторов, как время существования и степень АГ до операции, формы сосудистого поражения головного мозга (инсульт, ТИА или ДЭ без ОНМК), степени стеноза сонных артерий и наличие реконструкции контрлатеральной сонной артерии (с одной или с 2-х сторон были выполнены операции).

Не было выявлено статистически значимой зависимости результатов лечения пациентов от степени стеноза сонных артерий ($p > 0,05$) (рис.37).

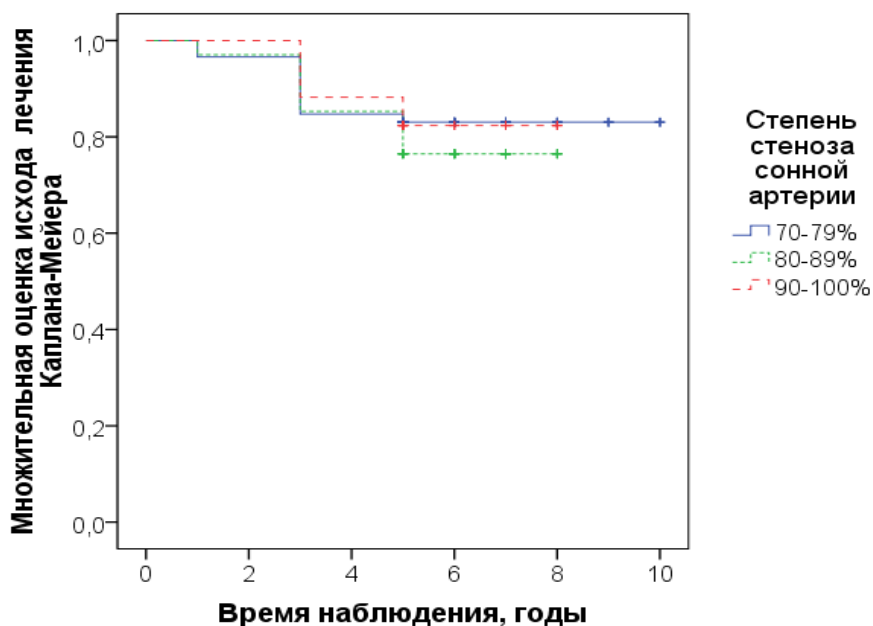


Рис.37. Кривые кумулятивной выживаемости пациентов без клинических ухудшений с различной степенью стеноза сонных артерий

Результаты лечения пациентов с односторонней операцией и при выполнении операции КЭАЭ с 2-х сторон (устранением стеноза ВСА с одной или с 2-х сторон) также достоверно не различались ($p > 0,05$) (рис.38).

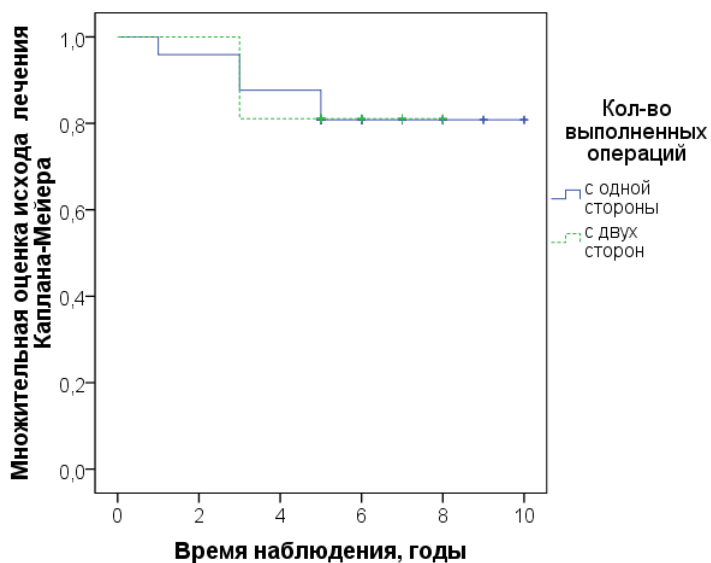


Рис.38. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений у пациентов с одно- и двусторонней операцией КЭАЭ.

Результаты лечения пациентов с различными формами поражения головного мозга представлены на рисунке 39. Была выявлена статистически значимая разница исходов у больных, перенесших ОНМК и имевших ДЭ ($p < 0,05$).

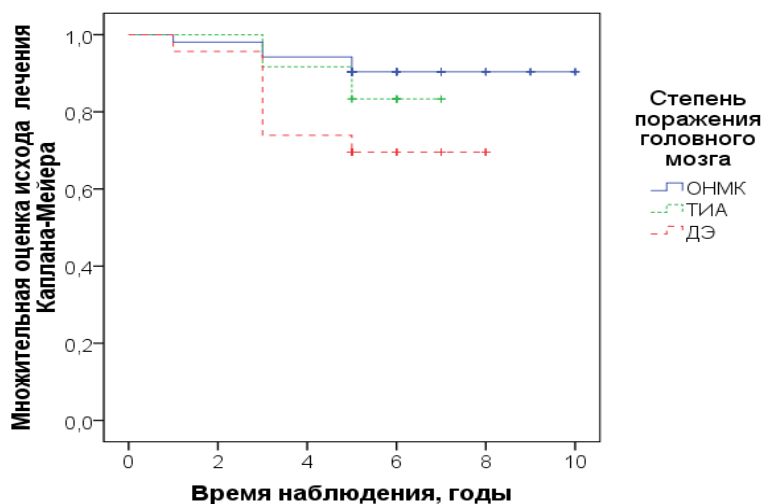


Рис.39 . Кривые кумулятивной выживаемости пациентов без клинических ухудшений с различными формами поражения головного мозга

При использовании long-rank теста были определены статистически значимые различия в исходах операции в зависимости от степени АГ до операции ($p < 0,05$) (рис.40).

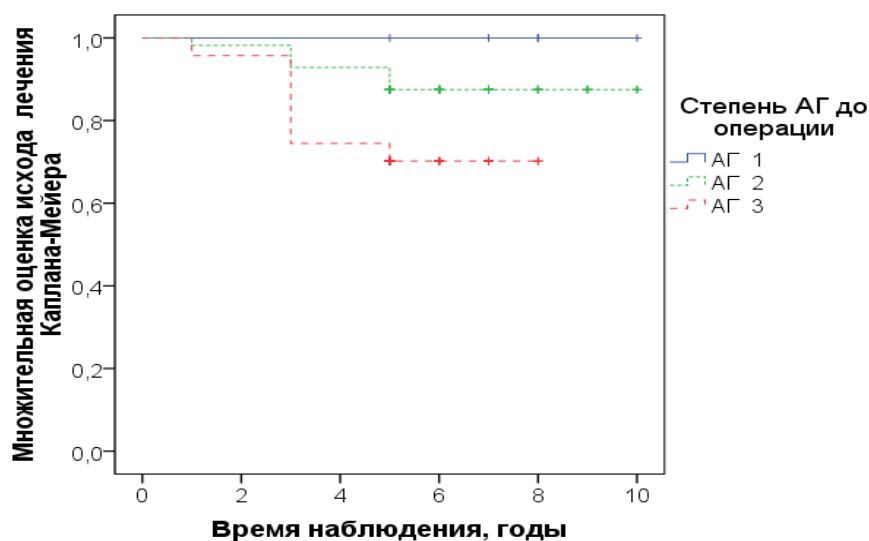
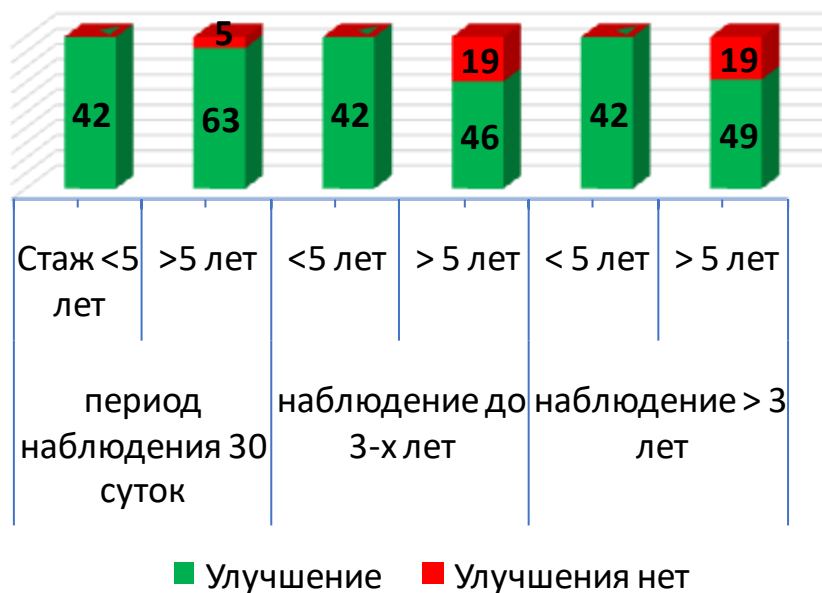


Рис.40. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений у пациентов с различной степенью АГ до операции.

В зависимости от длительности существования АГ улучшение после операции у больных также происходило не одинаково.

Диаграмма №11

Результаты лечения у пациентов с различной длительностью АГ до операции



Так, улучшение в раннем периоде после операции было отмечено у 42 (100%) больных с длительностью АГ до 5 лет, у 31 (67%) со “стажем” АГ от 6 до 10 лет, 15 (100%) у больных, длительность АГ которых до операции составлял 11-20 лет и у 7 (100%) со временем существования АГ более 20 лет.

В период наблюдения до 3-х лет после операции КЭАЭ клиническое улучшение сохранялось у 42 (100%) больных с длительностью АГ до 5 лет, у 37 (80%) с длительностью АГ от 6 до 10 лет, 11 (73%) у больных, время существования АГ которых до операции составило 11-20 лет и у 1 (14%) с длительностью АГ более 20 лет.

В период наблюдения более 3-х лет после операции клиническое улучшение было отмечено у всех 42 (100%) больных с длительностью АГ до 5 лет, у 38 (83%) - от 6 до 10 лет, и лишь у 10 (66%) больных, время существова-

ния АГ которых до операции составило 11-20 лет и у 1 (14%) при длительности АГ более 20 лет.

Различия в результатах оказались статистически значимы как в период наблюдения до 3-х лет, так и в период наблюдения до 5 лет ($p < 0,001$). Результаты лечения пациентов с различной дооперационной длительностью АГ представлены на диаграмме №11.

Оказалось, что время существования АГ статистически значимо влияет на эффективность операции АЭ у больных с клиникой резистентной АГ. У пациентов со стажем АГ менее 10 лет результаты лечения оказались достоверно лучше ($p < 0,05$). (рис.41)

Наибольшее количество хороших результатов были у больных, длительность анамнеза АГ у которых составила менее 7 лет. Неудовлетворительные результаты были у больных, время существования АГ до операции которых было более 9 лет (рис.42.)

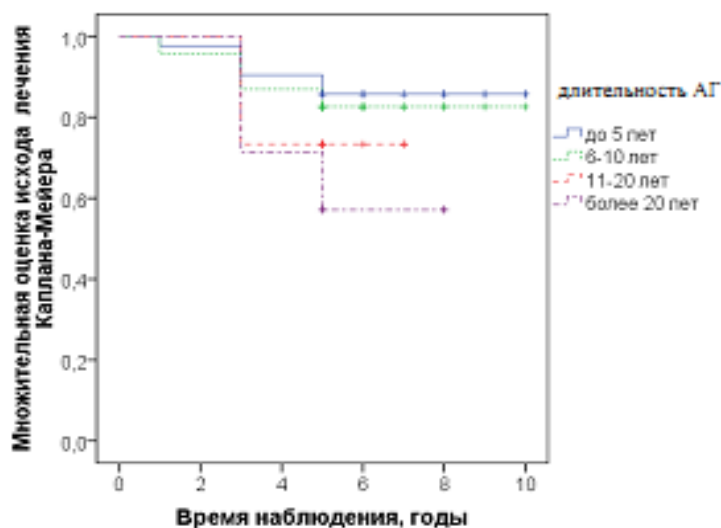


Рис. 41. Кривые кумулятивной выживаемости без клинических ухудшений пациентов после КЭАЭ с различной длительностью анамнеза АГ до операции.

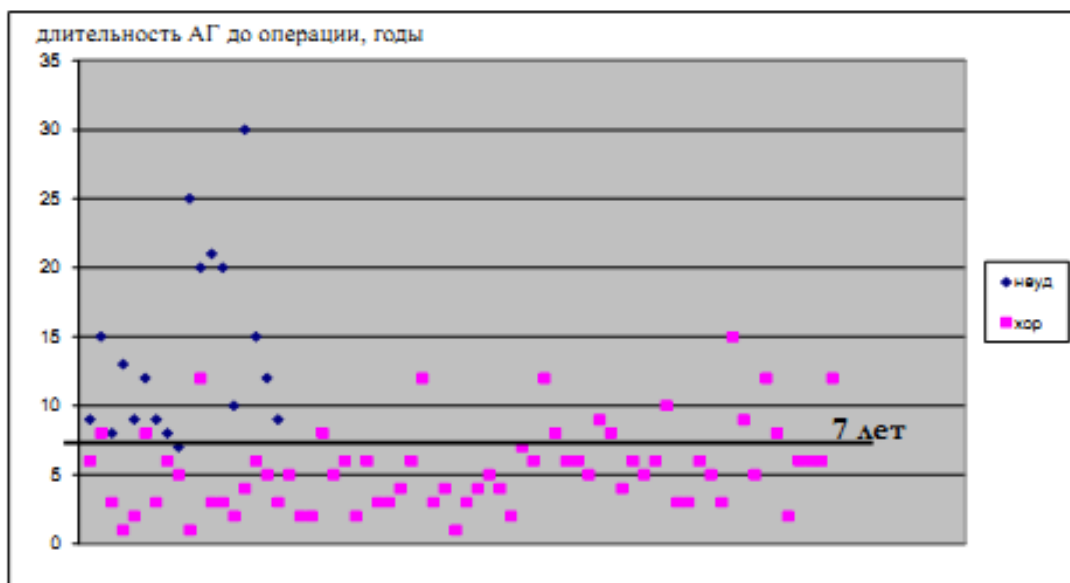


Рис.42. Корреляционная зависимость результатов операции КЭАЭ от длительности АГ до операции

Полученные данные были подтверждены и при проведении оценки влияния различных факторов риска на исход лечения с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Данные представлены в таблице №22

Табл.№22

		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
Анамнез 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

Дополнительно мы изучили корреляционную зависимость между клиническим исходом операции и анализируемыми факторами. Полученные данные представлены в таблице №23

Табл.№23

Мультивариантный регрессионный анализ факторов сохранения резистентности АД после каротидной эндартерэктомии

Фактор риска	HR	p
Пол	0,042	0,7
Возраст	0,198	0,067
Степень стеноза	0,179	0,099
Длительность анамнеза АГ	0,660	0,0001
Вид поражения головного мозга	0,024	0,827
Устранение стеноза с одной или 2-х сторон	0,083	0,447
Сахарный диабет	0,578	0,0001
ИБС	0,110	0,313
Перенесённый инфаркт миокарда	0,097	0,374

Была определена слабая прямая корреляционная зависимость между сохранением резистентности АГ и возрастом больных, степенью стеноза каротидной бифуркации и наличием ИБС. При этом, указанная корреляционная связь не была статистически значимой ($p > 0,05$). Заметная прямая степень взаимосвязи сохранения резистентности АГ была выявлена только с длительностью анамнеза АГ (HR +0,660) и наличием сахарного диабета (HR 0,578), данные показатели были статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, проведённый анализ показал, что прогностически значимым фактором риска сохранения резистентности АГ (высокой степени АГ) после выполнения операции каротидной эндартерэктомии является длительность существования АГ до операции более 7 лет.

3.2.3. Операция стентирования почечных артерий была выполнена 109 больным с симптоматической артериальной гипертензией. При этом у 52 больных исходно была монопатология в виде стеноза почечных артерий, а у 57 больных было сочетание стеноза почечных артерий с изменениями в надпочечниках, но лишь патология почечных артерий достоверно влияла на формирование симптоматической резистентной АГ.

Средние показатели САД до операции у больных со стенозом почечных артерий составили $206 \pm 7,6$ мм рт ст. После операции средние показатели САД в ближайшем периоде (до 30 дней) были $150 \pm 12,4$ мм рт ст. Через 6 месяцев после операции средние показатели САД составили $150 \pm 11,3$ мм рт ст до коррекции, после коррекции $138 \pm 9,2$ мм рт ст. Через 1 год после операции данные показатели составили $154 \pm 16,5$ мм рт ст до коррекции и $142 \pm 11,7$ мм рт ст после коррекции. Показатели среднего уровня САД через 3 года после стентирования ПА были $158 \pm 17,2$ мм рт ст и $144 \pm 9,2$ мм рт ст соответственно, через 5 лет средние показатели САД до коррекции составили $150 \pm 8,3$ мм рт ст и $140 \pm 14,6$ мм рт ст после коррекции. Разница была статистически значима. Критерий Уилкоксона составил $Z=7,96$ ($p < 0,001$) в ближайшем периоде и $Z=6,87$ ($p < 0,001$) в отдалённом (рис.43).

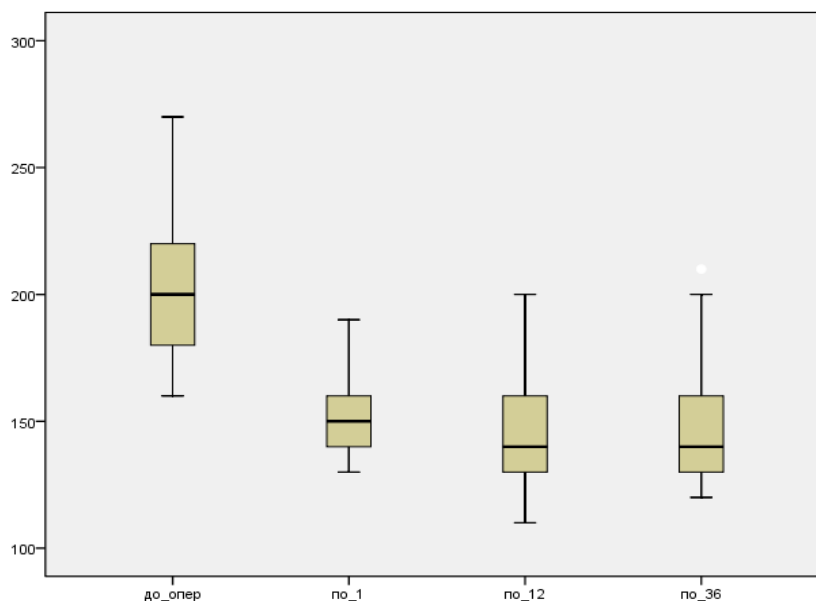


Рис.43. Показатели АД до и после стентирования почечных артерий.

Течение артериальной гипертензии до и после операции стентирования почечных артерий представлены на графиках (рис.44, рис.45,рис.46).

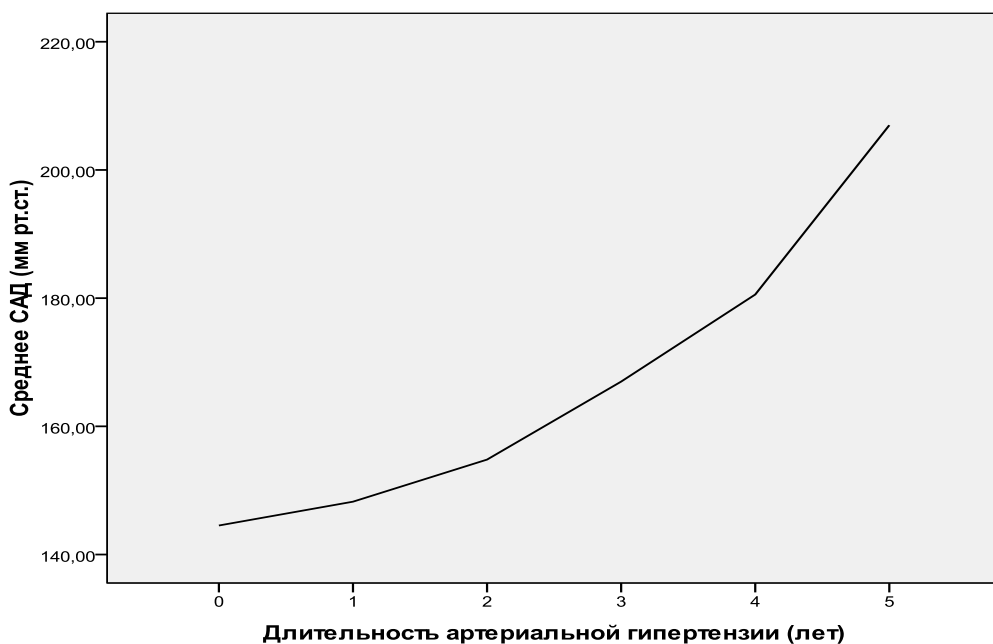


Рис.44. Течение АГ у больных до операции стентирования почечных артерий

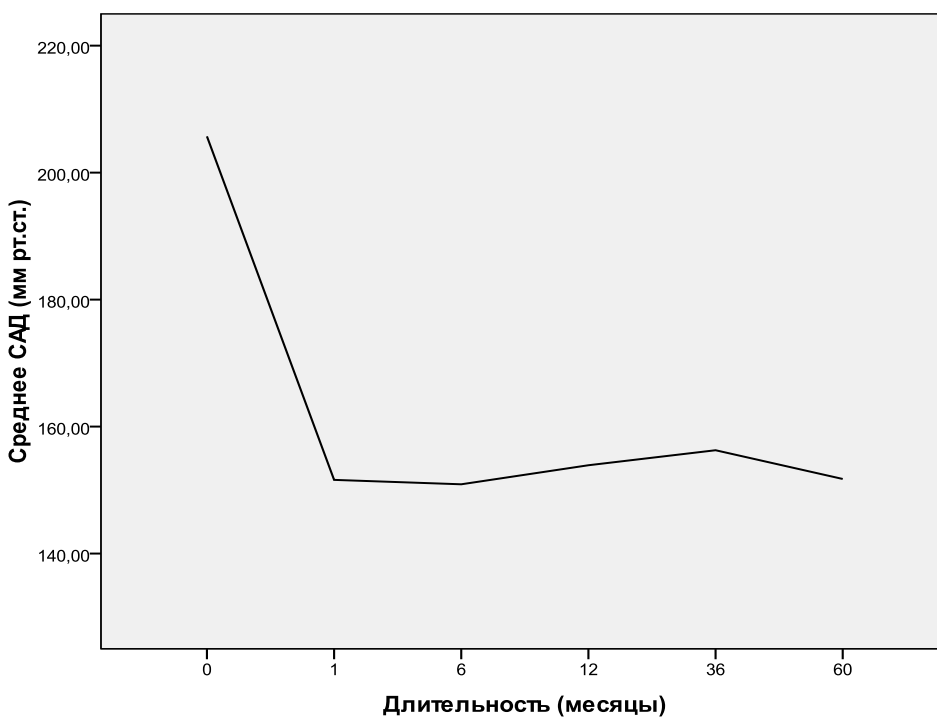


Рис. 45 Течение АГ после операции стентирования почечных артерий (до коррекции лечения).

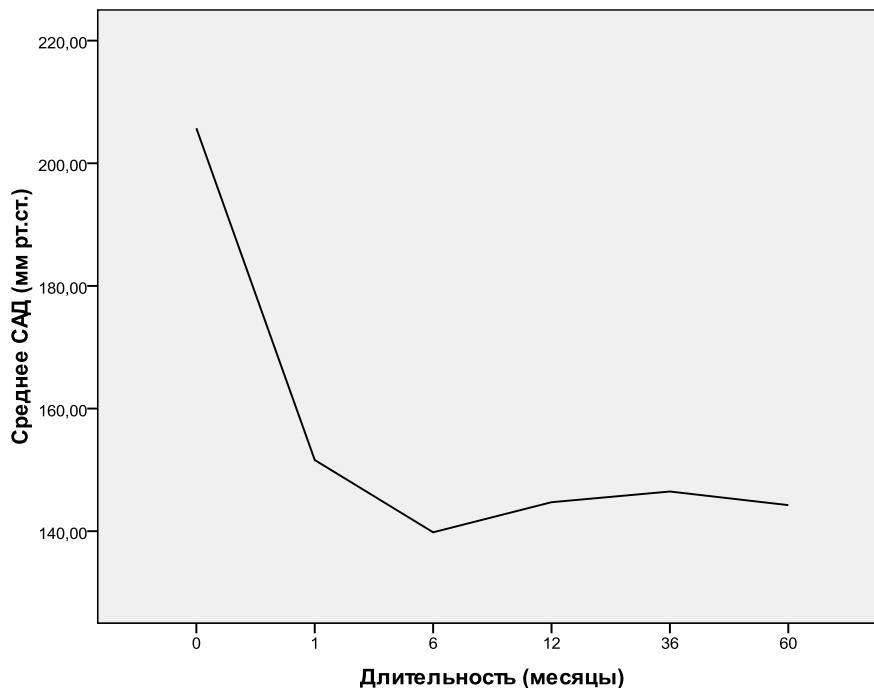
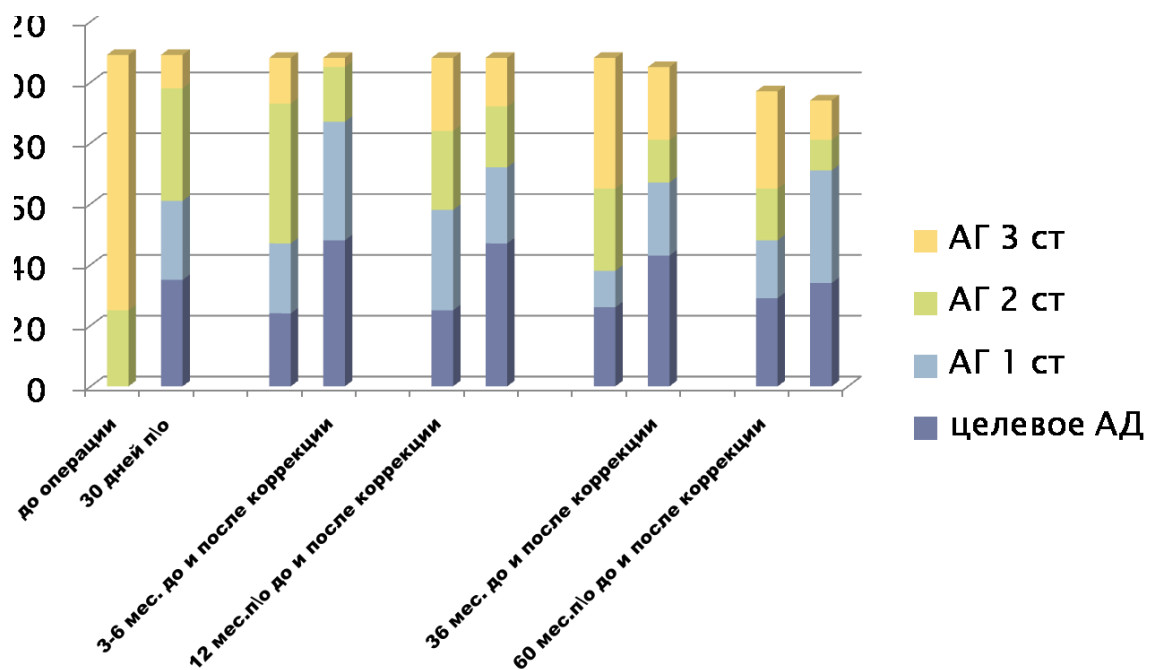


Рис. 46. Течение АГ после операции стентирования почечных артерий
(после коррекции лечения)

Распределение больных по степени АГ до и после операции представлено на диаграмме №12.

