

Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции

Т.Ю. РЕБРОВА, Т.М. РИПП, С.А. АФАНАСЬЕВ, В.Ф. МОРДОВИН, Э.Ф. МУСЛИМОВА

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику адренореактивности мембран эритроцитов после радиочастотной деструкции симпатических нервов почечной артерии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) и оценить возможность использования этого показателя для ранней оценки эффективности инвазивного вмешательства на почечных артериях.

Материалы и методы. Обследовали 24 пациентов с РАГ, получавших полнодозовую антигипертензивную терапию не менее чем тремя препаратами, включая диуретик. Симпатическую денервацию почек (СДП) проводили путем эндоваскулярной радиочастотной абляции (РЧА) почечных артерий (ПА). Суточное мониторирование артериального давления (АД) и определение β -адренореактивности мембран (β -АРМЭ) по изменению осморезистентности эритроцитов выполняли исходно и спустя 1 и 24 нед после РЧА. Терапию в процессе наблюдения не меняли.

Результаты. Включенных в исследование пациентов разделили на 2 группы. У 15 пациентов 1-й группы спустя 1 нед после СДП отмечено снижение β -АРМЭ эритроцитов на 10 усл. ед. и более, снижение среднесуточных систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составило $-8,3$ и $-2,8$ мм рт.ст. У 9 пациентов 2-й группы изменение β -АРМЭ на этом сроке наблюдения отсутствовало, либо показатель увеличивался относительно исходного. Отмечено менее выраженное, чем в 1-й группе, снижение среднесуточных САД и ДАД ($1,4$ и $-1,5$ мм рт.ст. соответственно). Спустя 24 нед после СДП у пациентов 1-й группы отмечено эффективное снижение среднесуточных САД и ДАД на $-25,6/-14,3$ мм рт.ст. соответственно ($p=0,01$ и $0,05$). Средняя β -АРМЭ в этой группе пациентов достоверно снизилась по сравнению с исходной. У пациентов 2-й группы не зафиксировано статистически значимых изменений АД, снижение САД и ДАД составило -7 и -3 мм рт.ст. соответственно. Отмечено значительное снижение β -АРМЭ по сравнению с таковой на сроке 1 нед.

Заключение. Снижение β -АРМЭ в течение 1-й недели после РЧА свидетельствует о снижении активности симпатико-адреналовой системы организма и может быть использовано как ранний показатель эффективности СДП после процедуры.

Ключевые слова: β -адренореактивность клеточных мембран, гипертензия, симпатическая денервация почек, радиочастотная абляция.

A possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation

T.Yu. REBROVA, T.M. RIPP, S.A. AFANASIEV, V.F. MORDOVIN, E.F. MUSLIMOVA

Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

Aim. To investigate time course of changes in the adrenoactivity (AR) of erythrocyte membranes (EM) after radiofrequency ablation of the synaptic nerves of the renal arteries (RA) in patients with resistant hypertension (RH) and to assess whether this indicator can be used for the early evaluation of the efficiency of an invasive intervention into the RA.

Subjects and methods. 24 patients with RH, who received full-dose antihypertensive therapy with at least three drugs, including a diuretic, were examined. Renal sympathetic denervation (RSD) was carried out by endovascular radiofrequency ablation (RFA) of the RA. 24-hour blood pressure (BP) monitoring and determination of the β -adrenoactivity (β -AR) of EM were performed, by taking into account the change in erythrocyte osmoresistance at baseline and 1 and 24 weeks after RFA. The therapy was not changed during the observation.

Results. The patients included in the study were divided into 2 groups. One week following RSD, 15 patients of Group 1 were noted to have a decrease in the β -AR of EM by 10 conditional units or more; average daily systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) reduced by 8.3 and 2.8 mm Hg, respectively. In 9 patients of Group 2, the β -AR of EM was unchanged in this observation period or increased compared with baseline. In this group, the decrease in average daily SBP and DBP was noted to be less pronounced than that in Group 1 (by 1.4 and 1.5 mm Hg, respectively). At 24 weeks after RSD, Group 1 was seen to have an effective daily decrease in average daily SBP and DBP by 25.6 and 14.3 mm Hg, respectively ($p=0.01$ and 0.05). The average value of the β -AR of EM significantly declined compared with baseline. In Group 2, no statistically significant changes were reported; SPB and DBP lowered by 7.0 and 3.0 mm Hg, respectively. There was a significant decrease in the β -AR of EM compared with that at week 1.

Conclusion. The decline in the β -AR of EM within the first week after RFA is suggestive of the decreased activity of the sympatho-adrenal system and may be used as an early efficiency index of RSD after the procedure.

Keywords: β -adrenoactivity of cell membranes; hypertension; renal sympathetic denervation; radiofrequency ablation.

АД — артериальное давление
АГ — артериальная гипертензия
АГП — антигипертензивные препараты
АР — адренорецептор
АРМЭ — адренореактивность мембран эритроцитов

ДАД — диастолическое АД
ПА — почечная артерия
РАГ — резистентная форма АГ
РЧА — радиочастотная абляция
САД — систолическое АД

САС — симпатико-адреналовая система
СДП — симпатическая денервация почек

СМАД — суточное мониторирование АД
β-АРМЭ — β-адренореактивность мембран эритроцитов

В настоящее время в мире более 120 млн человек страдают устойчивой к лекарственным препаратам артериальной гипертонией (АГ); следовательно, поиск и апробация новых методов лечения таких больных является актуальной проблемой современной медицины. В течение последних 5 лет для лечения больных с резистентной формой АГ (РАГ) в клиническую практику внедряется метод симпатической денервации почек (СДП), путем билатеральной транскатетерной радиочастотной абляции (РЧА) почечных артерий (ПА). Однако в настоящее время признается, что эффективность этого метода нуждается в подтверждении, а техника его выполнения требует совершенствования [1, 2]. По данным исследования Symplicity HTN-1, эффективное снижение систолического артериального давления (САД) в результате СДП в течение 2 лет наблюдения менее 140 мм рт.ст. достигнуто у 39%, менее 160 мм рт.ст. — у 82% больных [3]. Следовательно, важно как можно раньше убедиться, что удалось в достаточной мере подавить гиперактивность симпатико-адреналовой системы (САС). В противном случае возможно проведение повторной процедуры.