Диаграмма №12

Распределение больных по степени АГ до и после операции



Состояния, которые требовали коррекции в различные периоды наблюдения, представлены в таблице №24

Табл.№24

Состояния, которые подвергались коррекции в различные периоды наблюдения

Состояния, требов. коррекции	Период наблюдения после операции			
	3-6 месяцев	12 месяцев	36 месяцев	60 месяцев
Рестеноз	9 (21%)	13 (30%)	15 (30%)	13 (48%)
Неадекватная гипотензивная терапия	19 (45%)	7 (16%)	14 (28%)	2 (7%)
Воспалительный процесс в почках	8 (19%)	5 (11%)	3 (6%)	7 (26%)
Гипотиреоз	2 (5%)	5 (11%)	3 (6%)	0
Прогрессирование стеноза с контрлатеральной стороны	4 (10%)	4 (9%)	10 (20%)	2 (7%)
Декомпенсация СД	-	10 (23%)	5 (10%)	2 (7%)
Окклюзия (тромбоз) стента	-	-	-	1 (4%)
	42 (38,5%)	44 (40,7%)	50 (46,3%)	27 (27,3%)

При анализе результатов была выявлена разница в результатах стентирования почечных артерий при исходной монопатологии и стентирования ПА, выполненного у больных, которые исходно имели и изменения в надпочечниках, но только патология почечных артерий была определена, как ведущая, но она была статистически незначимой ($p > 0,05$). Результаты представлены в таблицах 25 и 26

Табл.№25

Степень АГ у больных до и после стентирования почечных артерий при изолированном стенозе почечных артерий

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции	-	-	14 (27%)	38 (73%)
До 30 дней п\о	16 (31%)	12 (23%)	19 (36%)	5 (10%)
3-6 мес – N= 52 – до коррекции	8 (15%)	11 (22%)	25 (48%)	8 (15%)
После коррекции	23 (45%)	16 (30%)	11 (22%)	2 (3%)
12 мес - N= 52 – до коррекции	8 (15%)	18 (35%)	14 (27%)	12 (23%)
После коррекции	20 (38%)	12 (24%)	10 (19%)	10 (19%)
36 мес –N =52 – до коррекции	7 (13%)	4 (8%)	14 (27%)	27 (52%), 3 (6%) – с лет.исх.
После коррекции (N=49)	16 (32%)	8 (16%)	6 (12%)	19 (40%)
60 мес – N =46 (88%) – до коррекции	13 (28%)	7 (16%)	8 (17%)	18 (39%), 1 (2%) – с лет.исх
После коррекции (N=45)	14 (31%)	19 (43%)	6 (14%)	6 (14%)
КВС				8 (15)
лет.исх				4 (8%)

Табл.№26

Степень АГ у больных до и после стентирования почечных артерий при сочетании стеноза почечных артерий и изменений в надпочечниках

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции- 57	-	-	11 (19%)	46 (81%)
До 30 дней-57	19 (33%)	14 (25%)	18 (31%)	6 (11%)
3-6 мес (N= 57)-до коррекции	16 (29%)	12 (22%)	21 (38%)	7 (11%) из них 1 (2%) с лет.исх
После коррекции (N=56)	25 (45%)	23 (41%)	7 (12%)	1 (2%)
12 мес – (N=56) – до коррекции	17 (31%)	15 (27%)	12 (21%)	12 (21%)
После коррекции	27 (49%)	13 (23%)	10 (17%)	6 (11%)
36 мес (N=56) -до	19 (34%)	8 (14%)	13 (23%)	16 (29%,) 2 (4%) из них с лет.исходом
После коррекции (N=54)	25 (46%)	15 (28%)	8 (15%)	6 (11%)

60 мес (N=51) – до коррекции	16 (31%)	12 (24%)	9 (18%)	14 (27%), 2(4%) из них с лет.исходом
После коррекции (N=49)	20 (41%)	18 (37%)	4 (8%)	7 (14%)
КВС		1	2	7
Лет.исход				5

Распределение по степени АГ, частоте летальности, осложнений и кардиоваскулярных событий (клинически-ассоциированных состояний) у всех 109 больных в различные периоды после операции стентирования почечных артерий представлены в таблице (табл.№27).

Табл.№27

Степень АГ у больных до и после стентирования почечных артерий

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции- 109	-	-	25 (22,9%)	84 (77,1%)	
До 30 дней- 109	35 (32,1%)	26 (23,8%)	37 (33,9%)	11 (10,2%)	1
Р₁₋₂	$\chi^2 = 39,34$ (p<0,001)	$\chi^2 = 27,29$ (p<0,001)	$\chi^2 = 3,246$ (p=0,072)	$\chi^2 = 99,4$ (p<0,001)	
3-6 мес (N= 109)-до коррекции	24 (22%)	23 (21,1%)	46 (42,2%)	15 (13,8%), из них 1 (0,9%) с лет.исх	1
После коррекции (N=108)	48 (44,4%)	39 (36,1%)	18 (16,7%)	3 (2,8%)	
Р до-после корр.	$\chi^2 = 12,3$ (p<0,001)	$\chi^2 = 5,98$ (p=0,015)	$\chi^2 = 17,01$ (p<0,001)	$\chi^2 = 7,32$ (p=0,007)	
Р₁₋₃	$\chi^2 = 59,65$ (p<0,001)	$\chi^2 = 45,56$ (p<0,001)	$\chi^2 = 1,342$ (p=0,247)	$\chi^2 = 122,4$ (p<0,001)	
Р₂₋₃	$\chi^2 = 3,49$ (p>0,05)	$\chi^2 = 3,88$ (p=0,04)	$\chi^2 = 8,55$ (p=0,004)	$\chi^2 = 3,74$ (p=0,054)	
12 мес – (N=108) – до коррекции	25 (23,1%)	33 (30,6%)	26 (24,1%)	24 (22,2%)	3
После коррекции	47 (43,5%)	25 (23,1%)	20 (18,5%)	16 (14,9%)	
Р до-после	$\chi^2 = 10,08$ (p=0,002)	$\chi^2 = 1,509$ (p=0,22)	$\chi^2 = 0,994$ (p=0,319)	$\chi^2 = 1,96$ (p=0,162)	
Р₁₋₄	$\chi^2 = 58,01$ (p<0,001)	$\chi^2 = 26,29$ (p<0,001)	$\chi^2 = 0,64$ (p=0,423)	$\chi^2 = 84,6$ (p<0,001)	
Р₂₋₄	$\chi^2 = 3,03$ (p=0,08)	$\chi^2 = 0,015$ (p=0,903)	$\chi^2 = 6,66$ (p=0,01)	$\chi^2 = 1,11$ (p=0,292)	
36 мес (N=108) –до	26 (24%)	12 (11,1%)	27 (25%)	43 (39,8%,) 4 (2,8%) из них с лет.исходом	5
После коррекции (N=104)	42 (40,3%)	24 (23,1%)	14 (13,5%)	24 (23,1%)	
Рдо-после	$\chi^2 = 6,46$ (p=0,01)	$\chi^2 = 5,38$ (p=0,021)	$\chi^2 = 4,52$ (p=0,03)	$\chi^2 = 6,86$ (p=0,009)	
Р₁₋₅	$\chi^2 = 52,83$	$\chi^2 = 26,01$	$\chi^2 = 3,19$	$\chi^2 = 62,06$ (p<0,001)	

	(p<0,001)	(p<0,001)	(p=0,07)		
P₂₋₅	$\chi^2=1,57$ (p=0,209)	$\chi^2=0,018$ (p=0,894)	$\chi^2=12,26$ (p<0,001)	$\chi^2=6,35$ (p=0,011)	
60 мес (N=99) – до коррекции	29 (29%)	20 (21%)	18 (18%)	32 (32%), 3 (3%) из них с лет.исходом	7
После коррекции (N=96)	34 (35%)	38 (39%)	11 (12%)	13 (14%)	
Рдо-после	$\chi^2=0,836$ (p=0,361)	$\chi^2=8,76$ (p=0,004)	$\chi^2=1,74$ (p=0,188)	$\chi^2=9,68$ (p=0,002)	
P₁₋₆	$\chi^2=43,75$ (p<0,001)	$\chi^2=50,37$ (p<0,001)	$\chi^2=4,64$ (p=0,032)	$\chi^2=82,6$ (p<0,001)	
P₂₋₆	$\chi^2=0,250$ (p=0,618)	$\chi^2=5,882$ (p=0,016)	$\chi^2=11,81$ (p<0,001)	$\chi^2=0,588$ (p=0,444)	
КВС		1	2	14	17 (15,6%)
Лет.исход				8	8 (7,3%)

p₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p₂₋₄ – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, p₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Осложнения в раннем периоде после операции в виде прогрессирования ССН на фоне декомпенсации ХБП развились у 1-ой больной. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

При оценке в отдалённом периоде у 16 пациентов развились\прогрессировали кардиоваскулярные события (острые сосудистые эпизоды, клинически-ассоциированные состояния). У 1 больной развился инфаркт миокарда в течение 6 месяцев после операции. У 3-х больных при наблюдении через 1 год– прогрессирование клиники ИБС, при этом у 2-х больных был отмечен переход ССН из 2 в 3 ФК. У 5 больных в период до 3-х лет развились: ТИА (1 больной), инфаркт миокарда (2 больных), переход ССН 2ФК в ССН 3 ФК (1 больной), декомпенсация ДЭ (1 больной). За период наблюдения 5 лет после операции – у 2-х пациентов прогрессирование ИБС (1 – переход в нестабильную стенокардию напряжения, 1- увеличение функционального класса стенокардии напряжения до 3ФК), у 2-х больных – ОНМК, у 3-х – острый инфаркт миокарда. Общее количество кардиоваскулярных событий (клинически-ассоциированных состояний) после операции составило 17 (15,6%). Летальность среди больных после операции стентиро-

вания почечных артерий была 7,3%. Погибло 8 больных: 5 – от инфаркта миокарда (1 в течение 6 мес., 2 – в течение 3 лет ,2 – в период до 5 лет после операции), 2 – от фибрилляции предсердий в период наблюдения до 3-х лет, 1- от ОНМК через 4 года после операции. Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных после стентирования почечных артерий представлена на рис.47.

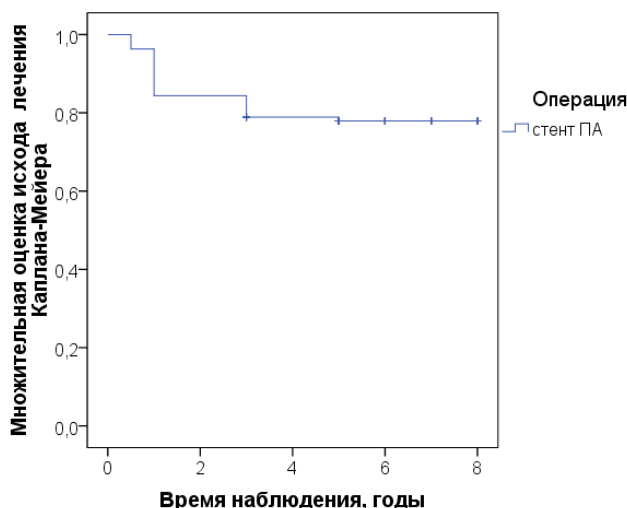


Рис.47. Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных после стентирования почечных артерий.

Помимо изменений артериального давления было отмечено (определено) и изменение почечной функции у больных после стентирования почечных артерий. Показатели СКФ до и после реваскуляризации почек представлены в таблице (табл.28)

Табл.№28

Показатели СКФ у больных до и после восстановления кровотока по почечным артериям

	СКФ < 30 мл\мин\1,73 м ² (ХБП IV)	СКФ 30-60 мл\мин\1,73 м ² (ХБП III)	СКФ 60-80 мл\мин\1,73 м ² (ХБП II)	СКФ > 80 мл\мин\1,73м ²
До операции	8 (7,3%)	34 (31,2%)	34 (31,2%)	33 (30,3%)
После операции	6 (5,5%)	22 (20,2%)	32 (29,4%)	49 (44,9%)
р	$\chi^2 = 0,305$ (p=0,581)	$\chi^2 = 3,46$ (p=0,063)	$\chi^2 = 0,087$ (p=0,769)	$\chi^2 = 5,004$ (p=0,026)

Всем больным с СКФ менее 40 мл\мин\1,73 м² при выполнении операции использовали разработанное устройство для профилактики дистальной эмболии (патент на пол.модель № 168007 от 16.01.17).

Изменение почечной функции в раннем и отдалённом послеоперационном периодах представлены в таблице (табл.№29).

Табл.№29

Изменение почечной функции в раннем и отдалённом
послеоперационном периодах

	Ранний п\о период (N=109)	Период наблюде- ния до 1 года (N=109)	Период наблюде- ния более 1 года (N=107)
Улучшение почеч- ной функции	37 (33,9%)	37 (33,9%)	30 (28%)
<i>В т.ч. переход в меньшую степень ХБП</i>	<i>30 (27,5%)</i>	<i>17 (15,6%)</i>	<i>12 (11,2%)</i>
Стабилизация по- чечной функции	56 (51,4%)	61 (56%)	58 (54,2%)
Ухудшение почеч- ной функции	16 (14,7%)	11 (10,1%)	19 (17,8%)
<i>в т.ч.увеличении степени ХБП</i>	<i>6 (5,1%)</i>	<i>5 (4,6%)</i>	<i>12 (11,2%)</i>

Изменения почечной функции носили стойкий характер. Разница в раннем и отдалённом послеоперационных периодах была незначимой ($p > 0,05$). У 4-х больных с СКФ менее 30 мл\мин\1,73 м² удалось продлить бездиализный период.

Общие результаты лечения больных с изолированной операцией стентирование почечных артерий представлены на диаграмме №13 и в таблице (табл.№30)

Диаграмма №13

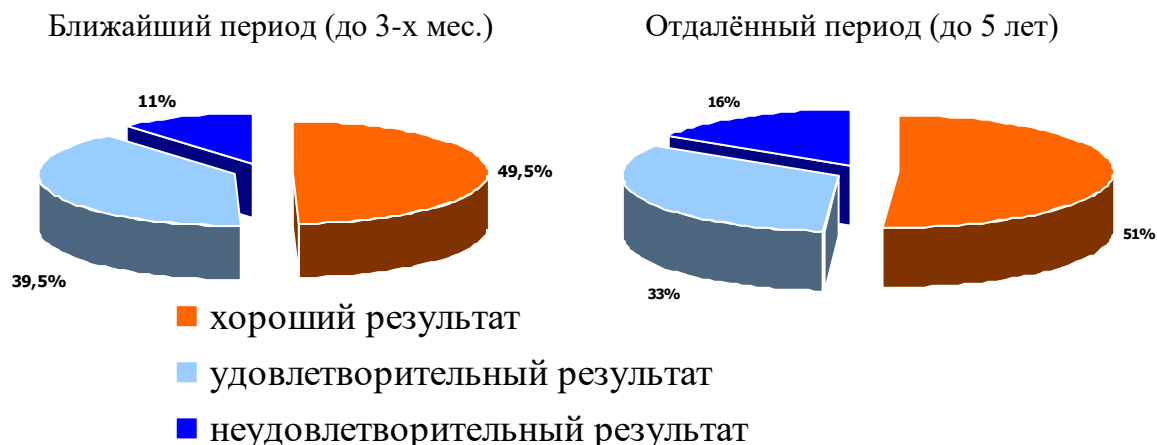


Табл.№30

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ (N=109)

Результаты	Ближайшие (до 3 мес.) N=109	Отдалённые (до 5 лет) N=99
Хорошие (из них целевое АД)	54 (37) 49,5% (33,9%)	50 (34) 51% (34%)
Удовлетворительные	43 (39,5%)	33 (33%)
Неудовлетворительные	12 (11%)	16 (16%)

Положительные результаты (хорошие и удовлетворительные) были у 97 больных (88,9%) в ближайшем периоде и у 83 (84%) в отдалённом. Отрицательные результаты (неудовлетворительные) – 12 больных (11%) в ближайшем периоде и в отдалённом – 16 (16%).

Для оценки факторов, которые могли повлиять на исход операции, был проведён последовательный мультивариантный регрессивный анализ таких показателей, как длительность АГ до операции, степень стеноза почечных артерий, микроальбуминурия, наличие вторичного гиперальдостеронизма, индексы резистивности в дугообразных артериях, изменение уровня ренина после операции, наличие и вид сахарного диабета.

Пациенты, с инсулинопотребным сахарным диабетом (вне зависимости от компенсации) имели достоверно худшие результаты, чем пациенты без са-

харного диабета или при приёме таблетированных сахароснижающих препаратов ($p < 0,001$) (рис.48-50).

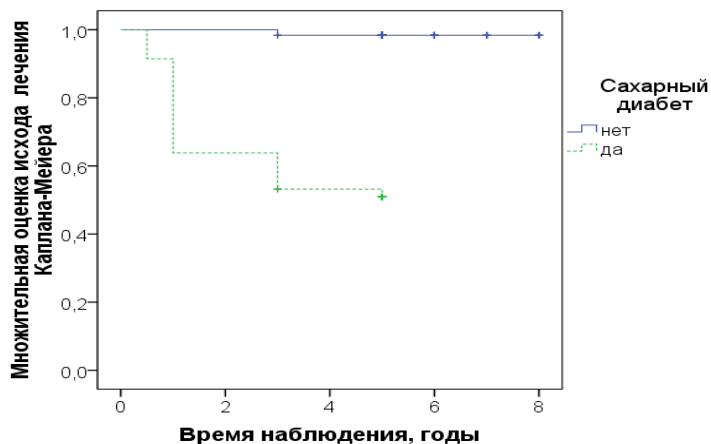


Рис.48. Результат операции в зависимости от наличия сахарного диабета.

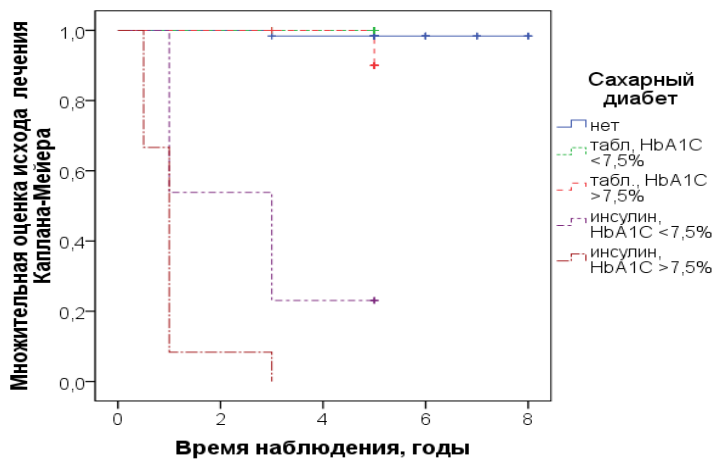


Рис.49. Результат операции в зависимости от степени компенсации СД.

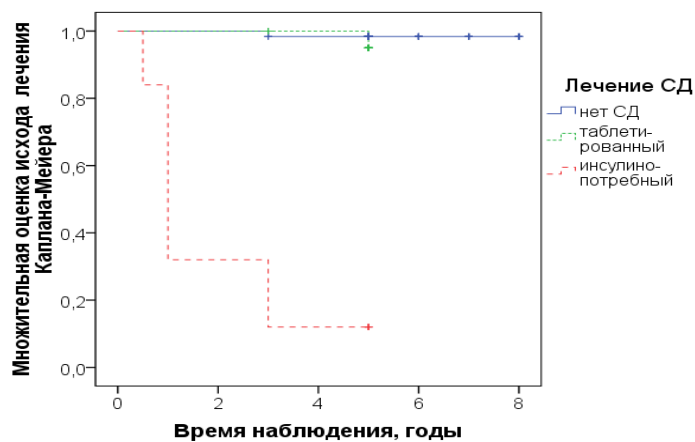


Рис.50. Результат операции в зависимости от вида СД.

У пациентов с микроальбуминурией до операции были достоверно худшие результаты, чем у пациентов без микроальбуминурии ($p < 0,05$) (рис.51).

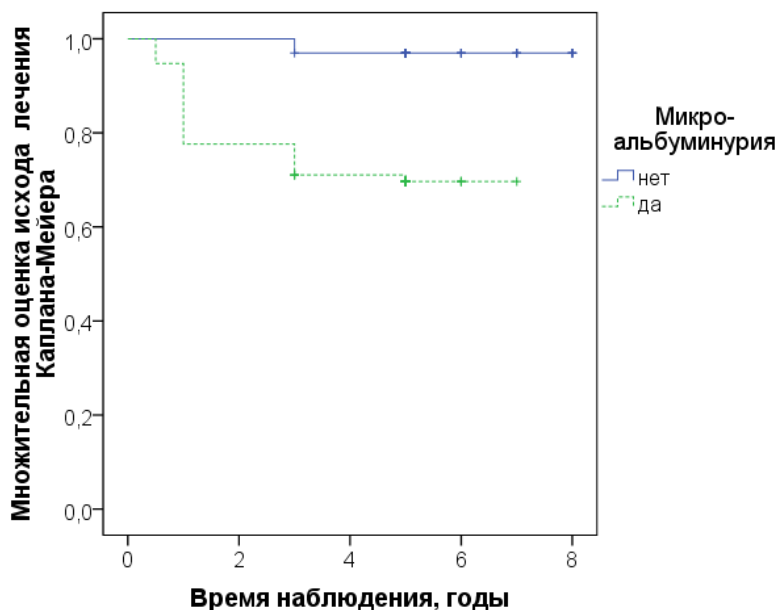


Рис.51. Результат операции в зависимости от наличия микроальбуминурии.

Также статистически значимо худшие результаты были получены и у больных с индексом резистивности до операции выше 0,8 ($p < 0,05$) (рис.52).

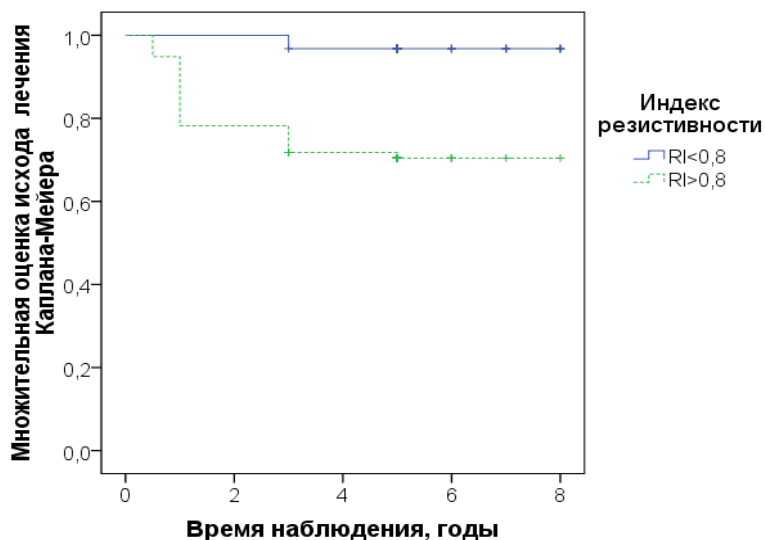


Рис.52. Результаты операции в зависимости от индекса резистивности.

В зависимости от длительности анамнеза АГ улучшение после операции у больных происходило не одинаково. Так улучшение после операции в раннем п\о периоде с достижением целевого АД и стабильным (стойким) уменьшением степени АГ было выявлено у 40 (98%) больных с длительностью существования АГ до 5 лет, у 22 (96%) при длительности АГ от 6 до 10 лет, 9 (82%) у больных, анамнез АГ которых до операции составлял 11-20 лет и у 27(79%) с длительностью АГ более 20 лет.

В период наблюдения до 3-х лет после операции стентирования почечных артерий клиническое улучшение сохранялось у 37(90%) больных с длительностью существования АГ до 5 лет, у 20 (87%) при длительности АГ от 6 до 10 лет, 9 (82%) у больных, анамнез АГ которых до операции составлял 11-20 лет и у 16 (47%) при времени существования АГ более 20 лет.

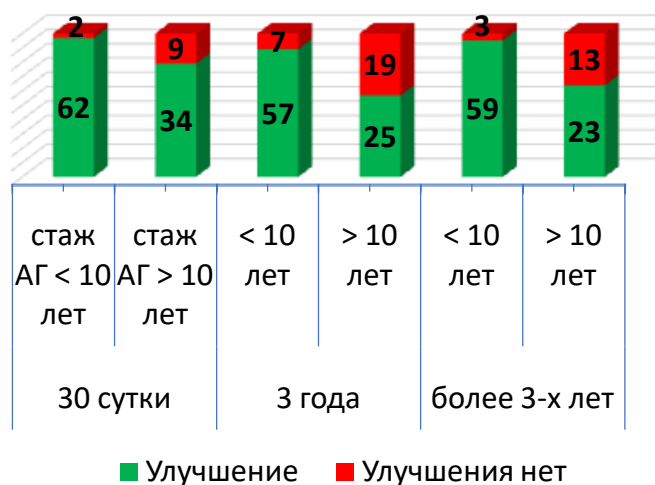
В период наблюдения более 3-х лет после операции клиническое улучшение было отмечено у 39 (98%) больных с длительностью АГ до 5 лет, у 20 (91%) при анамнезе АГ от 6 до 10 лет, и лишь у 5 (62%) больных время существования АГ которых до операции составило 11-20 лет и у 18 (53%) больных с длительностью АГ более 20 лет.

Различия в результатах оказались статистически значимы в период наблюдения более 3-х лет. ($p < 0,001$). Результаты лечения пациентов с различным “стажем” артериальной гипертензии до операции представлены на диаграмме №14.

Оказалось, что время существования АГ статистически значимо влияет на эффективность операции стентирования почечных артерий у больных с клиникой резистентной АГ. У пациентов с длительностью АГ менее 10 лет результаты лечения оказались достоверно лучше ($p < 0,0001$)

Диаграмма №14

Результаты лечения пациентов с различным “стажем” АГ до операции



Наибольшее количество хороших результатов было у больных, время существования АГ у которых составило менее 8 лет. Неудовлетворительные результаты были у больных, длительность АГ до операции которых была более 9 лет (рис.№53).

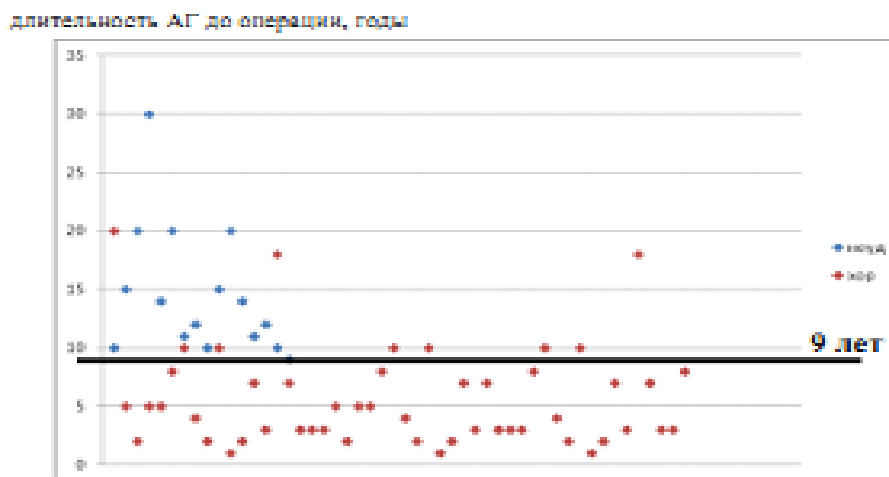


Рис.53. Длительность АГ до операции и результаты стентирования почечных артерий.

Оценка влияния различных факторов риска на исход лечения с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса представлена в таблице №31

Табл.№31

Влияние факторов риска на клинический исход 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, инсулин	декомпенсированный по сравнению с компенсированным	2,59 (1,07–6,28)	0,035
Длительность анамнеза АГ	увеличение на 1 год	1,35 (1,17–1,54)	<0,001

Дополнительно был проведён многофакторный корреляционный анализ клинической эффективности операции стентирования почечных артерий. Результаты представлены в таблице №32.

Табл. №32

Мультивариантный корреляционный анализ факторов хорошего исхода (нормализации АД) после стентирования почечных артерий

Фактор	HR	p
Пол	0,378	0,001
Возраст	-0,313	0,009
Степень стеноза почечных артерий	0,039	0,755
Длительность АГ	-0,695	0,0001
Индекс резистивности >0,8	-0,194	0,119

Микроальбуминурия	-0,684	0,0001
Сахарный диабет	-0,206	0,092
Вторичный гиперальдостеронизм	-0,441	0,0001
Снижение ренина после операции более чем на 30%	0,349	0,004

Таким образом, прогностически значимыми факторами с высокой силой корреляционной связи с сохранением после операции стентирования почечных артерий резистентности артериальной гипертензии были длительность АГ до операции более 10 лет, наличие микроальбуминурии и признаки вторичного гиперальдостеронизма. Умеренная сила корреляционной зависимости хорошего исхода операции стентирования почечных артерий была определена от степени снижения ренина после операции (более чем на 30% от исходного), возраста и пола больного. Влияние других факторов оказалось статистически незначимым. ($p > 0,05$)

3.2.4. Результаты хирургического лечения при эссенциальной артериальной гипертензии.

Операции при эссенциальной резистентной артериальной гипертензии были выполнены 45 больным. 5 больным была выполнена адреналэктомия (2007-2009 гг), 27 больным – эндоваскулярная деструкция надпочечника (2009-2014 гг), 13 больным – эндоваскулярная ренальная денервация (2013-2017 гг).

Распределение больных по степени АГ до и после операции представлено в таблице (табл.№33) и диаграмме №15 .

Табл.№33

**ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО УРОВНЮ АД В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ
С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ (N=45)**

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции-45	-	4 (9%)	11 (24%)	30 (67%)	
До 30 дней-45	20 (45%)	15 (33%)	8 (18%)	2 (4%)	1-нестаб.стенокард.
P_{1-2}	$\chi^2 = 23,2$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 6,67$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 0,6$ ($p = 0,439$)	$\chi^2 = 35,3$ ($p < 0,001$)	

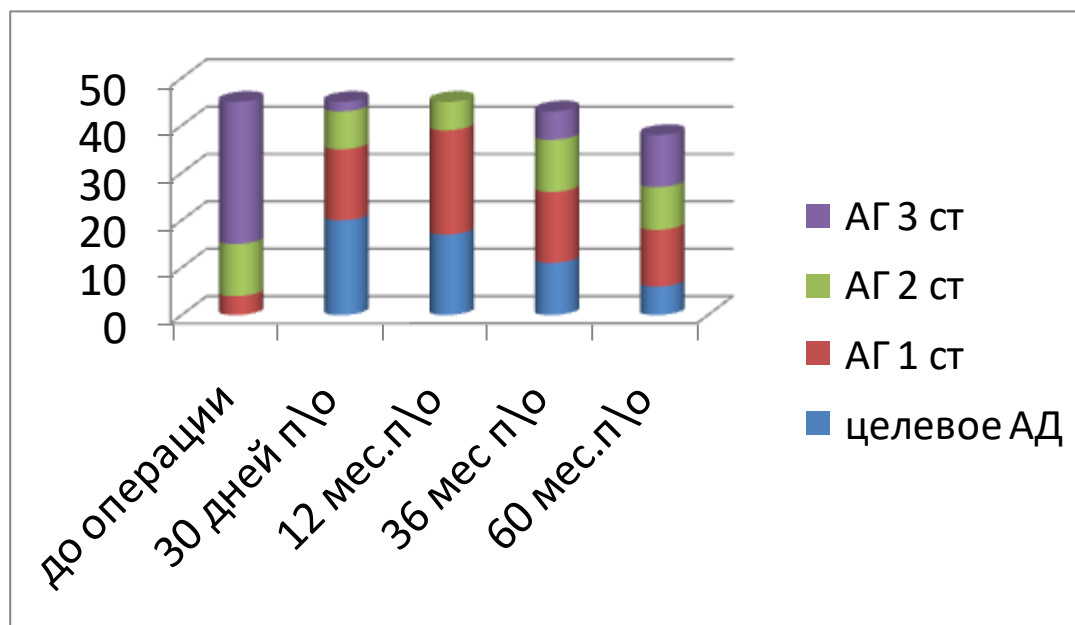
12 мес – (N=45)	17 (38%)	22 (49%)	6 (13%)	0 (0%)	
36 мес – 43	11 (26%)	15 (35%)	11 (26%)	6 (13%)	1 (%) с летальным исходом (ОНМК – эмбол. инсульт)
p₂₋₄	$\chi^2=3,42$ (p=0,065)	P=1	$\chi^2=0,79$ (p=0,374)	$\chi^2=1,39$ (p=0,238)	
60 мес – 38 (84%)	6 (16%)	12 (32%)	9 (23%)	11 (29%)	1 (%) – переход в нестабильную стенокардию
p₁₋₅	χ^2 (p<0,05)	$\chi^2=5,436$ (p=0,02)	$\chi^2=0,07$ (p=0,936)	$\chi^2=11,72$ (p<0,001)	
p₂₋₅	$\chi^2=7,86$ (p=0,006)	$\chi^2=0,029$ (p=0,866)	$\chi^2=0,44$ (p=0,507)	$\chi^2=7,6$ (p=0,006)	
КВС			1	1	2 (4%)
Лет.исход				1	1 (2%)

p₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p₂₋₄ – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, p₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Диаграмма №15

Степень АГ у больных с эссенциальной АГ

до и после хирургического лечения



Было отмечено, что в период наблюдения до 1 года у 87% больных удалось добиться достижения АГ 1 и целевого уровня АД. Больных с АГ 3 ст и летальных исходов за данный период не регистрировали. К 3 году наблюдений

увеличилось число больных с возвратом (регрессом) АГ 3 степени и отмечено уменьшение числа больных с целевыми показателями АД ($p_{2-4}>0,05$). Через 5 лет после оперативного лечения больные с АГ 1 ст и целевыми показателями АД составили лишь 48%, статистически значимо возросло число больных с АГ 3 степени ($p<0,05$).

При оценке показателей уровня АД и степеней АГ при различных видах оперативного пособия были получены следующие данные (табл.№34-36).

Табл.№34

РЕЗУЛЬТАТЫ АДРЕНАЛЭКТОМИИ (N=5)

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции	-	-	1	4
До 30 дней	2	2	1	0
12 мес	2	2	1	0
36 мес	2	2	0	1
60 мес	1	2	1	1
КВС	-	-	-	-
Лет.исход	-	-	-	-
F	0,5 ($p>0,05$)	0,22 ($p>0,05$)	1 ($p>0,05$)	0,1 ($p>0,05$)

Табл.№35

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКА
ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ (N=27)

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции-27	-	-	4 (15%)	23 (87%)	
До 30 дней-27	5 (20%)	13 (47%)	7 (27%)	2 (6%)	
P1-2	F=0,02 ($p<0,05$)	F=0,00002 ($p<0,05$)	F=0,33 ($p>0,05$)	F<0,000001 ($p<0,05$)	
12 мес – (N=27)	3(11%)	19 (70%)	5 (19%)	0 (0%)	
36 мес – 27	0(0%)	13 (47%)	9 (33%)	5 (20%)	1 (4%) с летальным исходом (ОНМК – эмбол. инсульт)
P 2-4	F=0,025 ($p<0,05$)	F= 1 ($p>0,05$)	F=0,76 ($p>0,05$)	F=0,26 ($p>0,05$)	
60 мес – 26 (92%)	0 (0%)	9 (35%)	7 (27%)	10 (38%)	1 (4%) – переход в нестабильную стенокардию

P₁₋₅	F=1 (p>0,05)	F= 0,0007 (p<0,05)	F=0,32 (p>0,05)	F=0,00062 (p<0,05)	
P₂₋₅	F =0,05 (p>0,05)	F =0,999 (p=0,318)	F=1 (p>0,05)	F=0,00914 (p<0,05)	
КВС			1	1	2 (7%)
Лет.исход				1	1 (4%)

Табл.№36

**ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ
ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ (N=13)**

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции-13	-	4 (31%)	6 (46%)	3 (23%)	
До 30 дней-13	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1-нестаб.СН
P₁₋₂	F<0,000001 (p<0,05)	F=0,04 (p<0,05)	F=0,007 (p<0,05)	F=0,11 (p>0,05)	
6 мес (N=13)	12 (92%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
12 мес – (N=13)	11(84%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	
P₁₋₃	F<0,000001 (p<0,05)	F=0,18 (p>0,05)	F=0,03 (p<0,05)	F=0,11 (p>0,05)	
P₂₋₃	F=0,481 (p>0,05)	F=0,5 (p>0,05)	F=0,5 (p>0,05)	F=1 (p>0,05)	
24 мес – 13	9 (69%)	3 (23%)	1 (8%)	0 (0%)	
36 мес – 11 (85%)	9 (82%)	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	
P₁₋₄	F=0,00004 (p<0,05)	F=0,09 (p>0,05)	F=0,21 (p>0,05)	F=0,22 (p>0,05)	
P₂₋₄	F=3,199 (p>0,05)	F=1 (p>0,05)	F=0,19 (p>0,05)	F=1 (p>0,05)	
60 мес – 7 (54%)	5 (72%)	1 (14%)	1 (14%)	0 (0%)	
P₁₋₅	F=0,00135 (p<0,05)	F=0,61 (p>0,05)	F=0,32 (p>0,05)	F=0,52 (p>0,05)	
P₂₋₅	F=0,11 (p>0,05)	F=0,35 (p>0,05)	F=0,35 (p>0,05)	F=1 (p>0,05)	
КВС	1				1 (8%)
Лет.исход					0

p₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, p₂₋₄ – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, p₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

При построении кривых дожития без клинических ухудшений 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.54)

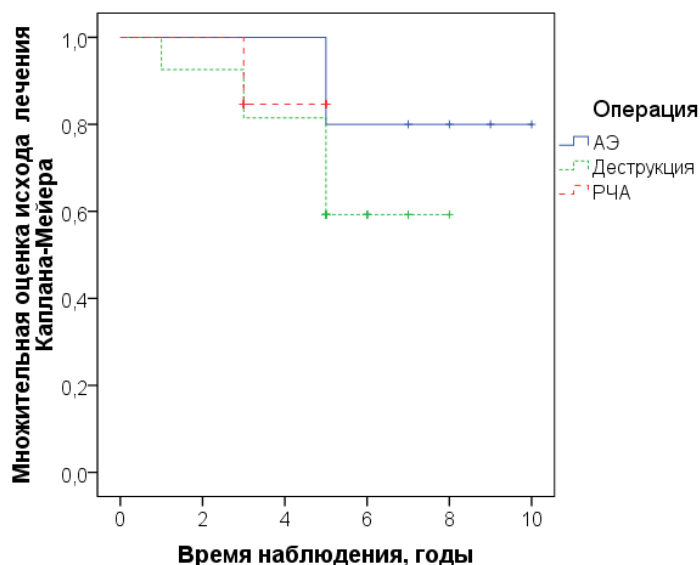


Рис.54. Общая кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений у больных с эссенциальной АГ после хирургического лечения

При анализе причин была проведена оценка сопоставимости больных по тяжести АГ, полу, возрасту, количеству принимаемых препаратов (табл.№37).

Табл.№37

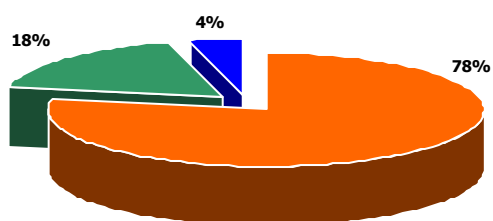
Характеристика больных	Вид оперативного пособия			p
	Адреналэктомия (N=5)	Эндваск.деструкция надпочечника (N=27)	Ренальная симпатическая денервация (N=13)	
АГ 1 ст	0	0	4 (31%)	0,440
АГ 2 ст	1 (20%)	4(15%)	6(46%)	0,08
АГ 3 ст	4 (80%)	23 (87%)	3 (23%)	<0,001

Мужчины	2 (40%)	7 (27%)	5 (38%)	0,624
Женщины	3 (60%)	20 (73%)	8 (62%)	0,659
Ср.возраст	56,9±3,7	53,7±8,3	54,8±7,6	
Кол-во принимаемых препаратов	3	3,2	5,3	

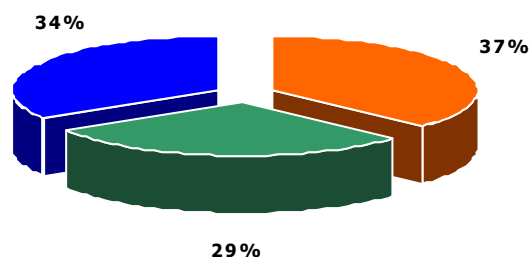
Т.о была определена статистически значимая разница по АГ 3 степени у больных, которым была выполнена ренальная денервация, но в этой же группе больных было большее количество принимаемых гипотензивных препаратов, что и определяло возможность добиться меньшей степени АГ. Это позволяет говорить о равнозначной тяжести больных, которым выполняли оперативное вмешательство (проводили оперативное лечение).

При оценке общих ближайших и отдалённых результатов хирургического лечения больных с эссенциальной резистентной АГ были получены следующие данные (рис.№55).

Ближайший период



Отдалённый период



- хороший результат
- удовлетворительный результат
- неудовлетворительный результат

Рис.№55.Ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения больных с эссенциальной АГ.

Результаты после различных операций представлены на рисунках (рис.56, рис.57) и в таблицах (табл.№38, табл.№39).

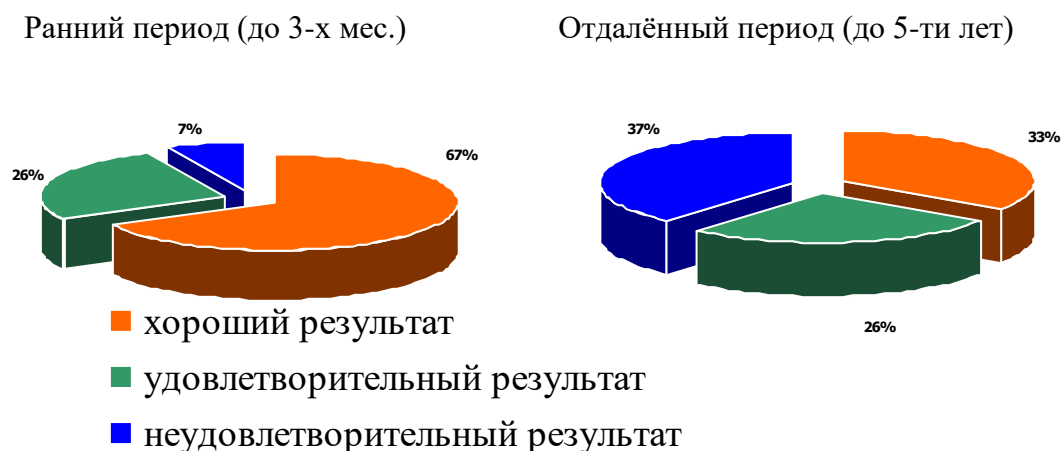


Рис. 56 .Ближайшие и отдалённые результаты операции эндоваскулярной деструкции надпочечников

Табл.№38

Ближайшие и отдалённые результаты операции эндоваскулярной деструкции надпочечников (N=27)

Периоды наблюдений		Результаты		
		Хорошие (из них целевое АД)	Удовлетвор.	Неудовлетвор.
Ранний	до 3 мес.	18 (5) 67% (19%)	7 (26%)	2 (7%)
Отдалённый период	До 1 года (N=27)	20 (3) 74% (11%)	6 (22%)	1 (4%)
	До 3-х лет (N=27)	7(0) 26% (0%)	15 (56%)	5 (18%)
	До 5 лет (N=26)	9 (0) 33% (0%)	7 (26%)	10 (37%)
	➤ 5 лет (N=16)	5 (0) 31% (0%)	4 (25%)	7 (44%)

Положительных результатов (хорошие и удовлетворительные) было 25 (93%) в ближайшем периоде. В отдалённом периоде - 26-22 (96% – 81%) в период до 3-х лет и 16- 9 (62 -56%) до 5 лет наблюдений после операции.

Отрицательные результаты (неудовлетворительные) – 2 (7%) – в ближайшем периоде и от 1-5 (4 -18%) до 10-7 (37-44%) в отдалённом

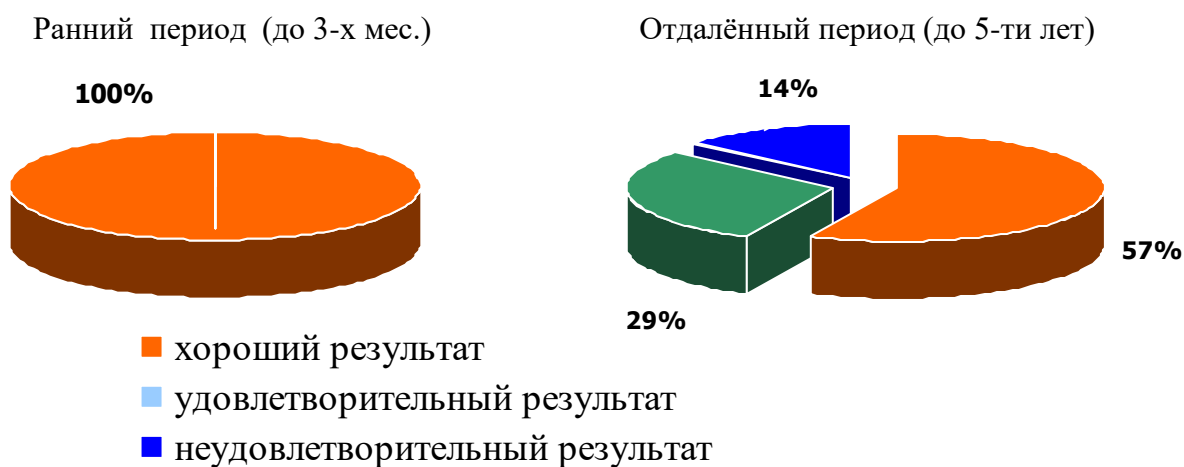


Рис.57. Результаты операции эндоваскулярной ренальной денервации в раннем и отдалённом послеоперационных периодах

Табл.№39

Ближайшие и отдалённые результаты операции эндоваскулярной ренальной денервации (N=13)

Периоды наблюдений		Результаты		
		Хорошие (из них целевое АД)	Удовлетвор.	Неудовлетвор.
Ранний	до 3 мес.	13 (13) 100% (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Отдалённый период	До 6 мес (N=13)	12 (12) 92% (92%)	1 (8%)	0 (0%)
	До 1 года (N=13)	11 (11) 84% (84%)	1 (8%)	1 (8%)
	До 3 лет (N=11)	9 (9) 82% (82%)	0 (0%)	2 (18%)
	➤ 3лет (N=7)	4 (2) 57% (29%)	2 (29%)	1 (14%)

После операции эндоваскулярной ренальной денервации положительные результаты (хорошие и удовлетворительные) были у всех 13 больных (100%) в ближайшем периоде и от 13-9 (92% – 82%) в период до 3-х лет и 6 (86%)

до 5-ти лет наблюдений в отдалённом периоде. Отрицательных результатов (неудовлетворительных) - 0 (0%) – в ближайшем периоде и от 1 (8%) до 2 (18-14%) в отдалённом.

При оценке факторов, которые могли повлиять на исход операции эндоваскулярной деструкции надпочечников в отдалённом периоде был проведён последовательный мультивариантный регрессивный анализ Кокса таких факторов, как возраст больных, длительность АГ до операции, эмболизация надпочечниковой вены во время операции, наличие до операции гиперплазии надпочечников по данным КТ, повышение уровня гормонов надпочечников, наличие сахарного диабета. Результаты представлены в таблице №40 и рисунках (рис.58-62).

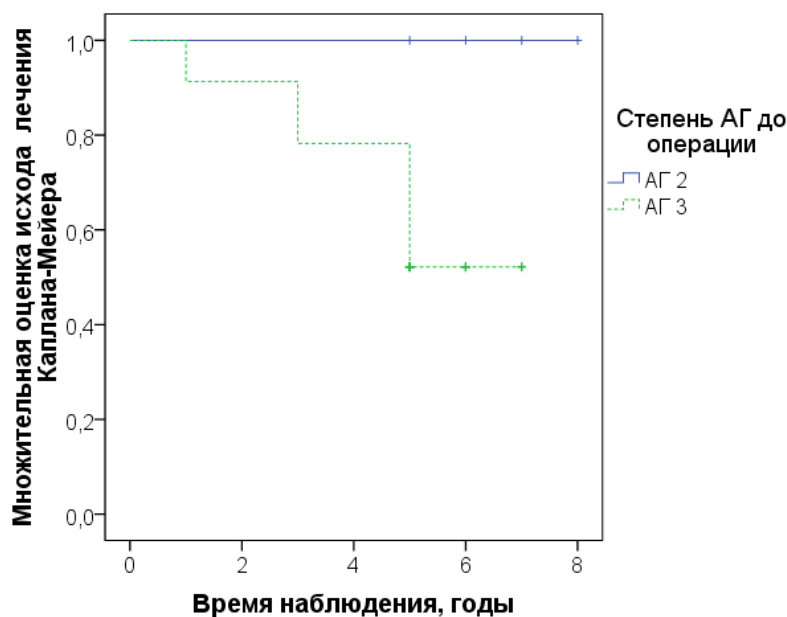


Рис.58. Общая кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений в зависимости от степени АГ до операции

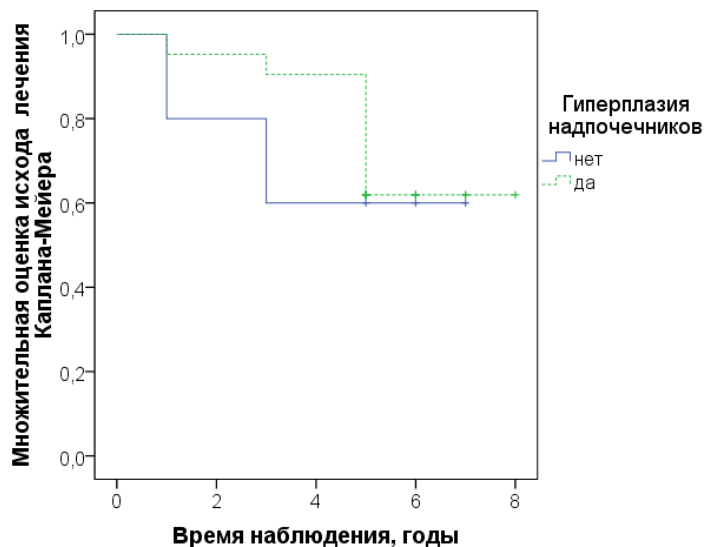


Рис. 59. Общая кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений в зависимости от наличия гиперплазии надпочечников.

Была определена статистически значимая зависимость клинического исхода операции в зависимости от наличия гормональной активности надпочечника и выполнения эмболизации надпочечниковой вены ($p < 0,005$).

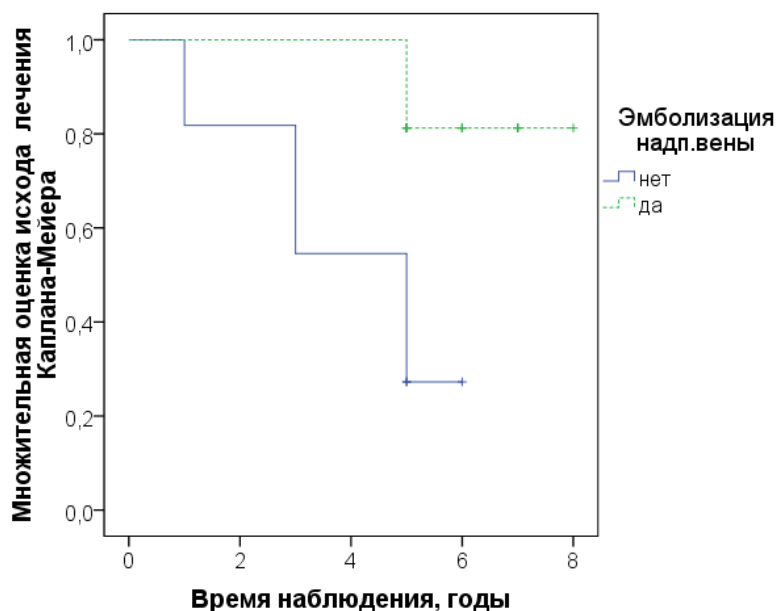


Рис.60. Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения в зависимости от выполнения эмболизации надпочечниковой вены.

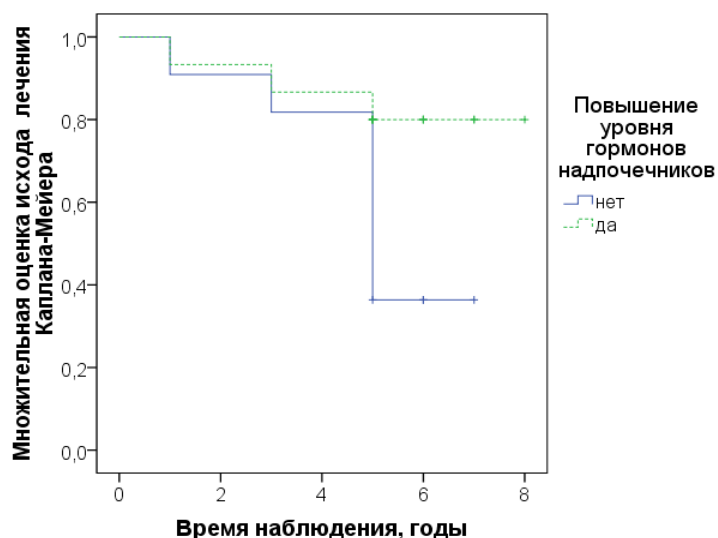


Рис.61. Общая кумулятивная выживаемость в зависимости от наличия повышенного уровня гормонов надпочечников

Не было определено статистически значимого влияния наличия сахарного диабета на клинический исход операции деструкции надпочечника ($p > 0,05$).

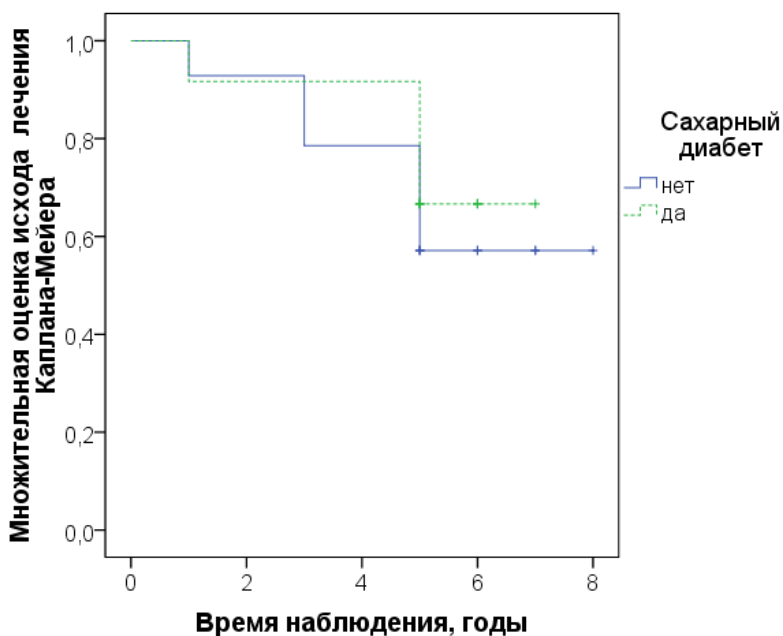


Рис.62 Общая кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений в зависимости от наличия сахарного диабета.

Табл.№40

Оценка риска неудачного лечения (неснижение АД)

по одномерным регрессиям Кокса

Фактор риска	Градации фактора риска	ОР(95% ДИ)	p
Степень АД до операции	3 по сравнению со 2	26,82 (0,03–24461,15)	0,344
Эмболизация надп.вены	да по сравнению с нет	0,17 (0,05–0,66)	0,010
Гиперплазия надпочечников	да по сравнению с нет	0,72 (0,15–3,43)	0,685
Повышение уровня гормонов надпочечников	да по сравнению с нет	0,20 (0,08–1,17)	0,043
Сахарный диабет	да по сравнению с нет	0,71 (0,20–2,52)	0,597
Возраст	повышение на 1 год	1,02 (0,93–1,13)	0,615

Единственный статистически значимый фактор — эмболизация надпочечниковой вены. Его следует трактовать как протективный фактор, поскольку ОР меньше единицы 0,17 (95% ДИ: 0,05–0,66). Соответственно, выполнение эмболизации снижает риски неудачи.

Дополнительно были определены коэффициенты корреляции Пирсона. Они представлены в таблице №41 .

Табл.№41

Степень корреляции между факторами риска и положительным исходом операции эндоваскулярной деструкции надпочечников

Фактор	HR	p
Возраст	-0,292	0,240
Эмболизация надпочечниковой вены	0,778	<0,0001
Длительность АД	-0,341	0,166
Гиперплазия надпочечников по данным КТ	0,243	0,332
Повышение уровня гормонов надпочечников	0,671	0,002
Сахарный диабет	<0,005	>1

Таким образом, была выявлена слабая обратная сила корреляционной зависимости положительного исхода от возраста больного и слабая прямая сила корреляционной зависимости от наличия гиперплазии надпочечников, умеренная обратная зависимость от длительности АГ, заметная прямая зависимость от наличия повышенного уровня гормонов надпочечников. Высокая прямая зависимость корреляционной связи положительного исхода была только от выполнения эмболизации надпочечниковой вены.

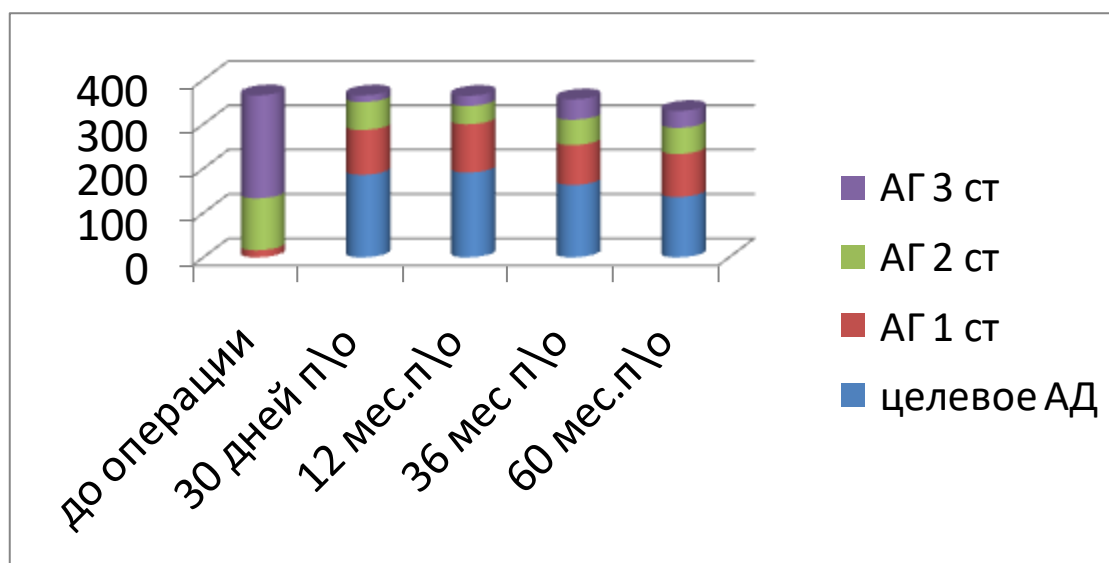
Наличие у больного сахарного диабета не влияло на исход операции эндоваскулярной деструкции надпочечника.

Проведённый анализ показал, что прогностически значимым фактором риска сохранения резистентности АГ (высокой степени АГ) после операции эндоваскулярной деструкции надпочечника является отсутствие эмболизации надпочечниковой вены во время вмешательства, а также выполнение данной операции у пациентов с неизменённым (не повышенным) уровнем гормонов надпочечников.

Общие результаты у больных I категории представлены на диаграмме №16 и на рисунке 63.

Диаграмма №16

Изменение степени АГ у больных I категории



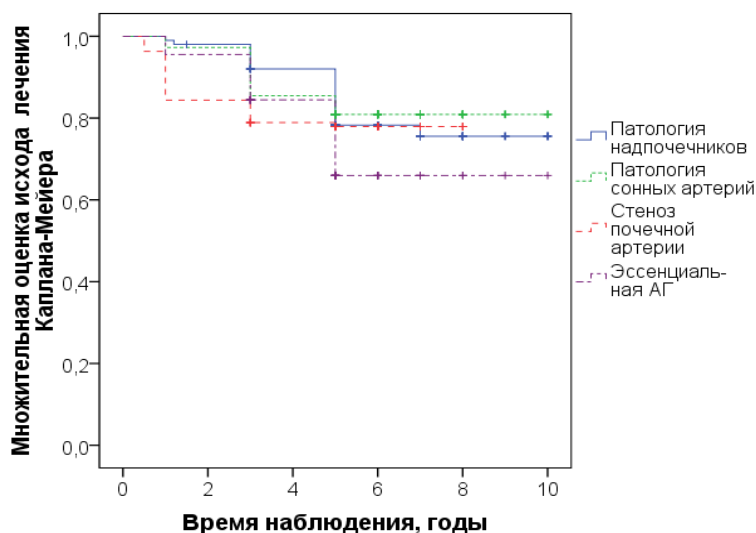


Рис.63. Общая кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений у больных I категории.

Частота кардиоваскулярных событий после операции у данной категории больных представлена на рис.64. При стенозах почечных артерий частота была статистически значимо выше ($p < 0,05$)

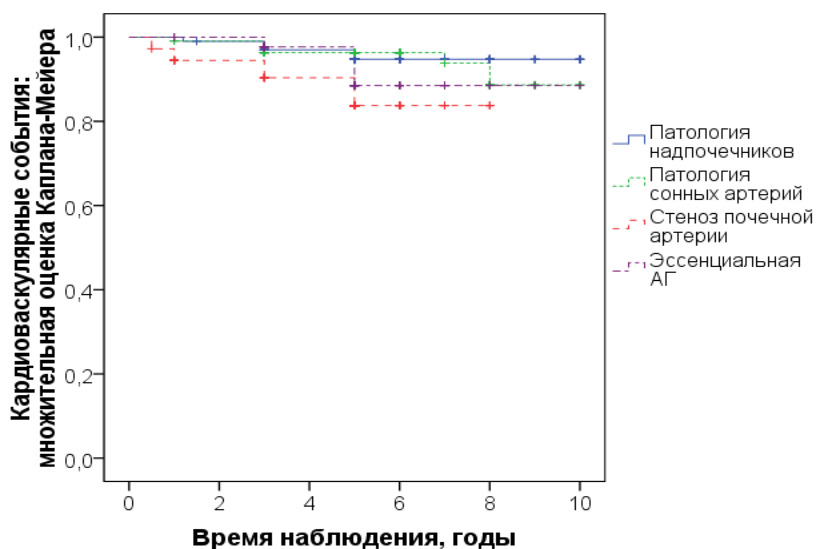


Рис.64 Множительная оценка Каплана-Мейера по частоте кардиоваскулярных событий (клинически-ассоциированных состояний) после оперативного лечения

Летальность у больных I категории представлена на рисунке 65. Разница была статистически незначимой.

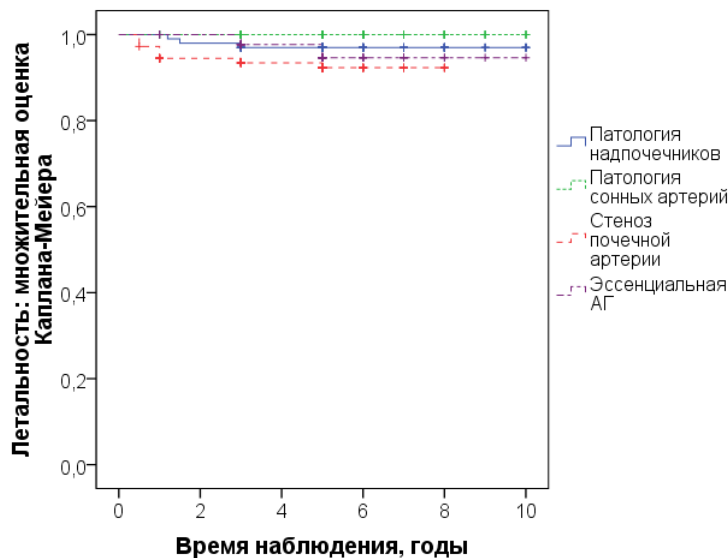


Рис.65. Летальность у больных I категории.

3.3 Результаты хирургического лечения у больных с этапным лечением при сочетанной патологии.

3.2.1. Определение клинической эффективности этапного хирургического лечения.

Этапное лечение было проведено 104 больным. Эти больные составили II и III категории больных. Во II категорию вошли 81 пациент, которым было выполнено 2 последовательных операции. Данную категорию составили 56 больных, у которых было диагностировано 2 патологии, каждая из которых участвовала в формировании резистентной артериальной гипертензии и требовала хирургического устранения и 25 больных, у которых выявляли три патологических состояния, но лишь 2 из них имели доказанный механизм участия в формировании АГ.

В III категорию вошло 23 больных, которые имели три патологии, каждая из которых требовала хирургического устранения. Им было последовательно выполнено 3 операции.

Распределение больных по виду и количеству выполненных операций представлено в таблице №43

Табл.№43

Распределение больных по виду и количеству выполненных операций

Вид патологии		Вид операции	Кол-во выполненных операций у 1-го больного	Число операций	Число больных
Сочетание 2-х патологий (N=56)	Надп +ПА	Адреналэктомия-стент ПА	2 О п е р а ц и и	22	17
		Стент ПА-Адреналэктомия		12	
	СА+надпоч.	Адреналэктомия-КЭАЭ		12	15
		КЭАЭ-адреналэктомия		18	
	СА +ПА	КЭАЭ-стент ПА		24	24
		Стент ПА-КЭАЭ		24	
Сочетание 3-х патологий (N=25)		КЭАЭ-стент ПА	26	13	
		КЭАЭ-Адреналэктомия	12	6	
		Адреналэктомия-стент ПА	12	6	
Сочетание 3-х патологий (N=23)		КЭАЭ-стент ПА-адреналэктомия	3 О п е р а ц и и	27	9
		КЭАЭ-адреналэктомия-стент ПА		12	4
		адреналэктомия-стент ПА-КЭАЭ		24	8
		Стент ПА-адреналэктомия-КЭАЭ		6	2
ИТОГО				231	104

Изменение степени АГ после операции у больных II категории представлено в таблице №44 и на диаграмме №17

Табл.№44

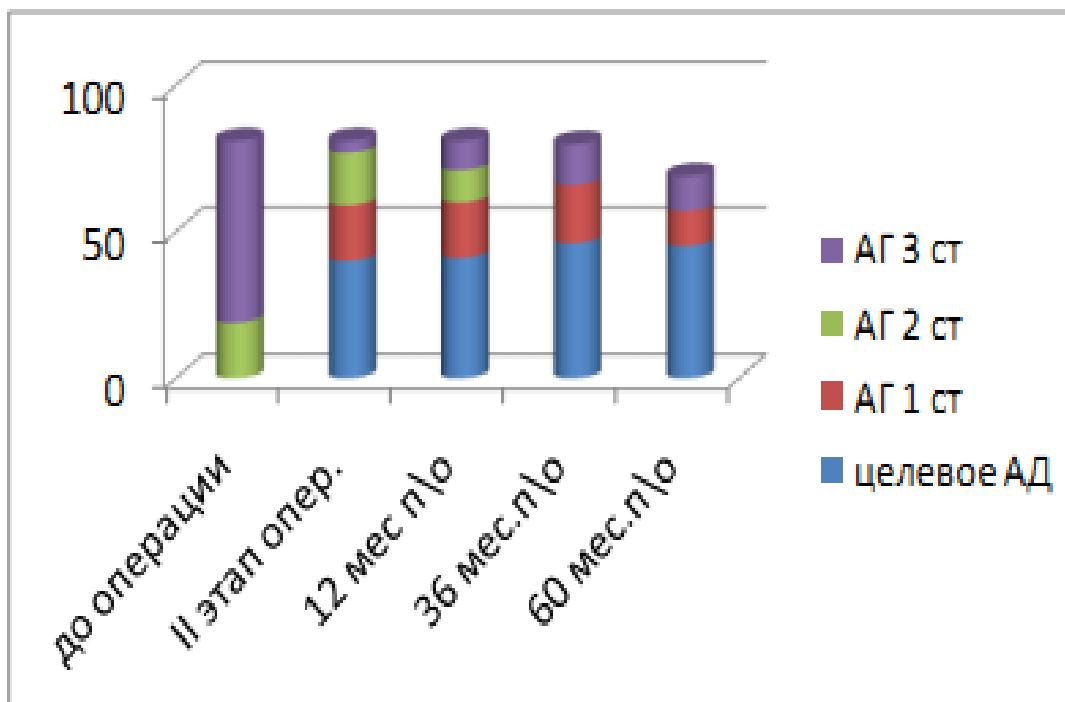
Изменение степени АГ после операции у больных II категории

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции-81	-	-	19 (24%)	62 (76%)	
После 1-го этапа	29 (36%)	27 (33%)	9 (11%)	16 (20%)	!!! 0
После 2-го этапа	40 (49%)	19 (24%)	18 (22%)	4 (5%)	
Р₁₋₂	$\chi^2 = 50,49$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 19,31$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 0,035$ ($p = 0,8$)	$\chi^2 = 83,07$ ($p < 0,001$)	
12 мес – (N=81)	41 (51%)	19 (23%)	11 (14%)	10 (12%)	ОНМК -2 (2%) 1 лет. исх. от прогресс. ишемии кон. (1%)
Р₂₋₃	$\chi^2 = 0,025$ ($p = 0,876$)	$p = 1$	$\chi^2 = 2,05$ ($p = 0,152$)	$\chi^2 = 1,95$ ($p = 0,163$)	
36 мес – 80	46 (57%)	20 (25%)	0 (0%)	14 (18%)	ССН2-ССН3 -1 (1%) ОНМК – 1 (1%)
Р₂₋₄	$\chi^2 = 1,06$ ($p = 0,302$)	$\chi^2 = 0,052$ ($p = 0,82$)	$\chi^2 = 17,84$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 5,193$ ($p = 0,023$)	
60 мес – 69 (86%)	45 (66%)	12 (17%)	0 (0%)	12 (17%)	3 (4%) острая сердечно-сосудистая недостаточность с лет.исходом
Р₁₋₅	$\chi^2 = 72,3$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 13,04$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 16,47$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 52,15$ ($p < 0,001$)	
Р₂₋₅	$\chi^2 = 3,8$ ($p = 0,05$)	$\chi^2 = 0,836$ ($p = 0,361$)	$\chi^2 = 15,38$ ($p < 0,001$)	$\chi^2 = 4,82$ ($p = 0,029$)	
КВС		1	1	5	7 (9%)
Лет.исход		1		3	4 (5 %)/3 (4%)

р₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), р₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, р₂₋₄ – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, р₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, р₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Диаграмма №17

Изменение АД до и после операции у больных II категории



Не было обнаружено статистически значимой разницы в результатах лечения 56 больных с исходно выявленными 2-мя патологиями и 25 больных с 3-мя патологиями, у которых лишь две требовали устранения ($p > 0,05$) (табл.45, табл.46).

Табл.№45

АГ у больных II категории с исходно выявленными 2-мя патологиями

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции– (N=56)	-	-	13 (24%)	43 (76%)
12 мес – (N=56)	29 (52%)	12 (21%)	8 (14%)	7 (13%)
36 мес – – (N=55)	31 (56%)	14 (25%)	0 (0%)	10 (19%)
60 мес – – (N=48)	32 (67%)	8 (17%)	0 (0%)	8 (17%)
КВС		1	1	3
Лет.исход		1		2

Табл.№46

АГ у больных II категории с 3-мя патологиями,
у которых лишь две требовали устранения

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции (N=25)	-	-	6 (24%)	19 (76%)
12 мес – (N=25)	12 (48%)	7 (28%)	3 (12%)	3 (12%)
36 мес – (N=25)	15 (60%)	6 (24%)	0 (0%)	4 (16%)
60 мес – (N=21)	13 (62%)	4 (19%)	0 (0%)	4 (19%), 1 (25%) из них с лет.исходом
КВС				2 (4%)
Лет.исход				1 (4%)

Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных II категории представлена на рис.66

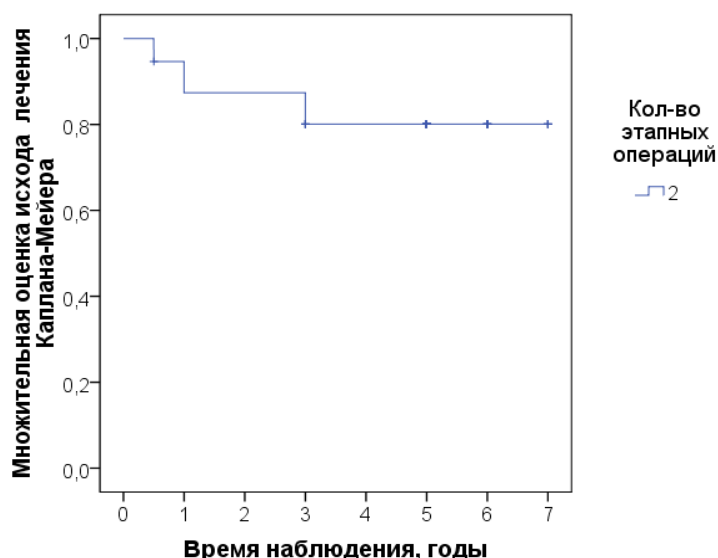


Рис.66. Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных II категории (2 последовательно выполненных операции).

При этом следует отметить, что у данных больных 79% имели различные проявления ИБС, в том числе у 11(14%) была ССН 3ФК, у 9 (11%) была безболевая ишемия миокарда, у 13(16%) были нарушения ритма в виде различных форм фибрилляции предсердий. 15(18%) больных на фоне существующей у них артериальной гипертензии перенесли инфаркт миокарда, 29 (35%) в анамнезе имели ОНМК.

В послеоперационном периоде у 7 больных (9%) было отмечено развитие \прогрессирование клинически-ассоциированных состояний (у 1 больного прогрессирование стабильной стенокардии напряжения из 2 в 3ФК через 3 года после операции, 3 больных перенесли ОНМК (2 в течение 1 года, 1 – через 3 года п\о), у 3 пациентов в течение 5 лет возникли эпизоды острой сердечно-сосудистой недостаточности, которые закончились летальным исходом). Общая летальность у данных больных составила 5%. Погибло 4 человека, 3 из них от прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (в период более 3-х лет после операции) и 1 пациент имел тяжёлый инсулинпотребный сахарный диабет и погиб от прогрессирования ишемии нижней конечности в результате отказа больного от оперативного лечения.

Кривые свободы от кардиоваскулярных событий у больных после этапного лечения представлены на рисунке 67.

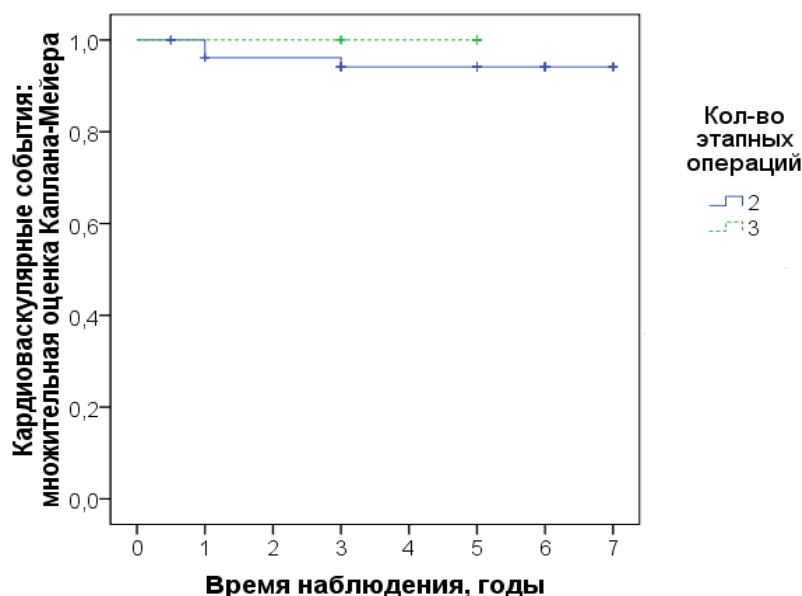


Рис.67 Множительная оценка Каплана-Мейера частоты кардиоваскулярных событий у больных после этапного лечения.

Распределение больных по степени АГ после операции у больных III категории представлено в таблице №47 и на диаграмме №18.

Табл.№47

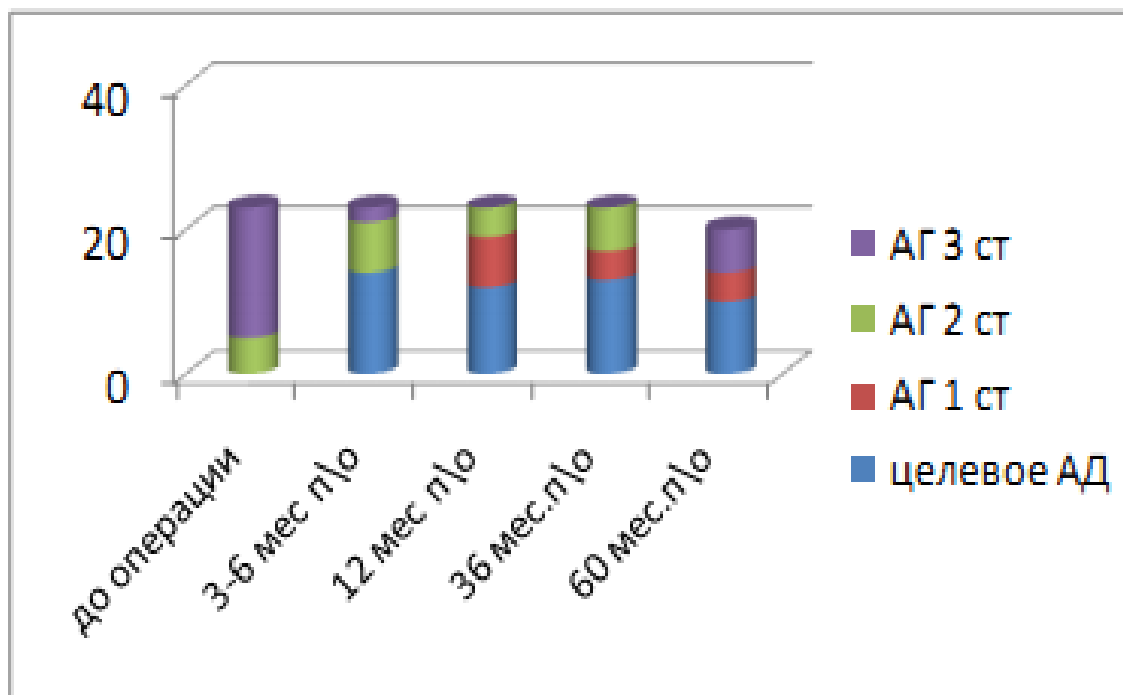
Изменение степени АГ после операции у больных III категории

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3	КВС
До операции-23	-	-	5 (22%)	18 (78%)	
До 30 дней п\о-23	12 (52%)	6 (26%)	5 (22%)	0 (0%)	!!! 0
P ₁₋₂	F=0,00001 (p<0,05)	F=0,02 (p<0,05)	F=1 (p>0,05)	F<0,000001 (p<0,05)	
3-6 мес п\о (N= 23)	14 (62%)	0 (0%)	7 (30%)	2 (8%)	
P ₁₋₃	F<0,000001 (p<0,05)	F=1 (p>0,05)	F=0,52 (p>0,05)	F<0,000001 (p<0,05)	
P ₂₋₃	F=0,77 (p>0,05)	F=0,02 (p<0,05)	F=0,52 (p>0,05)	F=0,24 (p>0,05)	
12 мес п\о – (N=23)	12 (54%)	7 (30%)	4 (16%)	0 (0%)	
P ₃₋₄	F=0,56 (p>0,05)	F=0,004 (p<0,05)	F=0,32 (p>0,05)	F=0,244 (p>0,05)	
36 мес.п\о – 23	13 (55%)	4 (18%)	6 (27%)	0 (0%)	
60 мес.п\о – 20 (87%)	10 (50%)	4 (20%)	0 (0%)	6 (30%)	1
P ₃₋₆	F=0,547 (p>0,05)	F=0,03 (p<0,05)	F=0,01 (p<0,05)	F=0,11 (p>0,05)	
P ₁₋₆	F=0,0001 (p<0,05)	F=0,03 (p<0,05)	F=0,05 (p>0,05)	F=0,002 (p<0,05)	
КВС					0
Лет.исход			1		

p₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), p₁₋₃ – до и после операции (период наблюдения 3-6 мес), p₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 3-6 мес, p₃₋₄ – результаты в период наблюдения 3-6 мес -12 мес, p₁₋₆ – результаты до операции и через 60 мес после операции, p₃₋₆ результаты в период наблюдения 12 мес-60 мес.после операции.

Диаграмма №18

Изменение АД до и после операции у больных III категории



Несмотря на то, что в данной категории больных также была выражена сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы и 62% больных имели ИБС (стабильная стенокардия напряжения 2 и 3 ФК), 4 (15%) больных перенесли инфаркт миокарда, а у 7 (31%) в анамнезе были ОНМК, за 5 лет наблюдения ни у одного больного не было зарегистрировано новых или повторных острых сердечно-сосудистых эпизодов или прогрессирования функционального класса стабильной стенокардии напряжения. Был 1 летальный исход, не связанный с сердечно-сосудистой патологией (1 больная погибла в результате онкологического заболевания). Отсутствие сосудистых эпизодов и летальности от сердечно-сосудистой патологии у больных с системным атеросклерозом определяет клиническую значимость выполненного этапного лечения.

Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных III категории представлена на рис.68.

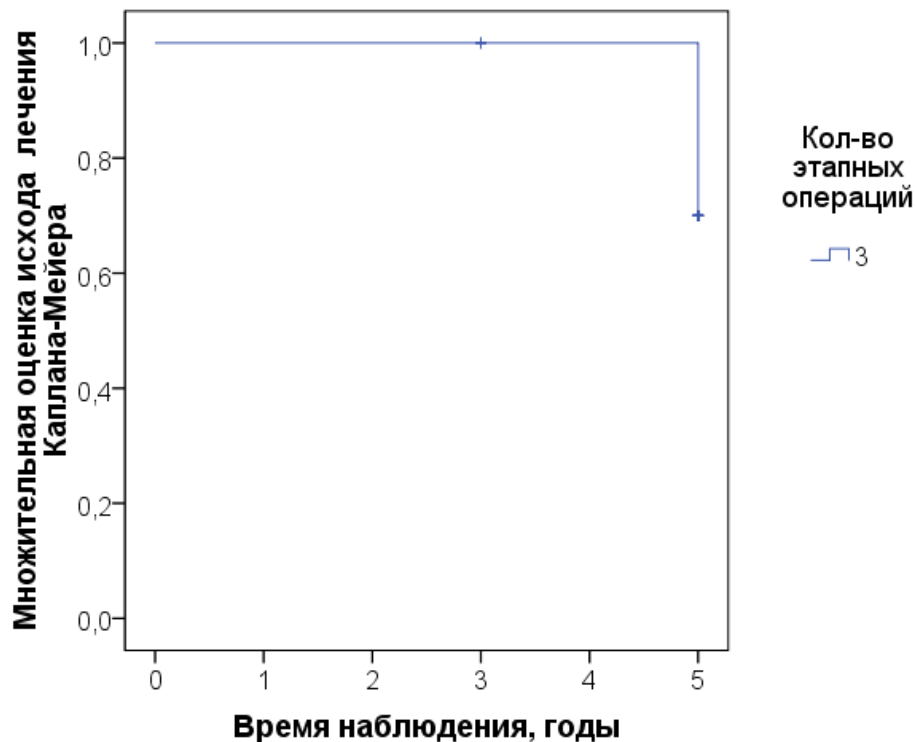


Рис.68. Общая кумулятивная выживаемость без клинического ухудшения у больных III категории (3 последовательно выполненных операции)

3.3.2. Определение безопасной последовательности операций при этапном хирургическом лечении.

В зависимости от последовательности операций, выполнявшихся при этапном хирургическом лечении больные II и III категории дополнительно были подразделены на подгруппы. Распределение больных и количество выполненных операций представлено в таблицах №48,49.

Табл.№48

Последовательность выполнения операции больным категории II

Подгруппы	Последовательность операций	К-во больных	К-во операций
Подгруппа А Патология надпочечников+стеноз почечных артерий	А ₁ Адреналэктомия-стент почечной артерии	23	34
	А ₂ Стент почечной артерии – адреналэктомия		12

Подгруппа В Патология надпочечников + стеноз сонных артерий	В ₁ Адреналэктомия- каротидная эндартерэк- томия	21	12
	В ₂ Каротидная эндартер- эктомия-адреналэктомия		30
Подгруппа С Стеноз сонных арте- рий+стеноз почечных ар- терий	С ₁ Каротидная эндартер- эктомия –стент почечной артерии	37	50
	С ₂ Стент почечной арте- рии – каротидная эндар- терэктомия		24
Итого		81	162

Табл.№49

Последовательность выполнения операций больным категории III

Подгруппы	Последовательность операций	К-во больных	К-во операций
Подгруппа А Реконструкция сонных артерий 1-ым этапом (1-ая операция выбора – КЭАЭ)	А ₁ КЭАЭ-стент почечной ар- терии -адреналэктомия	13	27
	А ₂ КЭАЭ - адреналэктомия – стент почечной артерии		12
Подгруппа В Стент почечной артерии 1-ым этапом (1-ая опера- ция выбора – стент ПА)	Стент почечной артерии – адреналэктомия - КЭАЭ	2	6
Подгруппа С Адреналэктомия 1-ым этапом (1-ая операция вы- бора – адреналэктомия)	Адреналэктомия – стент по- чечной артерии - КЭАЭ	8	24
Итого		23	69

Последовательность операций определяли в соответствии с разработанными алгоритмами. Всем больным с поражением каротидной бифуркации проводили гипотензивную пробу. При положительной гипотензивной пробе первым этапом безопасным было выполнение реконструкции сонных артерий. При отрицательной пробе и сочетании стеноза сонных артерий с какой-либо одной патологией (ИБП или гормонально-активная опухоль надпочечника) реконструкцию сонных артерий выполняли вторым этапом.

При наличии у пациента 3-х патологий в случае положительной гипотензивной пробы также первым этапом выполняли операцию реконструкцию сонных артерий. Для определения следующего этапа проводили оценку риска развития почечных осложнений с помощью разработанного калькулятора рисков оперативного лечения у больных с сосудистой патологией (свидетельство о гос.регистрации программ для ЭВМ №2016611554 от 04.02.2016.). В случае если класс риска составлял 3-4 (с вероятностью развития ОПН в послеоперационном периоде 3,6-28,8%) ,то следующим этапом целесообразнее и безопаснее было восстановление кровотока по почечным артериям с последующим выполнением адреналэктомии в период от 1 до 3 месяцев. Если же класс риска составлял 1-2 (с вероятностью развития ОПН 0,3-3,5%) то вторым этапом выполняли адреналэктомию, а в период от 2 недель до 1-3 месяцев проводили устранение стеноза почечных артерий.

При наличии у пациента 3-х патологий в случае отрицательной гипотензивной пробы и высоком классе риска почечной дисфункции последовательность этапов была следующая: восстановление почечного кровотока – адреналэктомия – реконструкция сонных артерий. В случае отрицательной гипотензивной пробы и низком классе риска почечной дисфункции – адреналэктомию – восстановление кровотока по почечным артериям – реконструкция сонных артерий.

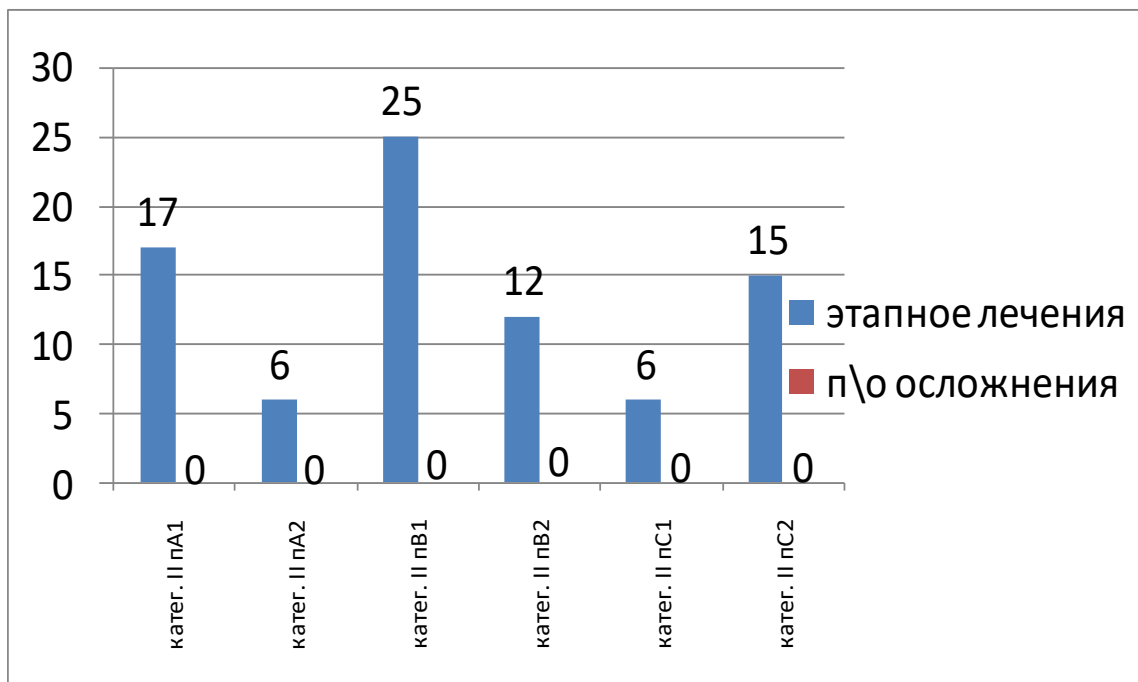
При наличии у пациента 3-х патологий и гормонально-неактивной опухоли в надпочечниках последовательность выполнения операция определяли как в случае сочетания ИБП и стеноза каротидной бифуркации и ориентировались на результаты гипотензивной пробы и класс риска развития почечной дисфункции.

При отсутствии поражения каротидной бифуркации последовательность выполнения операций определяли по результатам разработанного калькулятора операционных рисков.

Критериями безопасности выработанного алгоритма были показатели частоты развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после последовательных этапов хирургического лечения. Результаты в подгруппах больных II категории представлены на диаграмме №19

Диаграмма №19

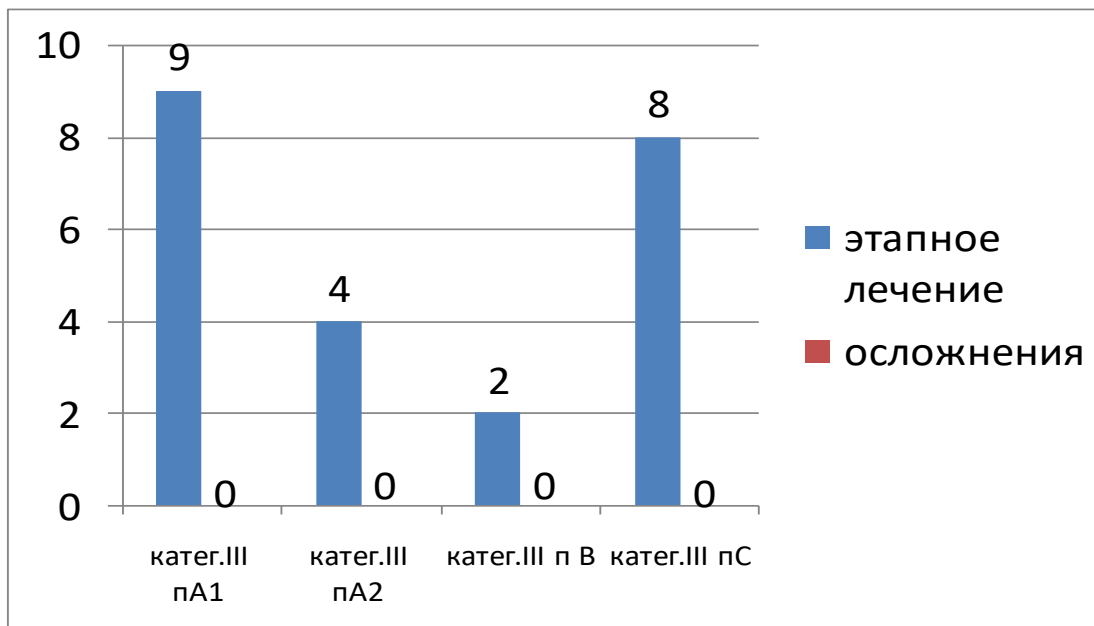
Результаты у больных II категории



Результаты у больных III категории представлены на диаграмме №20.

Диаграмма №20

Результаты у больных категории III



В раннем периоде после каждого из этапов не было зарегистрировано ни одного осложнения в виде ОНМК или декомпенсации ХБП с прогрессированием азотемии у больных II-ой и III категории.

3.4. Результаты общей разработанной стратегии лечения больных с резистентной АГ.

3.4.1. Эффективность диагностического этапа.

Основным направлением диагностического этапа в лечении больных с резистентной артериальной гипертензией было выявление наиболее частых причин симптоматических артериальных гипертензий, которые, прежде всего, требуют хирургического лечения. При этом обнаружение одной из явных причин резистентности артериальной гипертензии не приводило к прекращению поиска других возможных причин гипертонических состояний. Так, в результате обследования 552 больных с резистентной АГ изолированная патология в виде опухоли надпочечника, стенозов почечных артерий и стенозов каротидной бифуркации была у 251 больного (45,5%), а у 173 (31,3%) было обнаружено сочетание нескольких причин гипертонических состояний, каждая из которых могла потребовать хирургического лечения. У 128 больных (23,2%) не было выявлено “хирургических” причин резистентности АГ, при этом у 45 артериальная гипертензия была расценена как эссенциальная, так как не было обнаружено каких либо структурных изменений (морфологических причин), приводящих к симптоматическим артериальным гипертензиям. Таким образом, на первом этапе диагностического обследования вопрос о необходимости хирургической коррекции решался у 424 больных (76,8%). При этом 278 (65,8%) больных имели структурные изменения в надпочечниках, а 108 больных (25,5%) имели сочетание патологии надпочечников и почечных артерий.

Поэтому следующим шагом диагностического поиска было определение причинно-следственных связей между возникновением резистентной артериальной гипертензии и выявленными морфологическими изменениями.

Так, основным фактором, подтверждающим значимость выявленных очаговых изменений в надпочечниках, являлось достоверное повышение гормонов, характерных для гормонально-активных опухолей надпочечников. Для определения значимости данного показателя был проведён сравнительный анализ результатов оперативного лечения 168 больных, прооперированных по поводу доказанной гормональной активности опухолей надпочечников, и 81 больного (группа сравнения), которые были оперированы на надпочечниках только по факту сочетания АГ и выявленной опухоли в надпочечниках, а гормональный статус был исследован не полностью (без подтверждающих функциональных тестов). Больные были сопоставимы по основным признакам (табл.№50).

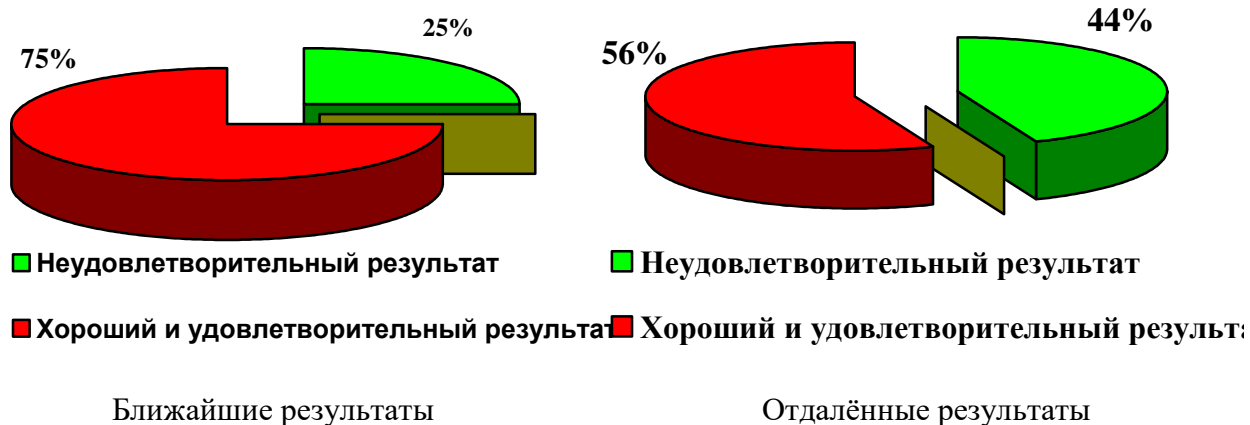
Табл.№50
Сравнительная характеристика больных

	Группа сравнения (период 1997- 2007) (N=81)	Основная группа (период 2007-2017) (N=168)	p
Мужчины	18 (22%)	44 (26%)	0,945
Женщины	63 (78%)	124 (74%)	0,945
Средний возраст	60,8±2,04	57,9±1,96	0,689
ИБС ,в т.ч. инфаркт миокарда	10(12,3%)	17 (10,3%)	0,430
Длительность АГ	8,6±3,2	7,3±2,6	0,320
Больные с сочетанием аденомы надпочечника с мелкоузловой гипер- плазией	17 (20,4%)	30 (17,7%)	0,442
Больные с изолирован- ной аденомой надпо- чечников	54 (67,8%)	124 (74,2%)	0,236
Размеры образования менее 2 см	42 (52%)	77 (46%)	0,654
Размеры образования более 2 см	39 (48%)	91 (54%)	0,736

Результаты в ближайшем и отдалённом периодах после операции ад-реналэктомия представлены на диаграммах №21 и №22.

Диаграмма №21

Адреналэктомия при недоказанной гормональной активности



Ближайшие результаты

Отдалённые результаты

Диаграмма №22

Адреналэктомия при доказанной гормональной активности



Ближайшие результаты
(30 дней)

Отдалённые результаты
(до 7 лет)

Разница в числе неудовлетворительных результатов статистически значима как в ближайшем периоде ($p < 0,05$), так и в отдалённом периоде ($p < 0,001$).

Зависимость среднего уровня достигнутого артериального давления от доказанной гормональной активности узловых образований в надпочечниках представлена на графике (рис.69)

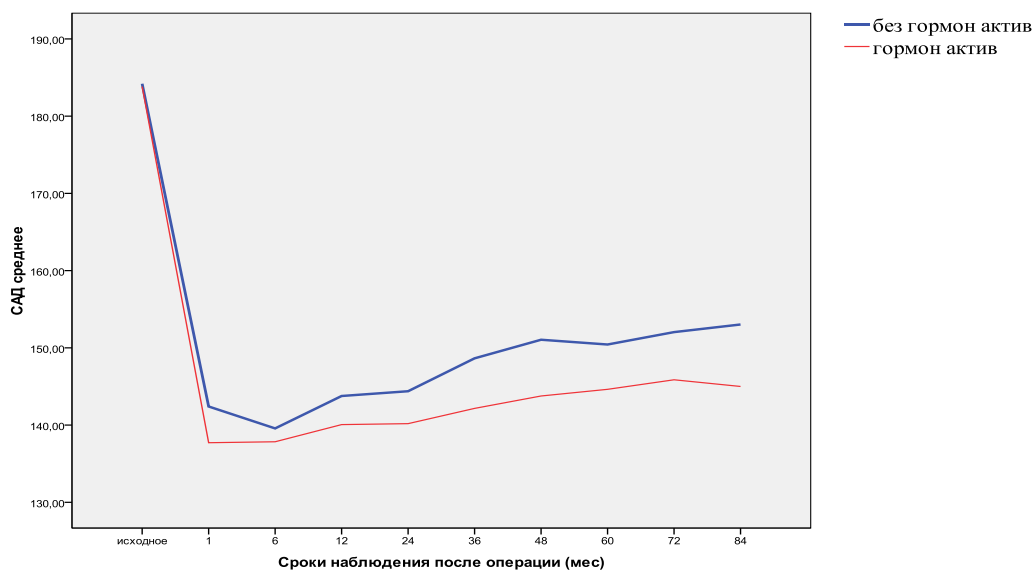


Рис.69. Средний уровень артериального давления после операции у больных с доказанной гормональной активностью узловых образований и без гормональной активности

При расчёте коэффициентов корреляции были получены следующие данные (табл.№51)

Табл.№51

Мультивариантный регрессионный анализ факторов сохранения резистентности АД после адреналэктомии

Фактор риска	HR	p
Пол	0,095	0,470
Возраст	0,038	0,771
Размер опухоли надпочечника	0,024	0,856
Длительность АГ	0,695	0,0001
Доказанная гормональная активность образования в надпочечнике	-0,895	<0,0001

Статистически значимые различия зависели только от таких факторов, как длительность АГ и доказанная гормональная активность образования в надпочечниках. Статистически значимой разницы результатов операции от

размеров образований в надпочечниках, возраста и пола больных отмечено не было.

3.4.2. Эффективность лечебного этапа.

Лечебная стратегия подразумевала решение вопроса о необходимом количестве операций, которые следует выполнить больному с резистентной АГ для достижения клинического эффекта. Прежде всего, это касалось больных, которые имели сочетание 2-х и более патологий, каждая из которых могла потребовать хирургического лечения. Таких больных было 173. На данном этапе для определения объёма оперативного вмешательства (количества необходимых для устранения резистентной АГ операций) решали вопрос о значимости каждой патологии в формировании резистентной АГ. Для этого детально оценивали наличие и выраженность признаков (критериев), подтверждающих клиническую значимость каждой из патологий. Из 173 пациентов с сочетанной патологией наиболее часто встречалось сочетание патологии надпочечников и почечных артерий – 108 больных (62%). Именно у этих пациентов приходилось решать вопрос одну или две операции необходимо выполнять для устранения резистентной артериальной гипертензии и на какие факторы целесообразнее ориентироваться для принятия решения и выборе клинически оправданной операции.

Операции на надпочечниках были показаны только при доказанной повышенной гормональной активности опухолевых изменений (clin.пример №.7).

Клин.пример №7

Больная Т., 46 лет, ИБ №2263\122 находилась на лечении в клинике факультетской хирургии с 03.02.2014 по 20.02.2014 г. Поступала с жалобами на повышение АД до 195 и 100 мм рт ст, сопровождающиеся мышечной слабостью. Длительность существования АГ – 4 года. Проводимая 3-х компонентная гипотензивная терапия – без эффекта.

При обследовании: КТ надпочечников (28.10.13): В проекции латеральной ножки левого надпочечника определяется объемное образование 19x19 мм пониженной

плотности (-22-25 Ну), не накапливающее контрастное вещество. **Проба по Зимницкому (03-04.02.14):** удельный вес мочи 1002-1004-1003-1000-1002-1008-1000, 1005, дневной диурез – 1120 мл, ночной диурез – 1250 мл (общий диурез 2370 мл). **Гормональный фон:** Альдостерон – **1210,32** (40-310), ренин – 17,0 (4,4-46,1), АРС – **85,4** (0-30), метанефрины в моче (общие) – 266,81 (10-345), норметанефрины в моче (общие) – 380,76 (30-440), ТТГ – 2,86 (0,27-4,2), свободный Т4 – 16,58 (12-22).

Учитывая наличие у больной клинико-лабораторных признаков альдостеромы, больной показано оперативное лечение – удаление надпочечника с опухолью. 05.02.14г. в плановом порядке выполнена операция – лапароскопическая адреналэктомия слева, дренирование брюшной полости.

Макроскопически - надпочечник размерами 4*5*1,5см. в толще образование 19 мм ярко жёлтой окраски (рис.70).



Рис.70 Больная Т., 46 лет, ИБ №2263\122.Удалённый левый надпочечник. В левой ножке – аденома 2х2 см.

Гистология: Смешанноклеточная аденома (светло- и темноклеточная). Данных за атипию не получено.

В послеоперационном периоде АД 140 и 90 мм рт. ст. на фоне прежних доз гипотензивных препаратов (индапамид 2,5 мг утром, физиотенз 0,4 мг 1 раз в день, карведилол 25 мг 2 раза в день). Проводилась комплексная консервативная терапия (инфузионная терапия, антибиотикопрофилактика, витамины, заместительная гормональная терапия с постепенной ее отменой).

Дренаж из брюшной полости удален. Швы сняты, заживление раны первичным натяжением. Выписана в стабильном состоянии с улучшением. При осмотре через 3 года – на монокомпонентной терапии (физиотенз 0,2 мг 1 раз в день) АД 130 и 80 мм рт ст.

В случае отсутствия гормональной активности надпочечников роль структурных изменений в надпочечниках в формировании резистентной АГ считалась недоказанной и выполнение операции на надпочечниках было нецелесообразно.

Была определена высокая обратная сила корреляционной связи доказанной гормональной активности образования в надпочечниках в сохранении резистентности АД после адреналэктомии (высокая прямая сила положительного исхода после адреналэктомии) (HR -0,895 при $p < 0,0001$).

Клиническая значимость патологии почечных артерий в формировании резистентной АГ подтверждалась наличием совокупности факторов, подтверждающих формирование ишемической болезни почек (ИБП) в результате снижения перфузии почечного кровотока и изменений в функционировании ренин-ангиотензиновой системы. Для оценки значимости каждого из факторов был произведён расчёт диагностических критериев (Дк) для определения вероятности положительного результата после стентирования почечных артерий и показаний к операции. Полученные данные сведены в таблицу (табл.№52).

Табл.№52

Диагностические критерии для определения вероятности положительного результата после стентирования почечных артерий

<p>1. <u>Гормонально-активная опухоль надпочечника:</u> (-) 20 баллов</p>	<p>б. <u>Снижение функции паренхимы по данным сцинтиграфии (уменьшение объёма функционирующих нефронов на 15% и более):</u> (+)12 баллов</p>
---	--

2. <u>Повышение уровня ренина, нормальный уровень альдостерона: (+)14 баллов</u>	7. <u>Появление (прогрессирование) азотемии на фоне приёма иАПФ: (+) 16 баллов</u>
3. <u>Повышение уровня ренина, повышение уровня альдостерона: (-) 2 балла</u>	8. <u>Микроальбуминурия: (-) 1 балл</u>
4. <u>Снижение СКФ менее 80 мл\мин\1,73 м² :(+) 9 баллов</u>	9. <u>Уменьшение размеров почки на 1 см и более (но сохранение размера более 6 см): (+) 2 балла</u>
5. <u>Положительная проба с каптоприлом при сцинтиграфии почек: (+)25 баллов</u>	10. <u>Асимметрия (разница) индексов резистивности (RI) в дугообразных ветвях почечных артерий по данным ЦДК более 20%: (+)1 балл</u>

При сумме диагностических критериев (в баллах):

а) 23 и более баллов – вероятность хорошего результата (достижения целевого АД и АГ 1 ст) составила 85%, при этом вероятность неудовлетворительного результата- 0%.

б) от 11 до 22 баллов - вероятность хорошего результата составила 60,2%, а неудовлетворительного – 25%

в) менее 10 баллов – вероятность хорошего результата составила 35,8%, а неудовлетворительного – 30%.

Предлагаемый способ прогнозирования позволяет с большей точностью выделить больных, у которых стентирование почечных артерий позволит добиться хороших клинических результатов. Среди 192 больных, которым было выполнено стентирование почечных артерий сумма баллов более 23 была у 86 (45%), от 11 до 22 была у 67 (35%) пациентов, менее 10 баллов - у 39 (20%). Число положительных результатов после стентирования почечных

артерий составило более 80% как в ближайшем, так и отдалённом периодах (клин.пример №8).

Клин.пример №8

Больная З., 50 лет, ИБ № 18730/1301 находилась на лечении в клинике факультетской хирургии с 02.11.2009 по 17.11.2009 г. с **диагнозом:** Атеросклероз. Стеноз левой почечной артерии. Аденома левого надпочечника. Симптоматическая артериальная гипертензия. ИБС. ССН III ф.кл. ПИМ с Q (2005г). НПА. Последствия ОНМК (1992г).

Поступала с жалобами на повышение САД до 200 мм от ст, резистентность к 3-х компонентной гипотензивной терапии. В течение 6 лет наблюдается по поводу нефросклероза. При очередном дообследовании на КТ аденома левого надпочечника до 1,5 см. При исследовании гормонов крови: альдостерон – 58 пг/мл (35-350), ренин – 15,7 (4,4-46,1), метанефрины мочи -105,4 (10-345) , норметанефрины - 182,1 (30-440).

При УЗИ почек: правая – 119x63мм, паренхима до 19 мм; левая – 86x50 мм, паренхима до 10 мм. Ангиофлюорография (17.06.09) – кровенаполнение левой почки умеренно снижено. Динамическая нефрофлюорография – фильтрационная и выделительная функции правой почки в пределах нормы; выраженное снижение объема функционирующей паренхимы левой почки, нарушение выделительной функции левой почки. Проба по Зимницкому - удельный вес мочи 1008-1030, дневной диурез – 690 мл, ночной диурез – 810 мл. СКФ – 76 мл/час (по формуле MDRD). УЗДГ дугообразных артерий почек (06.11.09): справа Ri 0,68, слева Ri 0,63. **По данным трансфеморальной аортографии (03.11.09):** стеноз 77% в I сегменте левой почечной артерии. **Сцинтиграфия почек с каптоприлом (09.11.09):** значительно уменьшен объем функционирующей паренхимы левой почки (до 17% от функционирующего объёма), сцинтиграфических признаков нарушения кровоснабжения правой почки не выявлено (рис.12).

Учитывая отсутствие признаков гормональной активности опухоли надпочечника, наличие стеноза устья левой почечной артерии 77%, явления ишемической нефропатии больной показано оперативное лечение – реваскуляризация левой почки. Сумма баллов -24.

10.11.09 выполнено стентирование левой почечной артерии (рис.71).

Послеоперационный период протекал без осложнений. С 1х суток пациентка получала дезагрегантную терапию (Зилт, Тромбо-АСС), статины. АД на

фоне гипотензивной терапии (моночинкве 1 т. 1 раз в день, индапамид 2,5 мг утром, эгилок 25 мг 2 раза в день) 130-150 мм рт.ст. **Биохимический анализ крови (16.11.2009):** мочевина – 4,5 ммоль/л, креатинин – 62 мкмоль/л. СКФ 98 мл\мин\1,73 м²

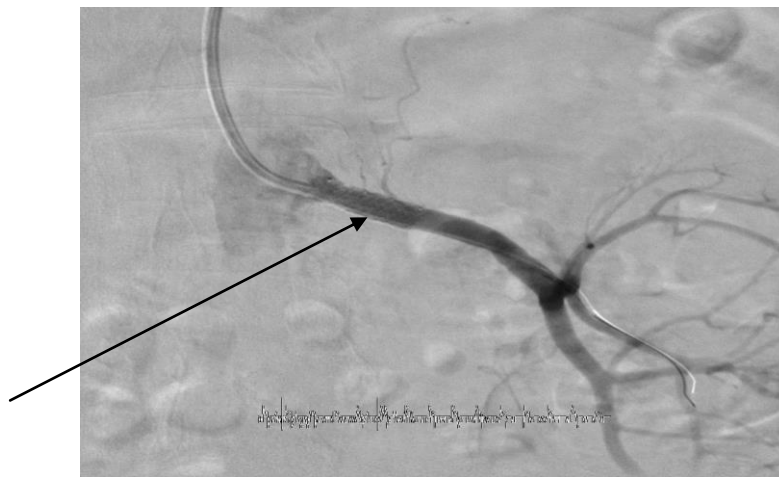


Рис. 71. Больная З., 50 лет, ИБ № 18730/1301. Трансфеморальная аортография. Выполнено стентирование левой почечной артерии (указано стрелкой).

Выписана под наблюдение эндокринологом, нефрологом, терапевтом по месту жительства. При осмотре через 3 года – АГ 1 степени на фоне 2-х компонентной гипотензивной терапии.

Кривые выживаемости без ухудшений у больных после стентирования почечных артерий представлены на рисунке (рис.72). Клиническая эффективность операции составила 84%.

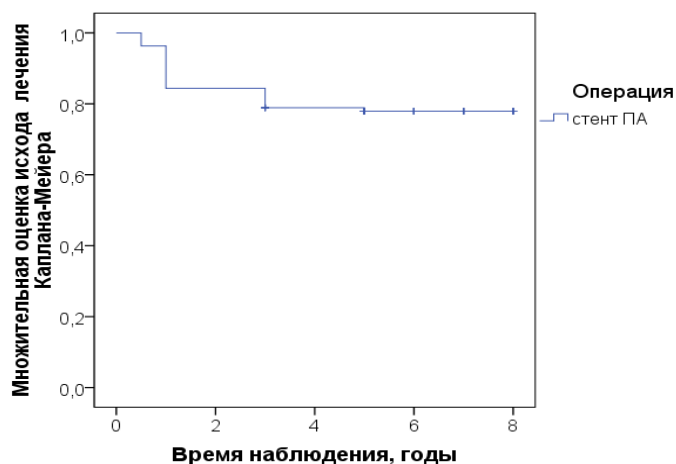


Рис.72. Куммулятивная выживаемость без ухудшения у больных после стентирования почечных артерий.

Результаты хирургического лечения у всех 469 больных с резистентной артериальной гипертензией представлены в таблице №53 и на диаграмме №23.

Табл.№53

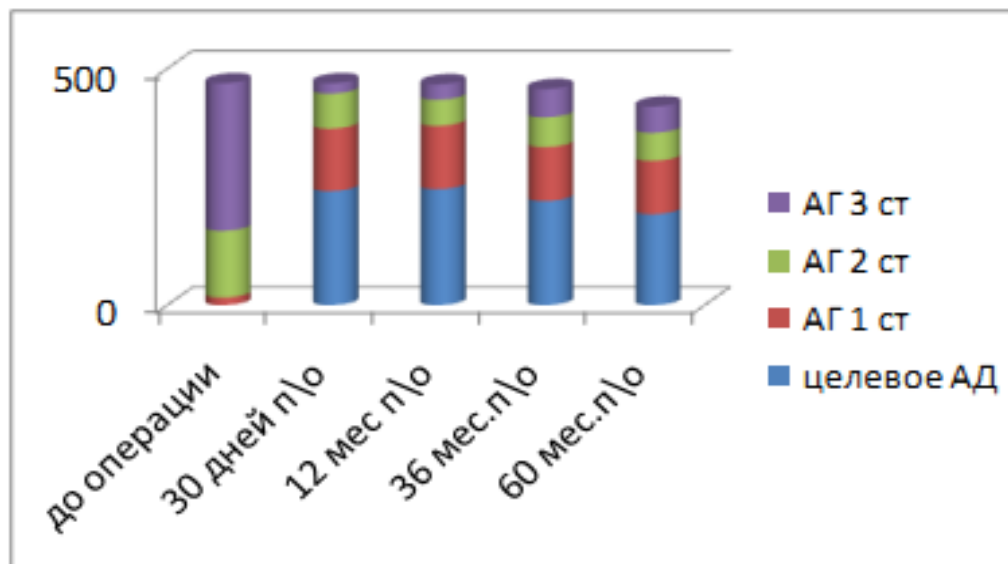
ИТОГОВЫЕ ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У ВСЕХ БОЛЬНЫХ (N=469)

	Цел.АД	АГ1	АГ2	АГ3
До операции-469	-	16 (3,4%)	141 (30,1%)	312 (66,5%)
До 30 дней п\о- 469	241 (51,4%)	132 (28,1%)	74 (15,8%)	22 (4,7%)
Р₁₋₂	$\chi^2 = 321,6$ (p<0,001)	$\chi^2 = 107,95$ (p<0,001)	$\chi^2 = 27,08$ (p<0,001)	$\chi^2 = 391,035$ (p<0,001)
12 месяцев п\о (с учетом коррекции) N=467	245 (52,5%)	134 (28,7%)	55 (11,8%)	33 (7 %)
Р₂₋₃	$\chi^2 = 0,109$ (p=0,742)	$\chi^2 = 0,035$ (p=0,853)	$\chi^2 = 3,152$ (p=0,076)	$\chi^2 = 2,38$ (p=0,123)
36 месяцев п\о (с учётом коррекции) (N= 457)	220 (48,2%)	114 (24,9%)	63 (13,8%)	60 (13,1%)
Р₃₋₄	$\chi^2 = 1,73$ (p=0,189)	$\chi^2 = 1,653$ (p=0,119)	$\chi^2 = 0,669$ (p=0,414)	$\chi^2 = 9,379$ (p=0,003)
60 месяцев п\о (с учётом коррекции) (N=420)	192 (45,8%)	113 (26,9%)	59 (14%)	56 (13,3%)
Р₄₋₅	$\chi^2 = 0,517$ (p=0,473)	$\chi^2 = 0,438$ (p=0,509)	$\chi^2 = 0,019$ (p=0,891)	$\chi^2 = 0,008$ (p=0,929)
Р₁₋₅	$\chi^2 = 270,7$ (p<0,001)	$\chi^2 = 98,584$ (p<0,001)	$\chi^2 = 32,59$ (p<0,001)	$\chi^2 = 258,4$ (p<0,001)
Р₂₋₅	$\chi^2 = 2,85$ (p=0,092)	$\chi^2 = 0,171$ (p=0,680)	$\chi^2 = 0,522$ (p=0,471)	$\chi^2 = 20,677$ (p<0,001)

р₁₋₂ – до и после операции (период наблюдения 30 дней), р₂₋₃ – результаты в период наблюдения 30 дней – 12 мес, р₂₋₄ – результаты в период наблюдения 30 дней-36 мес, р₁₋₅ – результаты до операции и через 60 мес после операции, р₂₋₅ результаты в период наблюдения 30 дней-60 мес.после операции.

Диаграмма №23

Изменение АД после операции у больных с резистентной АГ после хирургического лечения (N=469)



Суммарные кривые выживаемости без ухудшений у всех 469 больных с резистентной АГ, которым было проведено хирургическое лечение представлены на рисунке (рис.73.)

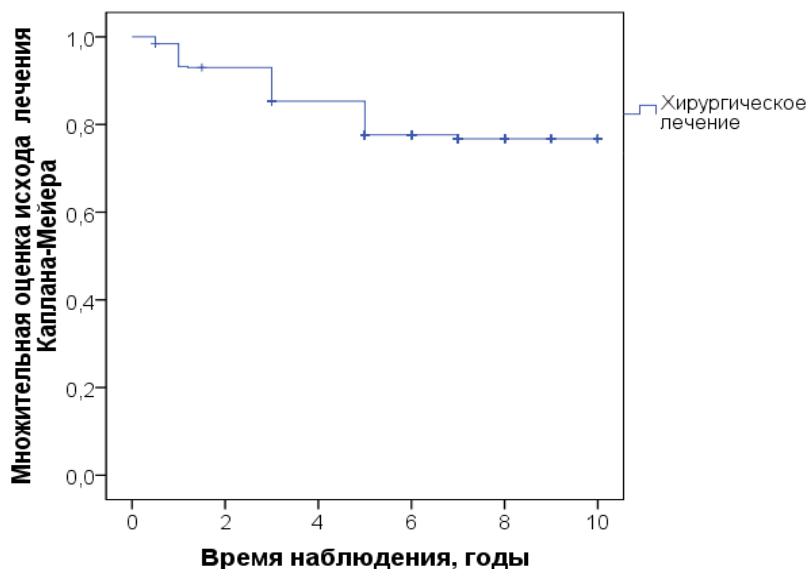


Рис.73. Куммулятивная выживаемость без клинических ухудшений у больных с резистентной АГ после хирургического лечения.

При анализе клинической эффективности предлагаемого дифференцированного подхода было проведено сравнение полученных результатов в основной группе с результатами лечения больных, у которых в период с 1997 по 2007 гг при решении вопроса об операции использовали недифференцированный подход (группа контроля) и при выявлении АГ в сочетании с морфологическими изменениями в надпочечниках выполняли только адреналэктомии. Таких пациентов было 81.

Результаты представлены в таблице (табл.№54)

Табл.№54

Результаты	Дифференцированный подход (N=469)			Недифференцированный подход (N=81)
	Изолированная патология (N=251)	Сочетанная патология (N=173)	Эссенциальная АГ (N=45)	
Отрицат.результат (сохр.резист.АГ)	33 (13,3%)	18 (10,5%)	8 (17,3%)	36 (44%)
	59 (12,7%)			
Положит.результат (снижение АД)	218 (86,7%)	155 (89,5%)	37 (82,7%)	45 (56%)
	410 (87,3%)			

Для объективизации оценки отдалённых результатов производили расчёт показателей, предусмотренных доказательной медициной (Котельников Г.П., Шпигель А.С, 2006). Данные показатели представлены в таблице (табл.№55.)

Табл.№55

Показатели	Результат
ЧИЛ (%)	11,6 (8,8-15,1)
ЧИК (%)	44,4 (34,1-55,3)
ПОП (%)	56,1 (49,3-67,2)
СОР (%)	73,9 (62,4-81,9)
САР (%)	32,9 (21,9-44)
ЧБНЛ	3 (3-5)
ОР	0,26 (0,18-0,38)
Хи-квадрат (с поправкой Йетса)	48,82
p	<0,001

Разница в результатах была статистически значима ($\chi^2 = 48,82$, $p < 0,001$).

IV ГЛАВА. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Положения, выносимые на защиту.

1. Полнота диагностики и возможности прогнозирования гипотензивного эффекта операций у больных с резистентной симптоматической АГ.
2. Стратегия хирургического лечения больных с резистентной АГ при обнаружении у них нескольких причин развития гипертонических состояний
3. Эффективность операций при эссенциальной резистентной АГ.
4. Обоснование общей стратегии лечения больных с резистентной АГ.

4.1 Полнота диагностики и возможности прогнозирования гипотензивного эффекта операций у больных с резистентной симптоматической АГ.

Лечение больных с резистентной АГ представляет собой сложную и до конца нерешенную медицинскую проблему. В настоящее время существует два диаметрально противоположных подхода к диагностике больных с АГ. Один предполагает достаточно громоздкий перечень обследований, который необходимо выполнить больному при выявлении у него АГ [41,56,85,113]. Другой менее затратен и его основная цель - ранний скрининг на выявление вторичных форм АГ [193]. Однако, ни в одних из рекомендаций не отражено, что же делать, если мы обнаружили “явную” причину АГ – следует ли на этом остановиться или необходимо проводить дальнейший поиск всех наиболее частых причин симптоматической АГ? В рекомендациях Американской Ассоциации кардиологов (АСС) 2017 года чётко прописано, что в подобной ситуации следует направить больного в специализированный центр АГ как в случае обнаружения вторичных причин АГ, так и при сохранении неуправляемой АГ после 6 месяцев адекватного медикаментозного лечения.

В выполненном исследовании был отработан принцип полного обследования больного как для исключения\подтверждения резистентного течения АГ, так и для обнаружения наиболее вероятных причин симптоматического происхождения артериальной гипертензии, требующих хирургической коррекции. При таком подходе в специализированном отделении стационара у 552 больных был подтверждён её резистентный характер. Из них 128 больных не имели, так называемых “хирургических” причин резистентности АГ. Это составило 23,2% от больных с резистентной АГ. Таким образом, уже после диагностического этапа у 424 (76,8%) пациентов с резистентной АГ решался вопрос о необходимости оперативного лечения. При этом, изолированная патология в виде опухоли надпочечника, стенозов почечных артерий и стенозов каротидной бифуркации была у 251 больного (45,5%), а у 173 (31,3%) было обнаружено сочетание нескольких возможных причин гипертонических состояний, каждая из которых могла предполагать именно хирургическое лечение. На основании этих данных было сформулировано положение о необходимости полного обследования каждого больного с резистентной АГ на наличие таких наиболее частых “хирургических” причин резистентной АГ, как опухоли надпочечников, стенозы почечных артерий и стенозы каротидной бифуркации. Схожие данные были представлены и Messerli FH. [177].

Выполненное исследование проводилось в специализированной клинике. Одним из важнейших вопросов, который необходимо решать на диагностическом этапе – существуют ли причинно-следственные связи между возникновением резистентной артериальной гипертензии и выявленными морфологическими изменениями.

Так, и в работах Калинина А.П. (2007) Ветшева П.С (2006), и в работах Алимухамедовой Г.А. (2014) была отмечена высокая частота обнаружения структурных изменений в надпочечниках у пациентов с артериальной гипертензией (от 45% до 76,5%) [36,19,2]. При этом лишь у 18,4-49,3% из них была

доказана связь развития АГ с их надпочечниковым происхождением. По существующим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016) операция на надпочечниках у больного с артериальной гипертензией показана только при его доказанной гормональной активности. В проведённом исследовании было полностью подтверждено данное положение. Так, структурные изменения в надпочечниках были выявлены у 365 (66,1%) из обследованных больных с резистентной АГ, при этом, операции на надпочечниках при гормонально-активных опухолях были выполнены 168 (46%) из них. Была получена высокая обратная сила корреляционной связи доказанной гормональной активности образования в надпочечниках в сохранении резистентности АД после адреналэктомии (HR -0,895 при $p < 0,0001$).

При этом, многие (как отечественные, так и зарубежные) исследователи в своих работах указывают, что даже после выполнения адреналэктомии при гормонально-активных образованиях в надпочечниках число больных с нормализацией АД колебалось от 46 до 76%. Единого мнения о причинах развития неудовлетворительных результатов сегодня ещё нет. Так, Fukudome Y et al (2001) указывали, что возраст больного и исходный уровень креатинина до операции являлись предикторами неудовлетворительного исхода операции адреналэктомии [136]. Эти авторы не обнаружили значимой зависимости результата от длительности существования АГ. Подобные данные были получены и в работах Chiou T. et al (2009) [114]. В выполненном исследовании был проведён анализ причин хороших и неудовлетворительных результатов изолированной операции адреналэктомии у больных, у которых не было других доказанных причин гипертонического состояния. Были построены модели множественной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов и проведён последовательный мультивариантный регрессивный анализ. Оказалось, что длительность существования АГ статистически значимо влияет на эффективность операции АЭ у больных с клиникой резистентной АГ ($p < 0,05$). Была получена высокая сила корреляционной связи

сохранения резистентности АГ после операции от времени существования АГ (HR 0,695 при $p < 0,0001$). Эти данные были подтверждены морфологическими исследованиями, на которых у больных с неудовлетворительным результатом после адреналэктомии при исследовании макропрепаратов вне опухоли были зафиксированы такие изменения, как пролиферация кортикальных эндокриноцитов с перестройкой тканевой архитектоники. Это свидетельствовало о гиперплазии ткани надпочечников и было напрямую связано со временем существования у больного артериальной гипертензии (HR 0,722 при $p < 0,0001$).

Полученные в работе данные совпадают с результатами, которые представлены такими авторами, как Celen O. (1996), Sawka A. et al (2016), Кондрашин С.А., Ветшев С.П. (2006) [109,216,42,19]. Все они отмечали лучшие результаты после адреналэктомии у больных молодого возраста и с коротким анамнезом АГ. Было показано, что длительность анамнеза АГ от 3 до 5 лет является предиктором благоприятного исхода операции адреналэктомии. В выполненном исследовании длительность АГ более 8 лет являлась предиктором неудовлетворительного результата операции адреналэктомии. Но, при этом, в отличие от данных Устиновой С.Е (1987), Liu D (1996), Кондрашина С.А. (2007) не было получено статистически значимой зависимости течения АГ после адреналэктомии от гистологического типа аденомы [75,167,42].

До настоящего времени не сформировано единого мнения и имеются лишь отдельные публикации о влиянии операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) на течение АГ. Так, O. Ille (1995) и A. Ejaz (1999) наблюдали повышение среднего уровня и лабильности АД в течение нескольких часов после односторонней КЭАЭ [132]. Фокин А.А. (2014) с соавт. в своей работе показали, что среднее систолическое давление было выше у больных после операции КЭАЭ с удалением каротидного гломуса [76]. В работах Н.Н. Крюкова, А.Н. Вачёва (2009,2011) был отмечен стойкий гипотензивный эффект в раннем периоде после устранения гемодинамически значимого стеноза каро-

тидной бифуркации с одномоментным удалением каротидного гломуса [12,43]. В ряде других работ было отмечено, что чувствительность барорецепторов в раннем послеоперационном периоде после выполнения операции КЭАЭ снижалась, оставалась неизменной или даже повышалась [93,119,126].

В ряде исследований была отмечена гипотензия после перенесенной операции КЭАЭ, частота которой варьировала от 21 до 50% [119,140]. Напротив, в двух рандомизированных исследованиях были представлены результаты, свидетельствующие о достоверном увеличении риска АГ после операции КЭАЭ, но при этом не конкретизировалась техника выполнения операции КЭАЭ [104,132].

Таким образом, следует признать, что на сегодняшний день имеющиеся данные о влиянии операции КЭАЭ на регуляцию АД недостаточны и порой противоречивы, а отдалённые результаты и степень выраженности антигипертензивного эффекта операции не оценены вовсе.

В проведённом исследовании операция КЭАЭ выполнялась по эверсионной методике с обязательным удалением каротидного гломуса. У всех больных были значимые (>70%) стенозы каротидной бифуркации. В результате проведённого исследования у 91 (82,7%) больного были отмечены положительные результаты в период наблюдения от 5 до 7 лет после операции КЭАЭ. При этом статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 степени с 42,7% до 5,5% ($p < 0,001$). При оценке результатов операции КЭАЭ после проведённого мультивариантного регрессионного анализа факторов сохранения резистентности АД после каротидной эндартерэктомии была определена слабая прямая корреляционная зависимость между сохранением резистентности АГ и возрастом больных, степенью стеноза каротидной бифуркации и наличием ИБС. При этом, указанная корреляционная связь не была статистически значимой ($p > 0,05$). Заметная прямая степень взаимосвязи сохранения резистентности АГ была выявлена только со временем существования АГ (HR +0,660) и наличием сахарного диабета (HR 0,578), данные по-

казатели были статистически значимы ($p < 0,05$). Эти же данные были подтверждены и при оценке после операции кумулятивной выживаемости без клинического ухудшения и расчётах пропорциональных рисков Кокса.

Вопрос прогнозирования благоприятного исхода реваскуляризации почек также в настоящее время остаётся “открытым”. Поскольку исследования AS-TRAL и CORAL не показали преимущества стентирования почечных артерий перед медикаментозным лечением, поиск групп больных, у которых возможно прогнозирование лучших результатов в плане снижения АГ после восстановления почечного кровотока, остаётся актуальным. Так, Textor S.C. (2008) указывал на большое количество факторов, которые могли бы влиять на успех реваскуляризации [235]. Это и сопутствующие заболевания, повышающие общие коморбидные риски, и атероземболический потенциал, с которым сопряжена процедура почечного стентирования, и риск прогрессирования уже “запущенного” процесса нефроангиосклероза. Однако, прогностическая значимость этих факторов так и не была определена. В выполненном исследовании в результате многофакторного регрессионного анализа были установлены закономерности, свидетельствующие о том, что прогностически значимыми факторами, влияющими на хороший исход после операции стентирования почечных артерий является длительность анамнеза АГ менее 10 лет (HR 0,537), отсутствие микроальбуминурии (HR 0,684) ($p = 0,0001$), а также женский пол и снижение ренина после операции на 30% от исходного. Была определена заметная и умеренная сила корреляционной зависимости хорошего исхода от данных факторов. При этом, наибольшие показатели корреляционной зависимости были именно от наличия или отсутствия микроальбуминурии. Это позволило разработать и внедрить способ дооперационного прогнозирования клинической эффективности операции реваскуляризации почек (патент на изобретение №2651895 от 24.04.18.). Полученные в работе данные подтверждены результатами, представленными Cianci R. et al (2013), Koroshi A (2007), которые также указывали на микроальбуминурию,

как на один из факторов, свидетельствующих о степени повреждения почек [120,156]. Однако, данные проведённого исследования более чётко структурируют полученную закономерность. Наличие вторичного гиперальдостеронизма до операции являлось предиктором сохранения резистентности АД после реваскуляризации почек и требовало дополнительной коррекции (обратная умеренная корреляционная зависимость). Полученные данные совпадают с результатами Суннатова Р.Д. (2010), который показал высокую частоту обнаружения гиперфункции надпочечников (вторичного гиперальдостеронизма) у больных с неудовлетворительным результатом после эндоваскулярных вмешательств на почечных артериях при дооперационном анамнезе АГ более 10 лет [69]. В то же время проведённое исследование не показало значимой корреляционной зависимости результатов снижения АД от индексов резистивности в дугообразных артериях, на которые обращали внимание Cianci R. et al (2013) [120].

Таким образом, по результатам проведённого исследования можно сделать вывод о следующих закономерностях: наиболее значимыми прогностическими факторами клинической эффективности выполненной операции при изолированной патологии, обуславливающей формирование резистентной симптоматической АГ (больные I категории) являются длительность АГ менее 6 лет и доказанная гормональная активность при структурных изменениях в надпочечниках; длительность АГ менее 7 лет и наличие сахарного диабета при стенозе каротидной бифуркации и операции КЭАЭ; наличие микроальбуминурии и длительность существования АГ менее 9 лет при стенозе почечных артерий и операции реваскуляризации почек.

4.2. Стратегия хирургического лечения больных с резистентной АГ при обнаружении у них нескольких причин развития гипертонических состояний

Исследования Leshem S et al (2013) показали, что при обследовании больных в специализированных центрах артериальной гипертензии монопатоло-

гию выявляли лишь у 25% больных. У 45% больных находили 2-3 причины резистентности АГ, а у 29%- сочетание 4-х и более причин. В то же время, ни в отечественных, ни в зарубежных рекомендациях нет алгоритмов последовательности действий и тактики лечения данной категории больных, не определены критерии, влияющие на выбор объёма и последовательности хирургического лечения больных с резистентной артериальной гипертензии, при наличии у них нескольких причин симптоматической АГ.

В выполненном исследовании сочетанная патология была выявлена у 173 из 424 больных с симптоматической артериальной гипертензией, что составило 40,8%. При этом значимость каждой из патологий в формировании резистентности АГ была различной. Именно это и определяло хирургическую тактику, необходимую для устранения трудно управляемой АГ. Из 125 пациентов сочетание 2-х патологий было у 79 (63,2%) - сочетание патологии надпочечников со стенозом почечных артерий, у 22 (17,6%) -изменения в надпочечниках сочетались со стенозом каротидной бифуркации, а у 24 (19,2%) - сочетание стеноза каротидной бифуркации и почечной артерии.

При этом, из 173 больных, которые имели 2 и более причин симптоматической АГ, у 79 потребовалось устранение всех патологических состояний, которые были выявлены, а у 94 не все выявленные изменения (состояния) влияли на формирование АГ и требовали хирургической коррекции. В выполненном исследовании основополагающим критерием, на основании которого определяли необходимость хирургической коррекции патологии надпочечников было достоверное повышение уровня гормонов, которое сохранялось и после проведения подтверждающих тестов. Фактом, подтверждающим значимость данного постулата, было получение высокой прямой силы положительного исхода после адреналэктомии от доказанной гормональной активности (HR 0,895 при $p < 0,0001$). Данное положение было утверждено в 2014 году в клинических рекомендациях, однако и в современных публикациях авторы представляют данные о том, что лишь у 50%-65% больных с АГ,

которым выполняли адреналэктомию, были достоверные признаки гормонально-активной опухоли [66,52,71].

В выполненном исследовании клиническая значимость стеноза почечных артерий в формировании резистентной артериальной гипертензии подтверждалась наличием совокупности факторов, подтверждающих, прежде всего, формирование ишемической болезни почек (ИБП). Необходимо было подтвердить наличие снижения перфузии почечного кровотока и изменений в функционировании ренин-ангиотензиновой системы. Для оценки значимости каждого из факторов был произведён расчёт диагностических критериев (Дк) для определения вероятности положительного результата после стентирования почечных артерий и показаний к операции. Целесообразность оперативного вмешательства на почечных артериях с прогнозированием вероятности хорошего результата (достижение целевого АД и АГ 1 степени) 85% была при сумме баллов 23 и более. Среди 192 больных, которым было выполнено стентирование почечных артерий сумма баллов более 23 была у 86 (45%), от 11 до 22 баллов - у 67 (35%) пациента, менее 10 баллов – у 39 больных (20%). Число хороших результатов у больных с суммой баллов более 23 было на 49,2% больше, чем у больных с суммой баллов менее 10.

При сравнении ближайших и отдалённых результатов у больных 1 категории, которым была выполнена одна операция при изолированной патологии и больных 1-ой категории, которым была проведена так же одна патогенетически обоснованная операция при сочетанной патологии число положительных результатов составило 85,6% . У 137(42,9%) больных удалось добиться целевого уровня АД. Статистически значимой разницы в результатах получено не было ($p>0,05$). Также не было получено разницы в результатах лечения больных 2 категории в зависимости от количества выполненных операций ($p>0,05$).

Вопрос выбора безопасной последовательности операций у больных, которым показано выполнение 2-х и более вмешательств для устранения резистентной артериальной гипертензии, требует дальнейшего изучения.

стентной АГ ещё не разработан. Не смотря на то, что в литературе встречаются единичные описания клинических ситуаций, при которых необходима хирургическая коррекция сочетанной патологии (надпочечников и почечных артерий; патологии надпочечников и реконструкции сонных артерий), все авторы обращают внимание на тот факт, что неправильно выбранная последовательность операций может привести к фатальному исходу. Так, ещё в работе Alvestrand A. et al. (1977) было показано, что среди больных после реваскуляризации почек, у которых до операции была “пропущена” гормонально-активная опухоль надпочечника, у 5 из 9 развились, так называемые “большие” сердечные осложнения на высоте послеоперационного гипертонического криза. При этом, у 2-х (22%) это закончилось летальным исходом [106]. В то же время в работах Sunil K. Kota et al (2012) приводят данные о том, что у больных со стенозом почечных артерий после удаления феохромоцитомы первым этапом и резкого снижения артериального давления после операции развивался тромбоз почечной артерии и, как результат, прогрессирующее ухудшение функции почки. В таких ситуациях коррекция стеноза почечных артерий становилась крайне рискована, поэтому авторы у 75% выполняли нефрэктомия [158].

Кроме того, следует отметить, что сегодня не определены однозначные критерии, которые бы позволили прогнозировать безопасную и клинически эффективную последовательность операций. Так, одни авторы рекомендуют ориентироваться на локализацию опухоли надпочечника [106]. Большинство же при выборе последовательности предпочитают первым этапом выполнять менее травматичные операции (как правило, стентирование почечных артерий) [223,237].

Вопрос сочетания у больного с резистентной АГ патологии надпочечников и гемодинамически значимого поражения брахиоцефальных артерий в литературе практически не освещён. Объективных критериев, определяющих последовательность операций у данной категории больных нет.

В выполненном исследовании были разработаны алгоритмы, позволяющие определить безопасную последовательность операций (свид.о гос.регистр.программы для ЭВМ №2016611554, патент на изобретение №2689883 от 29.05.19). Всем больным с поражением каротидной бифуркации проводили гипотензивную пробу. При положительной гипотензивной пробе первым этапом безопасным было выполнение реконструкции сонных артерий. При отрицательной пробе и сочетании стеноза сонных артерий с какой-либо одной патологией (ИБП или гормонально-активная опухоль надпочечника) реконструкцию сонных артерий выполняли вторым этапом.

При выявлении у пациента 3-х патологий и положительной гипотензивной пробы также первым этапом выполняли операцию реконструкцию сонных артерий. Для определения следующего этапа проводили оценку риска развития почечных осложнений с помощью разработанного калькулятора операционных рисков у больных с сосудистой патологией (свид.о гос.регистр.программы для ЭВМ №2016611554). В случае если класс риска составлял 3-4 (с вероятностью развития ОПН в послеоперационном периоде 3,6-28,8%) , следующим этапом восстанавливали кровоток по почечным артериям и только 3-им этапом выполняли адреналэктомию. Период между вмешательствами составлял от 1 до 3 месяцев. Если же класс риска составлял 1-2 (с вероятностью развития ОПН 0,3-3,5%) то вторым этапом выполняли адреналэктомию, а в период от 2 недель до 1-3 месяцев проводили устранение стеноза почечных артерий.

При использовании данного алгоритма в раннем периоде после каждого из этапов не было зарегистрировано ни одного осложнения в виде ОНМК или декомпенсации ХБП с прогрессированием азотемии как у больных после этапного выполнения 2-х операций, так и этапного выполнения 3-х операций. Предложенный алгоритм продемонстрировал 100% клиническую обоснованность и безопасность такого подхода, что позволяет рекомендовать его использование в клинической практике. Клиническая эффективность (возмож-

ность достижения целевого АД и АГ 1 степени) при этапном подходе составила 81% у больных II категории в период наблюдения до 5-ти лет и до 100% у больных III категории.

4.3. Эффективность операций при эссенциальной резистентной АГ.

В настоящее время считается, что среди больных с резистентной АГ, отверженных к лечению, у которых исключили наиболее распространённые причины вторичной АГ и назначили адекватную современную гипотензивную терапию, остаётся около 15-30%, которым не удаётся снизить уровень АД до приемлемых (безопасных) значений [1,90]. Лечение таких пациентов представляет собой большую проблему, т.к у них АГ быстро приобретает злокачественный характер с необратимыми поражениями органов-мишеней. Именно эту группу больных и рассматривают в настоящее время как “об`ект” для применения альтернативных нефармакологических (хирургических) подходов, обеспечивающих снижение АД. В проведённом исследовании после исключения вторичного характера АГ доля больных с истинной эссенциальной гипертензией составила 16,7%. При этом у 45 (49%) из них гипертензия имела стойкое резистентное течение. Это было подтверждено по данным СМАД. При этом, в работе было учтено не только повышение средних цифр САД более 160 мм рт ст, но и время существования повышенного АД более 60% времени суток.

Поиск критериев отбора больных на хирургическую коррекцию и выбора наиболее адекватного метода хирургического лечения у этой категории больных остаётся актуальной проблемой. В выполненном исследовании больному предлагали хирургическую коррекцию только после объективно доказанной резистентности АГ. В работе были проанализированы ближайшие и отдалённые результаты таких операций как адреналэктомия, эндоваскулярная деструкция надпочечников и эндоваскулярная симпатическая ренальная денервация. После операции адреналэктомия у 80% больных были

получены положительные результаты, у 60% больных удалось добиться целевого АД и АГ 1 степени.

При сравнении результатов в период наблюдения до 3-х лет мы не наблюдали статистически значимой разницы в результатах операций. Но при оценке результатов в период более 3-х лет после операции у больных после эндоваскулярной деструкции надпочечников на 27% результаты оказались хуже (кумулятивная выживаемость без ухудшений оказалась ниже 0,6). При анализе причин неудовлетворительных результатов было определено, что среди факторов, влиявших на исход данной операции высокая прямая зависимость корреляционной связи положительного исхода была только от выполнения эмболизации надпочечниковой вены. При этом, шанс развития клинического ухудшения был в 64 раза выше у пациентов, которым при эндоваскулярной деструкции не выполняли эмболизацию надпочечниковой вены ($p < 0,001$). Заметная корреляционная связь положительного исхода напрямую зависела и от наличия повышенного уровня гормонов надпочечников до операции (HR 0,671; $p = 0,002$). Такие факторы как возраст и наличие гиперплазии по данным КТ имели слабую корреляционную связь, а наличие сахарного диабета достоверно не влияло на исход операции. Полученные данные отчасти совпадают с результатами, представленными в работе Суннатова Р.Д (2010) [69]. В работе этого автора также было доказано преимущество комбинированной рентгенэндоваскулярной окклюзии венозной системы с электрокоагуляцией центральной вены. Однако, автор предлагал ориентироваться на наличие или отсутствие перетоков центральной вены надпочечника. При этом, в качестве критериев выбора в пользу адреналэктомии у этих больных им были определены размеры образования более 5 см и кистозные поражения надпочечников. В выполненном исследовании эндоваскулярную деструкцию надпочечников не выполняли пациентам, которые имели очаговые изменения в надпочечниках.

При операции эндоваскулярной симпатической ренальной денервации при соблюдении предлагаемых “жестких” условий отбора на данную процедуру у 82% удалось добиться и поддерживать целевой уровень АД в течение 3-х лет после операции. Через 5 лет после операции 86% больных имели целевое АД и АГ 1 степени. Доля больных с АГ 3 степени была 0%. Кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений в течение 5 лет составила 0,95 и не достигла медианы.

У больных с резистентной злокачественной эссенциальной АГ клинический эффект операции эндоваскулярной симпатической ренальной денервации оказался на 6% лучше чем операции адреналэктомии и на 27 % выше операции эндоваскулярной деструкции надпочечника.

Т.о., 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,

4.4. Обоснование общей стратегии лечения больных с РАГ.

Специальных исследований, которые были бы посвящены анализу частоты и особенностям течения резистентной АГ, в мире не проводили [116,138]. Поэтому истинная распространённость резистентной АГ не известна. Указано, что частота резистентной артериальной гипертензии составляет от 4,4 до 12,9% в общей популяции [39,82]. При этом, по данным специализированных клинических центров, этот показатель может достигать 20-50%. В России эпидемиологическое исследование РЕГАТА, проведённое в 2010 году, показало, что целевого уровня артериального давления удаётся достигнуть не более, чем у 20% больных с АГ [81,86]. Это же исследование показало, что вторичная АГ как причина резистентности была констатирована у 10,7% больных. При этом “хирургические” причины были выявлены почти у 40% из них, хотя среди всех больных с резистентной АГ этот показатель не превы-

шал 5%. Однако, авторы указали, что объём обследования определялся исследователем и зависел от возможностей клинического центра [86]. Появляется всё больше работ, посвящённых необходимости хирургического подхода к лечению больных с резистентной АГ [51,80,118, 207]. Однако вопрос о том, что же должно являться “краеугольным” камнем в стратегии определения показаний к операции и выбора способа необходимого хирургического вмешательства, до настоящего времени остаётся “открытым”.

В выполненном исследовании изучались закономерности, на основании которых, можно было бы прогнозировать исход операции. Это было возможно только после определения причинно-следственных связей между возникновением резистентной артериальной гипертензии и выявленными морфологическими изменениями как при изолированной патологии, так и, особенно, при сочетанной патологии.

Только при таком диагностическом подходе удалось добиться у 365 больных 1 категории 85,6% положительных результатов как в ближайшем, так и в отдалённом периоде. Среди них статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 степени (с 63,5% до 4% в ближайшем и до 11,5% в отдалённом периоде) ($p < 0,001$). При этом на 66,2% возросло число больных, у которых удалось добиться стойкого сохранения целевого уровня АД и АГ 1 степени, в том числе и в отдалённом периоде (разница была статистически значима, $p < 0,001$). Безрецидивная кумулятивная выживаемость у больных 1 категории за период наблюдения 8 лет не достигла медианы. 10-летняя кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений у больных после адреналэктомии составила 0,79, после реваскуляризации почек 0,8, а после КЭАЭ – 0,82. При этом, из 109 больных после стентирования почечных артерий у 49 (44,9%) больных СКФ стала более 80 мл\мин\1,73 м²

Среди больных, которые имели сочетание 2-х и более “хирургических” патологий (N= 173) после определения значимости каждой из причин в формировании резистентности АГ были решены вопросы о количестве, объёме

и безопасной последовательности операций, необходимых для устранения трудно управляемой АГ. Это позволило распределить больных на категории (в зависимости от количества выполненных операций). При этом, не было статистически значимой разницы в результатах у больных, которым была выполнена только 1 операция, или последовательные 2 или 3 операции. В каждой категории больных статистически значимо уменьшилась доля пациентов с АГ 3 степени (во II категории – с 76% до 5% в ближайшем и до 17% в отдалённом периоде, у больных III категории – с 78% до. 30%) ($p < 0,001$). При этом, более чем на 70% (на 83% во II категории и на 70% в III категории) возросло число больных, у которых удалось добиться стойкого сохранения целевого уровня АД и АГ 1 степени, в том числе и в отдалённом периоде (разница была статистически значима, $p < 0,05$). Это было отмечено как у больных I категории, так и среди больных II и III категории. Безрецидивная кумулятивная выживаемость у этих больных за период наблюдения 7 лет не достигла медианы. За период наблюдения 5 лет множительная оценка Кап-лан-Мейера частоты сердечно-сосудистых событий у больных после этапного лечения составила 0,98 после последовательного устранения 2-х причин резистентной АГ и 1,0 при последовательном устранении 3-х причин резистентной артериальной гипертензии.

Индивидуализированная тактика лечения больных, у которых не было определено “хирургических” причин для РАГ, также продемонстрировала хорошую клиническую эффективность. Из 128 больных 36 были направлены на лечение к специалистам “узкого” профиля в соответствии с выявленной патологией, требующей консервативного лечения. Из 92 больных с эссенциальной АГ у 47 удалось после коррекции медикаментозной терапии добиться управляемой АГ (устранения резистентности АГ), а 45 было выполнено оперативное лечение. Клиническая эффективность оперативного лечения составила 64% положительных результатов. После операции эндоваскулярной ренальной денервации положительные результаты (хорошие и удовлетвори-

тельные) были у всех 13 больных (100%) в ближайшем периоде и от 13-9 (92% – 82%) в период до 3-х лет и 6 (86%) до 5-ти лет наблюдений в отдалённом периоде.

Клиническая эффективность предложенного дифференцированного подхода к лечению больных с резистентной артериальной гипертензией оказалась значительно выше, чем при недифференцированном. Удалось снизить число неудовлетворительных результатов на 31,3% и увеличить число положительных результатов на 31%. Посредством использования предложенного дифференцированного подхода удалось добиться снижения относительного риска (СОР) на 73,9% и повышения относительной пользы (ПОП) на 56,1%. Разница в результатах была статистически значима (хи – квадрат 48,82, $p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяя выработанный в исследовании диагностический алгоритм, у 469 больных с резистентной артериальной гипертензией были установлены показания к хирургическому лечению. Все пациенты до госпитализации проходили амбулаторное лечение по поводу гипертензии 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 мониторинга АД (СМАД).

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.

При предложенном подходе у 72,7% больных за период наблюдения 5 лет после операции сохранялось целевое АД и АГ 1 ст ($p < 0,001$), $p_{2-5} > 0,05$). Статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 ст ($p_{1-5} < 0,001$). Использование разработанной стратегии дифференцированного подхода к диагностике и хирургическому лечению больных с резистентной артериальной гипертензией привело к улучшению клинических результатов на 31,3% ($\chi^2 = 48,82$, $p < 0,001$).

У большинства больных, независимо от характера устранённой патологии, эффективность операции и длительность гипотензивного эффекта прямо пропорционально зависели от времени существования АГ.

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 артериальной гипертензии, 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 почечных 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-ех месяцев. При таком подходе частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 0%.

4. У больных с резистентной артериальной гипертензией 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% ($\chi^2 = 48,82$, $p < 0,001$). 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 Пирсона 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 стороны 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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Отечественные

1. Адашева Т.В. Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии / Адашева Т.В., Заднионченко В.С., Фёдорова И.В., Шахрай Н.Б. // Consilium Medicum.- 2017.-№5.-с.20-25.
2. Алимухамедова Г.А. Особенности клинического течения случайно выявленных образований надпочечников // Международный эндокринологический журнал. – 2014.- №2(58). – с.47-52.
3. Анцупов К.А. Особенности техники гломус-сберегающей эверсионной каротидной эндартерэктомии / Анцупов К.А., Лаврентьев А.В., Виноградов О.А. // Ангиология и сосудистая хирургия -2011.-Т.17,№2.-с.119-123.
4. Бахритдинов Ф.Ш. Выбор хирургической тактики у больных с сочетанным поражением почечных артерий и ветвей дуги аорты / Бахритдинов Ф.Ш., Масудов А.М. // Ангиология и сосудистая хирургия – 2008. - Т14,№2.- с 115-117.
5. Белов Ю.В. Хирургия вазоренальной гипертензии /Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Косенков А.Н. – МИА Москва-2007-265 с.
6. Бельцевич Д.Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой. // Эндокринная хирургия. – 2010.-6(30).- с.13-19.
7. Бельцевич Д.Г. Предоперационная подготовка больных феохромоцитомой. /Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А., Кузнецов Н.С., Кац Л.Е., Ванушко В.Э. и др. // Проблемы эндокринологии – 2013.-№ 3.- с.3-7.
8. Бельцевич Д.Г. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. / Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. и др.// Эндокринная хирургия. – 2016.-№ 10(14).-с.31-42

9. Бельцевич Д.Г. Феохромоцитома / Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. // Проблемы эндокринологии. – 2010.-№1.-с.63-71.
10. Болотов П.А. Симпатическая денервация почечных артерий в лечении резистентной артериальной гипертензии. Современные технологии и перспективы метода.- Материалы III Российской школы молодых специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний – Суздаль -2017 – с.1-85.
11. Бхатт Д.И. и соавт. Эффективность денервации почек у больных с устойчивой к лечению артериальной гипертензией: результаты рандомизированного простого слепого исследования SYMPPLICITY HTN-3 // Доказательная кардиология.-2014.-№2.- с.4-9.
12. Вачёв А.Н.. Вторичная цереброваскулярная артериальная гипертензия при стенозе каротидной бифуркации. /Вачёв А.Н., Германова О.А., Германов А.В. // Ратнеровские чтения (хирургия сосудов) – Самара.-2003.- с.92-95.
13. Вачёв А.Н. Принципы отбора больных на реваскуляризацию почек / Вачёв А.Н., Фролова Е.В., Сухоруков В.В.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия – 2016.-Т.4. – с. 86-98.
14. Вачёв А.Н. Течение артериальной гипертензии в отдалённом периоде каротидной эндартерэктомии /Вачёв А.Н., Фролова Е.В., Нефёдова Д.В. //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017.-№2.- с.45-49.
15. Верещагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии./Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. -М.-1997.-228 с.
16. Ветшев П.С. Спорные вопросы диагностики и лечения катехоламинсекретирующих опухолей./ Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Копосов М.А. // Хирургия.-2005.-№11.- с.20-24.
17. Ветшев П.С. Опыт лечения первичного гиперальдостеронизма. / Ветшев П.С., Подзолков В.И., Ипполитов Л.И. // Врач.-2003.-№11.- с.29-32.

18. Ветшев П.С. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма. / Ветшев П.С., Подзолков В.И., Ипполитов Л.И., Родионов А.В., Полунин Г.В., Сотникова В.А. // Проблемы эндокринологии. – 2004.-Т.50,№6.-с.18-26.
19. Ветшев П.С. Первичный гиперальдостеронизм: к 50-летию описания синдрома Конна. /Ветшев П.С., Подзолков В.И., Родионов А.В., Полунин Г.В. // Проблемы эндокринологии. – 2006.-Т.52,№2.- с.27-35.
20. Ветшев П.С. Артериальная гипертензия, обусловленная катехоламинсекретирующими опухолями (клиника, диагностика, хирургическое лечение) / Ветшев П.С., Симоненко В.Б., Ипполитов Л.И. // Медицинская помощь.- 2004. №6.-с.11-16.
21. Ветшев П.С. Диагностика и хирургическое лечение артериальных гипертензий надпочечникового генеза. /Ветшев П.С., Шкроб О.С., Ипполитов Л.И., Полунин Г.В. // Хирургия.- 2001.-№1.- с.33-39.
22. Виноградов Р.А. Результаты применения гломуссохраняющих каротидных эндартерэктомий / Виноградов Р.А., Матусевич В.В.// Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2017.-Т.12,№4.- с.467-468.
23. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики // Нефрология и диализ.-2006.-Т.8,№1.- с.69-77.
24. Волгина Г.В. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. /Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю. – 2016. –Москва. -19 с.
25. Гавриленко А.В. Целесообразность сохранения каротидного гломуса при хирургических вмешательствах на сонных артериях /Гавриленко А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Булатова Л.Р.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.-2019.-Т.12,№2.- с.95-99.

26. Газимов М.М. Диагностика и лечение больных артериальной гипертензией надпочечникового и почечного генеза / Газимов М.М., Шамитов Ю.П. // Урология. -2014. - №3.-с.5-7.
27. Дедов И.И. Феохромоцитома / Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А – Москва.- Практическая медицина – 2005-215 с.
28. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Инциденталомы надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Методические рекомендации для врачей первичного звена / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. – Эндокринологический научный центр – 2016- Москва -38 с.
29. Демидова Т.Ю. Ведение пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Клинические рекомендации по выявлению, диагностике и лечению / Демидова Т.Ю., Кишквич Ю.С., Сусарева О.В.// Эндокринология: новости, мнение, обучение.-2018.-Т.7,№3.-с.88-96.
30. Емельянов И.В. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра / Емельянов И.В., Авдоница Н.Г., Иваненко В.В., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В., Конради А.О. // Артериальная гипертензия.- 2012.-Т.18,№2.-с.96-101.
31. Звартау Н.Э. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии / Звартау Н.Э., Конради А.О. // Артериальная гипертензия.- 2015.- Т.21,№5.-с.451-458.
32. Зигмантович Ю.М. Хирургическая тактика при сочетанных окклюзирующих поражениях брахиоцефальных артерий и терминального отдела аорты / Зигмантович Ю.М., Шавин В.В., Зайганов В.Е. // Вестник хирургии. -1990.-№7.- с.16-19.
33. Иванов В.А. Хирургическое лечение сочетанного поражения коронарных и брахиоцефальных артерий / Иванов В.А., Шамес А.Б., Терехин С.А. // Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов. – 2009. - №3.-с.38-45.

34. Казаков Ю.И. Хирургические заболевания аорты и периферических артерий / Казаков Ю.И., Евтихов Р.М., Казаков А.Ю., Сирота В.И. - 2003-Тверь – НТП “Фактор”.-208 с.
35. Казанцев А.Н. Персонифицированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т.32, №1.- с.74-78.
36. Калинин А.П. Алгоритм обследования больных со случайно выявленными опухолями (инциденталомы) надпочечников. Пособие для врачей./Калинин А.П., Белошицкий М.Е., Богатырёв О.П., Полякова Г.А. и др. – 2007- Москва- МОНИКИ-31 с.
37. Калинин А.П. Хирургия надпочечников /Калинин А.П., Майстренко Н.А. – Москва, Медицина – 2000- 186 с.
38. Каюков И.Г. Рентгенконтрастная нефропатия / Каюков И.Г., Смирнов А.В., Добронравов В.А. // Нефрология. – 2007. – Т.11, №3.- с.93-104
39. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. Резистентная артериальная гипертония // Consilium Medicum.-2014.-№5.-с.20-25.
40. Кобалава Ж.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла\амлодипин на меж- и внутривизитную вариабельность артериального давления и частоты сердечных сокращений в реальной клинической практике в Российской наблюдательной программе КОНСТАНТА / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Лукьянова Е.А. // Кардиология.-2014.-№1.- с.1-7.
41. Комитет экспертов РМОАГ\ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертонии.-2010.-№3.-с.5-26.
42. Кондрашин С.А. Артериальная гипертония надпочечникового генеза: современные подходы к диагностике и лечению. / Кондрашин С.А., Ветшев

- С.П., Полунин Г.В. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007.-№2, Т 1.- с.54-60.
- 43.Крюков Н.Н. Целесообразно ли выделение цереброваскулярной гипертензии в отдельную самостоятельную форму вторичной артериальной гипертензии? / Крюков Н.Н., Вачёв А.Н., Германова О.А. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.-2009.-№5.- с.62-64.
- 44.Кузнецов М.С.. Анализ результатов хирургического лечения сочетанных поражений сонных и коронарных артерий. / Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Плотников М.П. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.-2016.-№3.-с.35-42.
- 45.Кузнецов Н.С. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. / Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В., Ремизов О.В., Кац Л.Е., Лысенко М.А. // Эндокринная хирургия.-2011.- №1.-с.5-16.
- 46.Кузнецов Н.С. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов – патогномоничный лабораторный признак феохромоцитомы. / Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Гончаров Н.П., Кац Л.Е., Кац Г.В., Колесникова Г.С., Ильин А.В., Мельниченко Г.А.// Проблемы эндокринологии. – 2007.- Т.53, №1.- с.33-36.
- 47.Кунатовский М.В. Феохромоцитома: особенности гемодинамического контроля при лапароскопической адреналэктомии. // Медицина неотложных состояний (Украина). – 2016.- №6, Т.77.- с.49-56.
- 48.Литвин А.Ю. Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение. // Consilium medicum.-2001. -№13.- с. 95-100.
- 49.Луценко Л.А. Артериальная гипертензия надпочечникового генеза: аспекты лабораторного обследования.// Международный эндокринологический журнал.- 2015.- №3,Т.67.- с.117-121.

50. Майстренко Н.А.. Компьютерно-томографические технологии в хирургии надпочечников /Майстренко Н.А., Железняк И.С., Ромащенко П.Н., Блюмина С.Г. // Вестник хирургии.- 2016.- Т. 175, №1.- с.30-36.
- 51.Маколкин В.И. Особенности лечения артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях. // Российский медицинский журнал.- 2002.- №17.- с.778-783.
- 52.Махортова Г.Г. Выбор оперативного доступа и результаты хирургического лечения больных с опухолями надпочечников. // Международный эндокринологический журнал. – 2008.-№5, Т.17.-с.16-21.
- 53.Мишнёв О.Д. Патологическая анатомия опухолей надпочечников / Мишнёв О.Д., Щёголев А.И. - Москва – 2005- 87 с.
- 54.Молошенко Н.В. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников / Молошенко Н.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. // Ожирение и метаболизм.- 2016.- Т.13, №4.- с.39-44.
- 55.Мосунов А.И. Рентгенхирургические методы лечения заболеваний сосудов и внутренних органов /Мосунов А.И., Сафонов В.А., Ким Г.В., Анищенко В.В., Дайчман Л.Б. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2005.- Т.41, №3.- с.61-62.
- 56.Недогада С.В. Алгоритмы ведения пациента с гипертоническим кризом. Санкт-Петербург-2015 -33 с.
- 57.Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // Кардиоваск.терапия и профилактика.-2011.-№1 – с.9-13.
- 58.Подзолков В.И. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины / Подзолков В.И., Брагина А.Е // Тер.архив.-2018.-№6.- с.121-129

59. Покровский А.В. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? / Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Адырхаев З.А. // *Ангиология и сосуд.хир.*- 2012.-Т18,№3.-с.81-91.
60. Покровский А.В.. Хирургическое лечение сочетанных поражений проксимальных отделов дуги аорты экстракраниальными методами / Покровский А.В., Грозовский Ю.Д., Яловецкий Д.М. // *Вестник хирургии.* – 1984.-№7. – с.3-10.
61. Ратнер Г.Л. Хирургическое лечение симптоматических артериальных гипертоний (диагностика, лечение) / Ратнер Г.Л., Чернышев В.Н. – Москва - 1973 -67 с
62. Рипп Т.М. Ренальная денервация. Взгляд кардиолога. / Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* – 2017.-№2.- с.31-38.
63. Рипп Т.М. Критерии отбора больных резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервации почек. / Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке К.В. и др. // *Терапевтический архив.*-2016.-№8.- с.14-18.
64. Руденко Б.А. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика / Руденко Б.А., Шаноян А.С., Ахадова А.Ш. и др.// *Артериал.гипертензия.*-2015.-Т.21,№5.-с.469-467.
65. Садриев О.Н. Особенности клинического течения, предоперационной подготовки и хирургического лечения альдостером / Садриев О.Н., Гаибов А.Д., Анварова Ш.С., Рахимзода Х.Б., Шарипов З.Р. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2016.-Т.5.-с.46-51.
66. Сергийко С.В. Операции малых доступов и оптимизация тактики хирургического лечения новообразований надпочечников // *Международный эндокринологический журнал.* – 2011.- №2, Т.34.- с.112-123.

- 67.Скворцова В.И. Современные подходы к ведению больных со стенозами сонных артерий / Скворцова В.И., Шамалов Н.А. // Неврология.-2008.-№8.-с.11-13.
- 68.Смирнов А.В. Проблема хронической болезни почек в современной медицине /Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. // Артериальная гипертензия. – 2006.-Т.12,№3.- с.185-193.
- 69.Суннатов Р.Д. Оптимизация диагностики, хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения различных форм артериальной гипертензии – 2010 –Ташкент –автореф.на соиск.уч.степени докт.мед.наук – 26 с.
- 70.Тимербулатов М.В. Опыт лапароскопической адреналэктомии при заболеваниях надпочечников./ Тимербулатов М.В., Субхангулов З.М., Гимаев Э.Ф., Санников Е.А. // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012-№4- с.3-9.
- 71.Толкачёв А.О. Хирургическое лечение больных опухолями надпочечников. / Толкачёв А.О., Мурадян А.Г., Воробьёв Н.В., Костин А.А., Попов С.В. // Андрология и генитальная хирургия. – 2016.-№17,Т.17.-с.38-43.
- 72.Торма Н. Результаты симультанных операций у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий / Торма Н., Сихоцкий В., Коколовец И.И., Франковикова М // Новости хирургии. – 2015.-Т.23,№2.-с.171-175.
- 73.Трошина Е.А. Лабораторная диагностика феохромоцитомы./ Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю. // Проблемы эндокринологии.-2010.-№4.-с.39-43
- 74.Трошина Е.А. Впервые выявленные объемные образования надпочечников. Диагностика и дифференциальная диагностика./ Трошина Е.А., Молашенко Н.В.,Юкина М.Ю., Бельцевич Д.Г., Ремизов О.В. -Пособие для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь—М.-2009-66 с.

75. Устинова С.Е. Оценка гипотензивного эффекта односторонней адреналэктомии у больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом. / Устинова С.Е., Шхвацабая И.К., Покровский А.В // Тер. архив. – 1987.-№9.-с.21-26.
76. Фокин А.А. Оценка влияния синус-сберегающих модификаций каротидной эндартерэктомии на вегетативную регуляцию и центральную гемодинамику / Фокин А.А., Борсук Д.А., Миронов В.А., Трейгер Г.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия.-2016.-Т.20,№1.-с.19-24.
77. Фомин В.В. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение / Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Таронишвили О.И., Кушнир В.В. // Тер. архив - 2005.-№6.-с. 27-32.
78. Фуркало С.Н. Эндоваскулярные мультидисциплинарные вмешательства при распространённом атеросклерозе венечных, сонных и подвздошных артерий / Фуркало С.Н., Кондратюк В.А., Альтман И.В. // Клінічна хірургія. -2003.-№4. – с.61-62.
79. Халимова З.Ю. Частота артериальной гипертензии при объёмных образованиях надпочечников различного генеза по данным обращаемости. / Халимова З.Ю., Эгамбердиева З.Д.// Международный эндокринологический журнал.-2014.-№5,Т.61.-с.43-47.
80. Чазова И.Е. Распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология.-2014.-№10.-с.4-12
81. Чазова И.Е. Резистентная артериальная гипертензия / Чазова И.Е., Фомин В.В. // Тер. арх.-2008-№6-с.72-79.
82. Чазова И.Е. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА “ Резистентная Гипертензия АрТериАль-

- ная”) / Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. // Кардиологический вестник.-2011.-№1- с. 40-48.
- 83.Чазова И.Е. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА ПРИМА- Резистентная Гипертония Артериальная-Причины И Механизмы развития) / Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. // Системные гипертензии.-2010.-№3.-с.34-41.
- 84.Чернышев В.Н. Анестезиологическое обеспечение и техника операций при первичном альдостеронизме (синдроме Конна). / Чернышев В.Н., Складчикова Т.Ю., Чернышёва Н.И. // Хирургия- 2009.-№3.-с.41-45.
- 85.Чихладзе Н.М. Дифференциальная диагностика вторичных форм артериальной гипертензии. // Consilium Medicum.-2004.-№11.-с.4-10.
- 86.Шальнова С.А. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации /Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. // Рос.кардиол.журнал.-2006.-№4. –с. 45-50.
- 87.Шарафеев А.З. Эндovasкулярное лечение больных с сочетанным поражением коронарных и почечных артерий // Практическая медицина. -2011.- №1, Т.49.- с.120-124.
- 88.Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии // Consilium medicum.-2014.-Т.16,№7. – с.11-17.
- 89.Шевченко О.П. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт / Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. .- М.- 2001.-191 с.
- 90.Шляхто Е.В. Резистентная артериальная гипертензия. - СПб.- 2012.-НП “Практика” - 117 с

- 91.Щетинин В.В. Новообразования надпочечников /Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.Н. - Москва-2002.- “Медпрактика” -195 с.
- 92.Юкина М.Ю. Феохромоцитома: клиничко-генетические аспекты. / Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Тюльпанов А.Н., Лысенко М.А. // Проблемы эндокринологии. – 2013.-№3.-с.19-26.

ИНОСТРАННЫЕ

- 93.Altinbas A. Effects of carotid endarterectomy or stenting on blood pressure in the International Carotid Stenting Study (ICSS) / Altinbas A. , Algra A., Brown M., Featherstone RL., Kappelle LJ. et al // Stroke.- 2011.- Т.42,Vol.12.-p.3491-3496.
- 94.Azzano A. Renal artery stenosis in patients undergoing major surgery or otherwise critically III: the short-circuit between association and causality / Azzano A., Izzo S., Frati G., Boindi-Zoccai G // J Anest and Crit Care Med. -2014.- 1(2).-p. 13-17.
- 95.Bakris G. Renal denervation and left ventricular mass regression. / Bakris G., Nathan S. // J of the Am Coll of Cardiol.- 2014.-63(18).-p.1924-1925.
- 96.Bax L. Renal function and atherosclerotic renovascular disease. -2008- Gildeprint Drukkerijen, Nethaerlands – 126 p.
- 97.Berruti A. Adrenal cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines. // Ann Oncol.- 2012.-23(7).-p.131-138.
- 98.Beutler JJ. Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency / Beutler JJ., Van Ampting JMA., Van den Ven PJG. Koomans HA., Beek F., Woittiez AJ // J Am Soc Nephrol.-2001.-12.-p.1475-1481.
- 99.Bhalla A. Renovascular hypertension – its evaluation and management / Bhalla A., D’Cruz S., Lehl SS., Singh R. // JIACM.- 2003.-4(2).-p.139-146.
100. Bhatt DL. A Controlled trial of renal denervation for resistant hypertension / Bhatt DL., Kandzan D., O’Neill W., D’Agostino R. et al // N Engl J Med.- 2014.-Vol.370.-p.1393-1401.

101. Bolduc JP. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension: a cost-benefit analysis / Bolduc JP., Oliva V., Therasse E., Giroux M., Bouchard L., Perreault P., Cliché A., Soulez G. // *AJR*.-2005.- Vol.184.-p.931-937.
102. Bovio S. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. / Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. // *J. Endocr. Invest.*-2006.- Vol.29.-p.298-302.
103. Brown MA Is resistant hypertension really resistant?/ Brown MA, Buddle MI // *Am J Hypertens.*-2001.-Vol.14.-p. 1263-1269.
104. Cafferata HT. Avoidance of postcarotid endarterectomy hypertension / Cafferata HT.,Merchant RF., DePalma RG // *Ann Surg.*-1982.- Vol.196(4).-p.465-471.
105. Calhoun DA Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension / Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar JP Weissmann P // *Hypertension.*-2002.- Vol.40.-p.892-896.
106. Camberos A. Renal artery stenosis and pheochromocytoma: coexistence and treatment / Camberos A., Bautista N., Rubenzik M., Appelbaum H // *J Pediatr Surg.*- 2000.-35(5).-p.714-716.
107. Catena C., Colussi G., Nadalini E. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment / Catena C., Colussi G., Nadalini E. // *Arch.Intern.Med.*-2008.-Vol.168.-p.80-85.
108. Catena C. Kidney in primary aldosteronism:a key determinant of treatment outcome // *World J Hypertens.* -2012.-2(1).-p.1-6.
109. Celen O Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. / Celen O, O'Brien MJ, Melby JC // *Arch Surg.*-1996.- Vol. 131.- p.646-650.
110. Chang A. Beneficial effects of prolonged blood pressure control after carotid artery stenting / Chang A., Hung H., Hsieh F., Chen W. et al // *Clinical Interventions in Aging.*- 2017.- Vol.12.-p.103-109.
111. Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Second ed.-London.-2000.-129 p.

112. Chen YC. A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal / Chen YC., Su CT., Wang ST., Lee HD., Lin SY. // *Chang Gung Med J.*- 2009.-Vol.32.-p.66-71.
113. Chiang C.E. 2010 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of Hypertension / Chiang C.E, Wang T., Li Y., Chien K // *J Formos Med Assoc.*-2010.-Vol.109.-p.740-773.
114. Chiou TT. Factors determining cardiovascular and renal outcomes after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma / Chiou TT, Po-Hui Chiang, Morgan Fuh et al // *J Exp. Med.*-2009.-Vol.218.-p.17-24
115. Chonchol M. Diagnosis and management of ischemic nephropathy / Chonchol M., Linas S. // *Clin J Am Soc Nephrol.*-2006.-Vol.1.-p.172-181.
116. Chow CK. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle- and low-income countries. / Chow CK., Teo KK., Rangarajan S. et al // *JAMA.*-2013.-Vol. 310(9).- p. 959-968.
117. Chowdhury TA. Coexisting renal artery stenosis and primary aldosteronism / Chowdhury TA., Lasker SS // *Nephrol Dial Transplant.*- 1997.-Vol.12.-p.2735-2736.
118. Chrysant SG. The current status of angioplasty of atherosclerotic renal artery stenosis for the treatment of hypertension // *The Journal of Clinical Hypertension.*- 2013.-Vol.15(9).-p.694-698.
119. Chung J. Effects of carotid artery stenosis treatment on blood pressure. / Chung J., Kim BM., Paik HK., Hyun DK, Park H. // *J Neurosurg.* -2012.-Vol.117(4).-p.755-760.
120. Cianci R. Predictor factors for renal outcome in renal artery / Cianci R., Martina P., Gigante A., Donato DD., Polidori L., Presta P et al. // *European Review for medical and pharmacological sciences.* -2013.-Vol.17.-p.507-512.
121. Conlon PJ. Survival in renal vascular / Conlon PJ. Athirakul R., Kovalik E., Schwab S. et al // *J Am Soc Nephrol.*-1998.-Vol.9.-p.252-256.

122. Cooper C. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery / Cooper C., Murphy T., Cutlip D. et al. // *N Engl J Med.* -2014.-Vol.370(1).-p.13-22.
123. Cushman W.C. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American Settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al., // *J. Clin. Hypertens.*- 2002.- 4.- p.393-404.
124. Dabinsky RM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US / Dabinsky RM, Lai SM// *Neurology* - 2007- Vol 68- p.195-197
125. Dechering DG Clinical significance of low-grade renal artery / Dechering DG, Kruis HMF, Adiyaman A. et al. // *J Intern Med.*- 2010.-Vol.267.-p.305-515.
126. Demirel S. Eversion carotid endarterectomy is associated with decreased baroreceptor sensitivity compared to the conventional technique / Demirel S., Masek L., Bruijen H // *Eur J Vasc Endovasc Surg.*- 2012.- Vol.44(1).-p.1-8.
127. Doumas M. Carotid baroreceptor simulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions / Doumas M., Guo D., Papademetriou V // *Expert Opinion on therapeutic targets.*- 2009.-Vol.13(4).-p. 413-425.
128. Dworkin LD Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis. / Dworkin LD, Jamerson KA // *Circulation.*- 2007.-Vol.115.-p.271-276.
129. Egan B.M. US Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008 / Egan B.M., Zhao Y., Axon RN. // *J Am Med Assoc.*-2010.-Vol.303, N.20.-p. 2043-2050.
130. Eirin A. Changes in glomerular filtration rate after renal revascularization correlate with microvascular hemodynamics and inflammation in swine renal

- artery stenosis / Eirin A., Ebrahimi B., Zhang X., Zhu XY., Tang H // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2012.-Vol.5.-p.720-728.
131. Eisenhofer G. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. / Eisenhofer G., Timmers HJ, Lenders J., Bornstein S et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011.- Vol. 96(2).- p.375-384.
132. Eliasziw M. Carotid endarterectomy does not affect long-term blood pressure: observations from the NASCET. / Eliasziw M., Spence JD., Barnett HJ. // *Cerebrovasc Dis.*-1998.-Vol.8.-p.20-24.
133. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts // *J Clin Hypertens (Greenwich)*.-2007.-Vol.9.-p.2-6.
134. Esler M Renal denervation for hypertension: observations and predictions of a founder // *Eur Heart J.*- 2014.-Vol.35.-p.1178-1185.
135. Fronlich ED. Classification of resistant hypertension // *Hypertension*.-1988.- Vol.11.-p.1167-1170.
136. Fukudome Y. Discriminating factors for recurrent hypertension in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy. / Fukudome Y., Fujji K., Arima H. // *Hypertens.Res.*-2002.-Vol.25.-p.11-18.
137. Funder J Endocrine Society. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism:an endocrine society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.*-2008.- Vol.93.-p.3266-3281.
138. Garg IP. Resistant hypertension revisited:a comparison of two university-based cohorts. / Garg IP., Elliott wJ., Folker A.et al. // *Am J Hypertens.*-2005.- Vol.18.-p.619-626.
139. Garovic V. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment / Garovic V., Kane G., Schwartz G. // *Cleveland clinic Journal of medicine* -2005.- Vol.72(12):-p.1135-1146.
140. Gibbs B. Temporary hypotension following endarterectomy for severe carotid stenosis:should we treat it? // *Vasc Endovasc Surg.*- 2003.-Vol.37.-p.33-38.

141. Glodny B. Conn's syndrome and bilateral renal artery stenosis in the presence of multiple renal arteries / Glodny B., Cromme S., Wortler K., Herwig R., Kisters K., Winde G // *J Endocrinol Invest* .-2001.-Vol.24.-p. 268-273.
142. Grassi G. Baroreflex function in hypertension:consequences for antihypertensive therapy / Grassi G., Trevano FQ., Seravalle G., Scopelliti F. et al // *Prog Cardiovasc Dis*.- 2006.-Vol.48(6).-p.407-415.
143. Greenan M. Renal artery stenosis / Greenan M., Dworkin L. // *Nephrology Rounds*.- 2006.-Vol.4(4).-p.6-11.
144. Grumbach M. NIH State-of-the-Science Statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). // *NIH Consens State Sci Statement*- 2002.-Vol.19(2).-p.1-23.
145. Gupta B. Rate,predictors and consequences of hemodynamic depression after carotid artery / Gupta B., Abou-Chebl A., Bajzer C., Schumacher HC., Yadav JS. // *J Am Coll Cardiol*.- 2006.-Vol.47.-p.1538-1543.
146. Hagemann R. Effect of renal revascularization on the development of renal dysfunction in atherosclerotic ischemic nephropathy / Hagemann R., Silva V., Barretti P., Martin L. // *J Bras Nefrol*.-2014.-Vol.36(4).-p.535-541.
147. Hager A. Hypertension in aortic coarctation. // *Minerva Cardioangiol*.-2009.-Vol 57(6).-p.733-742.
148. Heusser K. Carotid baroreceptor simulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive / Heusser K., Tank J., Engelli S. et al // *Hypertension*.- 2010.-Vol.55(3).-p. 619-626.
149. Horita Y. Cause of residual hypertension after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. / Horita Y., Inenaga T., Nakahama H. et al // *Am J Kidney Dis*.-2001.-Vol.37.-p.884-889.
150. Hosn MA. Long-Term effect of the Type of Carotid Endarterectomy on Blood pressure / Hosn MA, Adams B,Pederson M, Kresowik T et al // *Ann Vasc Surg*.- 2017.-Vol. 39.-p.204-208.

151. Jaff MR. Competent care through the lens of the vascular patient:Next step in quality / Jaff MR., Bass TA // Cathet and Cardiovasc Interven.- 2014.-Vol.83(2).-p.169-70.
152. Jennings CG . Renal artery stenosis- when to screen, what to stent? / Jennings CG., Houston JG, Severn A., Bell S., Mackenzie IS. // Curr Atheroscler Rep.-2014.-Vol.16.-p.416-425.
153. Karanikola E. Endovascular management of atherosclerotic renal artery stenosis: post-cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions era winner or false alarm? / Karanikola E., Karaolani G., Galyfos G., Barbaressos E., Palla V., Filis K. // Vascular specialist international. -2017.-Vol. 33(1).-p. 1-15.
154. King SB. The “chicken little” of renal stent trials: the CORAL trial in perspective / King SB., White CJ. // JACC: Cardiovascular interventions.-2014.-Vol.7(1).-p.111-113.
155. Korivi B.et al. Cross-sectional imagingwork-up of adrenal masses. // World J Radiol.-2013.-Vol.5(3).-p.88-97.
156. Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important? // Hippokratia.-2007.-Vol. 11(3).-p.105-107.
157. Kota SK. Coexistence of pheochromocytoma with uncommon vascular lesions / Kota SK., Kota Siva Krishna, Meher LK., Jammula S et al // Indian J Endocrinol Metab.- 2012.-Vol.16(6).-p.962-971.
158. Kota Sunil K. Pheochromocytoma with renal artery stenosis: a case-based review of literature / Kota Sunil K., Kota Siva K., Meher LK., Tripathy PR., Sruti J et al // Journal of Cardiovasc Dis Res.- 2012.-Vol.3(1).-p.36-39.
159. Kristovic D. Cardiac surgery-associated acute kidney injury:risk factors analysis and comparison of prediction models / Kristovic D., Horvatic I., Husedzinovic I., Sutlic Z. et al // Interact CardioVasc Thorac Surg.- 2015.-Vol.21.-p.366-373.
160. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression // Nat Rev Nephrol.- 2009.-Vol.5.-p.677-689.

161. Kuzmanovska D. Pheochromocytoma associated with reversible renal artery stenosis / Kuzmanovska D., Saphazova E., Kocova M., Damjavnoski M. et al // *Nephrol Dial Transplant.*- 2001.-Vol.16.-p.2092-2094.
162. Kwok-Wai Mui Incidental renal artery stenosis is an independent predictor of mortality in patients with peripheral vascular disease / Kwok-Wai Mui, Mengalvio Sleesmijk, Huib van den Hout, Jef van Baal et al. // *J Am Soc Nephrol.*- 2006.-Vol. 17.-p. 2069-2074.
163. Labinson PT Primary hyperaldosteronism associated with hypertensive emergencies. / Labinson PT, White WB, Tendler BE, Mansoor GA // *Am J Hypertens.*-2006.-Vol.19.-p.623-627.
164. Lenders S. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. // *J Clin Endocrinol Metab.*-2014.-Vol.99(6).-p.1915-1942.
165. Lesar CJ. Permissive hypertension during awake eversion carotid endarterectomy:a physiologic approach for cerebral / Lesar CJ.,Sprouse LR., Harris WB. // *J Am Coll Surg.*- 2014.-Vol.218(4).-p.760-766.
166. Lin Y. Factors influencing left ventricular mass regression in patients with primary aldosteronism post adrenalectomy. / Lin Y, Huang K, Lee J, Wang S et al // *J of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*-2010.-Vol.8.-p.1-6.
167. Liu D. Factors for postoperative persistent hypertension in patients with aldosterone-producing adenoma ./ Liu D, Zheng C, Chen Q // *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*-1997.-Vol.35(7):-p.437-439
168. Lo CY. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. / Lo CY, Tam PC, Kung AW, Lam KS // *Ann Surg.*-1996.-Vol.224.-p.125-130.
169. Lohmeier TE. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypertension / Lohmeier TE., Irwin ED., Rossing MA et al // *Hypertension.*- 2004.-Vol.43.-p.306-311.
170. Mancia G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future // *Hypertension.*-2012.-Vol.60.-p.512-517.

171. Mansmann G. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. / Mansmann G., Lau J., Balk E et.al. // *Endocr.Rev.* -2004.-Vol. 25.-p.309-340.
172. Mansoor GA. Coexistence of atherosclerotic renal artery stenosis with primary hyperaldosteronism / Mansoor GA., Tendler BE., Anwar YA., Uwaifo G., White WB // *J Hum Hypertens.*- 2000.-Vol.14(2).-p.151-153.
173. Martin LG. Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty and stent placement for the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults / Martin LG., Rundback JH., Wallace MJ., Cardella JF. Martin LG., Rundback JH., Wallace MJ., Cardella JF. // *J Vasc Interv Radiol.*- 2010.-Vol. 21.-p. 421-430.
174. Martinelli O. Renal stenting for kidney salvage in the management of renal artery atherosclerotic stenosis / Martinelli O., Malaj A., Antiquani PL., Frati G., Belli C., Venosi S et al. // *Angiology.*- 2015.-Vol. 66(8).-p.785-791.
175. McKevitt FM. Effect of treatment of carotid artery stenosis on blood pressure: a comparison of hemodynamic disturbances after carotid endarterectomy and endovascular treatment / McKevitt FM,Sivaguru A., Venables GS., Cleveland TJ., Gaines PA. et al // *Stroke.*- 2003.- Vol.34.-p. 2576-2581.
176. Mendonca WC. Pheochromocytoma associated with arterial fibromuscular dysplasia / Mendonca WC., Espat PA. // *Am J Cl Pathol.*- 1981.-Vol.75(5).-p.749-754.
177. Messerli F.H. Treatment-resistant hypertension: another Cinderella story / Messerli F.H.,Bangalore S. // *Eur Heart J.* -2013.- Vol. 34.- p.1175-1177.
178. Messerli F.H. Renal denervation for Resistant Hypertension? / Messerli F.H., Bangalore S. // *N Engl J Med.*- 2014.-Vol.370.-p.1454-1457.
179. Mills IH. Corticosterone-secreting tumors: with and without renal artery stenosis / Mills IH, Cook RF., Galley JM., Edwards OM., Tait AD. // *Clin Endocrinol.*- 1980.-Vol.13.-p.355-360.

180. Mohan IV. The management of renal artery stenosis:an alternative interpretation of ASTRAL and CORAL / Mohan IV., Bourke V. // *Eur J Endovasc Surg.*-2015.-Vol.49.-p.465-473.
181. Moser M. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension / Moser M., Setaro J.F. // *N Engl J Med.* -2006.- Vol.355.- p.385-392.
182. Neale T. Renal artery revascularization fails to beat medical therapy alone // *MedPage Today* -2009-Nov.11.-p.3-4.
183. Nishimura M. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. / Nishimura M, Uzu T, Fujji T // *Am J Kidney Dis.*-1999.-Vol.33.- p.261-266.
184. Obara T. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. / Obara T., Okamoto T. et al // *Surgery.*- 1992.-Vol.112.-p.987-993.
185. Ormiston JA. First-in-human use of the OneShot renal denervation system from Covidien / Ormiston JA, Watson T, van Pelt N., Stewart R., Haworth P. et al // *EuroIntervention.*- 2013.-Vol.8.-p.1090-1094.
186. Pall D. Triple combinatuin therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine and indapamide SR. / Pall D., Szantol S., Szabo Z. // *Clin Drug Investig.*-2014.-Vol.34.-p.701-708.
187. Papademetriou V. Renal denervation and Symplicity HTN-3. / Papademetriou V., Tsioufis C., Doumas M. // *Circulation Research.*- 2014.-Vol.115.-p.211-214.
188. Parikh S. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use / Parikh S., Shishebor M., Gray B., White Ch., Jaff M. // *Catheterization and Cardiovasc Intervent* -2017.-Vol.84.-p.1163-1171.
189. Park BD. Predictors of clinically significant postprocedural hypotension after carotid endarterectomy and carotid angioplasty with stenting / Park BD., Divinagracia T., Madej O., McPhelimy C., Piccirillo B. et al // *J of Vasc Surg.*-2009.-Vol.50(3).-p.526-533.

190. Park J. Clinical characteristics of resistant hypertension : the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis / Park J., Campese V. // J Clin Hypertens .-2007.-Vol.9.-p.7-12.
191. Park S.. Unmasked chronic renal function deterioration after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism / Park S., Jung W., Park J., Rhee H., Kim J et al. // Kidney Res Clin Pract -2016.-Vol.35(4).-p.255-258.
192. Park S., Jung W., Park J., Rhee H., Kim J et al. Unmasked chronic renal function deterioration after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism // Kidney Res Clin Pract -2016.-35(4):255-258.
193. Paul K. American College of Cardiology. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of high blood pressure in Adults. / Paul K.Whelton, Chair Robert M.Corey et al // J Am Coll Cardiol.-2017-Vol.318(21).-p.4-10.
194. Pauna A. Renal artery stenosis due to ischemic nephropathy // CHS Journal.- 2011.-Vol. 37(4).-p.1-6.
195. Pekarskiy S. Failure of renal denervation in Symplicity HTN-3 is a predictable results of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology / Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E et al // J Hypertens.- 2015.-Vol.1.-p.256.
196. Perkovi V. Factors affecting outcome after percutaneous renal artery stent insertion / Perkovi V., Thomson KR., Becker GJ // J Nephrol.- 2002.-Vol. 215.-p. 649-654.
197. Persu A. European Network Coordinating research of Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers / Persu A., Jin Y., Azizi M et al // J Hum Hypertens.- 2014.-Vol.28.-p.150-156.
198. Philip F. The impact of renal artery stenosis on outcomes after open-heart surgery / Philip F.,Gornik H.,Rajeswaran J.,Blackstone E.,Shishenbor M. // J of the Am Coll of Cardiol.- 2014.-Vol.63(4).-p.310-316.

199. Pierdomenico SD. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true non-responder hypertension / Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R et al. // *Blood Press Monit.*-2006.- Vol.11(6).-p.303-305.
200. Pizzolo F., Pavan C., Guarini P., Trabetti E et al Primary hyperaldosteronism: a frequent cause of residual hypertension after successful endovascular treatment of renal artery disease / Pizzolo F., Pavan C., Guarini P., Trabetti E et al // *J Hypertens.*- 2005.-Vol.23(11).-p.2041-2047.
201. Poulter N.R. for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other Variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B.et al // *Lancet.*-2005.-Vol.366.-p.907-913.
202. Proye CA. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? / Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoux M // *Surgery*-1998.-Vol.124.-p.1128-1133.
203. Radermacher J. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis / Radermacher J., Chavan A., Bleck J., Vitzthum A., Stoess B et al // *N Engl J Med.*- 2001.-Vol.344.-p. 410-417.
204. Ravina F.O. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study. / Ravina F.O., Shamagian L.G., Lopez M.L. et al // *Nefrologia.*-2008.-Vol 4.-p.425-432.
205. Riaz IB. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis / Riaz IB., Husnain M., Riaz H., Asawaer M. // *Am J Cardiol.*- 2014.- Vol.114.-p.1116-1123.
206. Ripp TM. Predictors of renal denervation efficacy in the treatment of resistant hypertension / Ripp TM., Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TR., Zlobina MV et al. // *Curr Hypertens Rep.*- 2015.-Vol.17(12).-p.90.

207. Ritchie J. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization / Ritchie J., Green D., Chrysochou C., Chalmers N. et al. // *Am J Kidney Dis*- 2014.- Vol.63(2).-p.186-197.
208. Rodriguez AJ. Ischemic nephropathy: revascularization or conservative medical treatment? / Rodriguez AJ, Ibeas J, Ribera L, Real J et al. // *NEFROLOGIA*-2005.-Vol.25(3).-p.258-267.
209. Rossi G. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. / Rossi G., Bernini G., Caliumi C et al. // *J Am Coll Cardiol*.-2006.-Vol.48.-p.2293-2300.
210. Rossi G. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. / Rossi G., Bernini G., Desideri G et al // *Hypertension*.-2006.-Vol.48.-p.232-238.
211. Rothwell P. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality and mortality for all acute vascular events in all arterial territories // *Lancet*.- 2005.- Vol.366.-p.1773-1783.
212. Rothwell P.M. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // *Lancet*.-2010.-Vol.375.-p.895-905.
213. Rothwell P. The interpretation between carotid, femoral and coronary artery disease // *Eur Heart J*.- 2001.-Vol.22.-p.11-14.
214. Safley D. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial / Safley D, Chhatriwalla A. // *JAMA Internal Medicine*-2014.- Vol.174(11).-p.1849-1852
215. Sapienza P. Persistent hypertension after removal of adrenal tumours. / Sapienza P., Cavallaro A. // *Eur.J.Sur*.-1999.- Vol.165.-p.187-192.
216. Sawka A. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. / Sawka A., Young W., Tompson G et al // *Ann Intern.Med*.-2001.-Vol.135.-p.258-261.

217. Sazafidis A.. To intarvent or not? A man with multidrug-resistant hypertension, endovascular abdominal aenevrism repair, bilateral renal artery stenosis and end-stage renal disease salvaged with renal artery stenting. / Sazafidis A., Stavridis K, Loutradis Ch., Saratzis AN., Pateinakis P. et al // Blood Pressure-2015.-Vol.135.-p.258-261.
218. Schwartz GL Screening for primary aldosteronism in essential hypertension:diagnostic accuracy of the ratio aldosterone concentration to plasma rennin activity. / Schwartz GL,Turner ST // Clin Chem-2005.-Vol.51.-p.386-394.
219. Sechi L. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. / Sechi L., Colussi G., Di Fabio A. et al // Am J Hypertens-2010.-Vol.23.-p.1253-1260.
220. SHEP Cooperative Reserch Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA.-1991.-Vol.265(24).- p.3255-3264.
221. Shuman LS. Diagnostic imaging and endovascular treatment of renovascular hypertension // The Journal of Lancaster General Hospital.- 2008.-Vol. 3(3).- p.98-101.
222. Simon JF Stenting atherosclerotic renal arteries:time to be less aggressive // Cleve Clin J Med.- 2010.-Vol.27.-p.178-189.
223. Skrzypiec-Spring M. Successful percutaneous angioplasty of renal artery in patient with severe arterial hypertension and symptoms of hyperaldosteronism:a case report / Skrzypiec-Spring M., Spring A., Poczatek K., Nowicki P et al // Kardiol Pol.- 2006.-Vol.64(7).-p.726-727.
224. Sladen RN. Anesthesia and Co-existing disease. / Sladen RN., Coursin D., Ketzler JT // Cambridge University Press-2007 – 396 p.
225. Stomasser M. Update in primary aldosteronism. // J Clin Endocrinol Metab.- 2009.-Vol.94.-p.3623-3630.

226. Stoneham MD. Arterial pressure management and carotid endarterectomy / Stoneham MD., Thompson JP. // *Br J Anaesth.*- 2009.-Vol.102.-p.442-452.
227. Stowasser M. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients / Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. // *J Hypertens.*-2003.-Vol.21.-p.2149-2157.
228. Szymonek M. Różnice w przebiegu pheochromocytoma postaci dziedzicznej i sporadycznej. / Szymonek M, Kowalska A. // *Endokrynol Pol.*-2013.-Vol.64.-p.1-8.
229. Tafur-Soto JD. Renal artery stenosis / Tafur-Soto JD., White CJ et al // *Cardiol Clin.*- 2015.-Vol.33.-p.59-73.
230. Tanemoto M. Aldo sterone-producing adenoma accompanied with renal artery stenosis / Tanemoto M., Honkura K., Abe M., Satoh F. et al // *J Nephrol.*-2006.-Vol.19.-p.540-542.
231. Terzolo M. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. // *European Journal of Endocrinology.*-2011.-Vol.164.-p.851-870.
232. Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated but underrated? // *J Am Soc Nephrol.*- 2008.-Vol.19.-p.656-659.
233. Textor SC Ischemic nephropathy: where are we now? // *J Am Soc Nephrol.*-2004.-Vol.15.-p.1974-1982.
234. Textor SC. Reality and renovascular disease: when does renal artery stenosis warrant revascularization? / Textor SC., Lerman LO. // *Am J Kidney Dis* – 2014.-Vol. 63(2).-p.175-177.
235. Textor SC Timing and Selection for renal revascularization in an Era of negative Trials: what to do? / Textor SC, McKusick MM, Sanjay Misra, Glockner J // *Prog Cardiovasc Dis.*-2009.-Vol.52(3).-p.220-228
236. Tsioufis C. Renal and cardiac effects of renal sympathetic denervation and carotid baroreceptor stimulation. / Tsioufis C., Dimitriadis K., Thomopoulos

- C., Doulas M., Papademetriou V., Stefanadis C. // *Curr vasc Pharmacol.* – 2014.-Vol.12.-p.55-62.
237. Tsunoda K. A case of primary aldosteronism associated with renal artery stenosis and preclinical Cushing's syndrome / Tsunoda K., Abe K., Yamada M., Kato T et al // *Hypertens Res.*- 2008.- Vol.31(8).-p.1669-1675.
238. Tzafiriri AR. Enhanced circumferential ablation using a multi-electrode bipolar/unipolar over-the-wire renal denervation RF catheter system with closed loop sensing / Tzafiriri AR., Bailey L., Keating J., Garsia-Polite F. et al // *J of the Am Coll of Cardiol.*- 2015.-Vol.66(15).-p.839.
239. Van Berkel A. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma./ Van Berkel A, Lenders J., Timmers HJ // *Eur J Endocrinol.*- 2014.-Vol. 170.-p.109-119.
240. Voskuil M. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension: the first Dutch experience / Voskuil M., Verloop WL., Blankestijn PJ et al // *Neth Heart J.*- 2011.-Vol.19.-p.319-323.
241. Watkins MT. Renovascular hypertension and atenosis / Watkins MT., Atkins MD // *ACS Surgery Principle and Practice.*- 2007.- WebMD:1-10.
242. Weber MA. Hypertension treatment and implications of recent cardiovascular outcome trials // *J Hypertens Suppl.*-2006.-Vol. 24.-p.37-44.
243. Weinberg T. Blood pressure response to renal artery stenting in 901 patients from five prospective multicenter FDA-approved trials / Weinberg T., Keyes MJ., Giri J., Rogers KR et al // *Catheter Cardiovasc Interv.*-2014.-Vol.83.-p.603-609.
244. Weinberger MH Is primary aldosteronism a benign disorder? // *AJH.*-2006.-Vol.19.-p.628.
245. Witkowski A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course and glyceimic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea / Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. // *Hypertens.*- 2011.-Vol.58.-p. 218-228.

246. Wustmann K. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension / Wustmann K., Kucera JP., Scheffers I. et al. // *Hypertension*.- 2009.-Vol.54(3).-p.530-536.
247. Xiangyang C. Results of retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting / Xiangyang C., Sung Jennifer C., Brixner D., Kahler K.H. // *Clin Ther*.-2009.-Vol.31.-p.1116-1123.
248. Young WF Jr Management approaches to adrenal incidentalomas:a view from Rochester, Minnesota. // *Endocr.Metab.Clin.N.Am* -2000.-Vol.29.-p.159-185.
249. Young WF Jr The incidentally discovered adrenal mass. Clinical practice. // *N.Engl.J Med*.-2007.-Vol.356.-p.601-610.
250. Zarnke KB. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension:assessment for diagnosis, cardiovascular risk, causes and lifestyle modification / Zarnke KB., McAlister FA., Campbell N., Levine M. et al // *Can J Cardiol*.- 2002.-Vol.18(6).-p.604-624.
251. Zdrojowy-Welna A. Challenges in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma syndrome / Zdrojowy-Welna A., Bednarek-Tupikowska G. // *Neuroendocrinology Letters*.-2014.-Vol.35(5).-p.355-358.
252. Ziaja J. Decrease of arterial hypertension after adrenalectomy in patients without confirmation of adrenal tumor hyperfunction / Ziaja J., Chudek J., Kroli K., Cierniak T., Adamczak M., Wiecek A., Cierpka L.// *Polski przegląd chirurgiczny*-2007.- Vol. 79(4).-p.273-279.
253. Zhou Y. Hypertension outcomes of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism:a systematic review and meta-analysis. / Zhou Y., Zhang M., Ke S., Liu L. // *BMC Endocrine Disorders*-2017.-Vol.11:.-p.335-344.

254. Zoccali C. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. / Zoccali C., Benedetto FA, Mallamaci F. // *J Hypertens.*- 2000.-Vol.18.-p.1207-1213.
255. Zoccali C. Atherosclerotic renal artery stenosis:epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules / Zoccali C., Mallamaci F., Finocchiaro P. // *J Am Soc Nephrol.*-2002.-Vol.13.-p.179-183.
256. Zuccala A. When stenting in renal artery stenosis?Update on pathophysiology of ischemic nephropathy and management strategies / Zuccala A., Rapana R., Mandreoli M. // *Italian Journal of medicine.*-2014.-Vol.8.-p.148-157.
257. Zucchelli P. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: diagnostic approach // *J Am Soc Nephrol.* – 2002.-Vol.13.-p.184-186.