Известно, что важное место в развитии и прогрессировании АГ занимает дисбаланс регуляции нейрогуморальной системы в пользу повышенной активности САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы организма. Выраженность ответа на адренергический стимул — адренореактивность организма, отражается не только локальным но и генерализованным изменением функционального состояния звеньев САС. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами изменяется количество и функциональное состояние адренорецепторов (АР), происходит их десенситизация («десенситизация»). В литературе широко представлены данные о повышении адренореактивности у пациентов с АГ. При этом показана линейная зависимость между высоким уровнем адренореактивности организма и увеличением атерогенных фракций липопротеинов, что запускает атеросклеротический процесс [4–6]. Мы не встретили работ по оценке адренореактивности мембран эритроцитов (АРМЭ) у пациентов с РАГ. В связи с этим цель нашей работы — исследовать динамику АРМЭ после радиочастотной деструкции симпатических нервов ПА у пациентов с РАГ и оценить возможность использования этого показателя для ранней оценки эффективности инвазивного вмешательства на ПА.

Материалы и методы

В исследование включили 24 пациента с РАГ (см. таблицу). Все пациенты подписали добровольное информированное согла-

Сведения об авторах:

Рипп Татьяна Михайловна — с.н.с. отд. артериальных гипертензий
Афанасьев Сергей Александрович — проф., рук. лабораторий молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики

Мордовин Виктор Федорович — проф., рук. отд. артериальных гипертензий

Муслимова Эльвира Фаритовна — м.н.с. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики

сие на участие в исследовании. Исследование № NCT01499810 (www.ClinicalTrials.gov) одобрено этическим комитетом и утверждено на заседании ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Томска. Критериями включения служили возраст от 18 до 80 лет, устойчивое повышение измеренного на приеме у врача артериального давления (АД) более 160/100 мм рт.ст. на фоне длительного (6 мес и более) приема антигипертензивных препаратов (АГП) 4 групп в комбинации максимально переносимых доз с обязательным использованием диуретика. Клиническое обследование пациентов проводили в 2 этапа: в амбулаторно-поликлиническом и специализированном (артериальных гипертензий) отделениях клиник НИИ Кардиологии. Исключали пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации (MDRD <30 мл/мин/1,73 м²); с симптоматическими формами АГ; с уровнем среднесуточного АД (по результатам суточного мониторирования АД — СМАД) менее 135/85 мм рт.ст.; с острыми и хроническими заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, крови, нервной и эндокринной систем (кроме сахарного диабета 2-го типа) и др., приводящими к развитию признаков недостаточности любой системы; больных онкологическими заболеваниями с рецидивами менее 5 лет назад; беременных или планирующие беременность в период наблюдения, а также пациентов, не подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Процедуру СДП выполняли путем эндоваскулярной РЧА ПА, билатерально с использованием трансформерального доступа (8 точек, под контролем температуры нагрева ткани до целевых 60 °С, предел мощности 8 Вт, продолжительностью 2 мин). Процедуру СДП осуществляли после контрольной рентгеноангиографии через трансформеральный доступ. Медикаментозную терапию на этапе послеоперационного наблюдения пациентов не меняли.

При включении пациентов в исследование исходно, а затем на 7-е сутки и спустя 6 мес после СДП проводили СМАД и забор утром натощак венозной крови для определения активности САС. Активность САС оценивали по β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМЭ) [7], используя коммерческие наборы реагентов β=АРМ=АГАТ. Принцип метода определения β-АРМЭ основан на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипотоническую среду. Торможение гемолиза достигается добавлением к опытной пробе β-адреноблокатора-1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафтalenил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с β-АР мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипотоническом буфере.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistika 6.1. Статистическую значимость полученных данных оценивали с использованием непараметрических критериев Манна—Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых данных в случае распределения, отличного от нормального. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 54,1±8,9 года, индекс массы тела — 31,9±5,2 кг/м², избыточная масса тела наблюдалась у 70% пациентов. До процедуры СДП проводилась комбинированная терапия АГ, в среднем пациенты принимали АГП 4 групп, включая диуретик, в течение не менее 6 мес.

Контактная информация:

Реброва Татьяна Юрьевна — н.с. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики; 634012 Томск, ул. Киевская, 111-а; e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru

Динамика изменения показателя АРМЭ у пациентов, прошедших процедуру симпатической денервации ПА

β-АРМЭ	1-я группа снижение β-АРМЭ на 10 усл. ед. и более	2-я группа снижение β-АРМЭ менее чем на 10 усл. ед.	p_{1-2} (критерий Манна—Уитни)
До РЧА	41,70 (18,80; 57,30)	33,70 (24,53; 47,65)	0,543
1 нед после РЧА	29,21 (15,40; 44,55)*	51,03 (34,29; 64,53)#	0,006
24 нед после РЧА	34,50 (22,45; 41,90)	37,40 (14,73; 49,25)	0,792

Примечание. * — $p < 0,0001$ — для различий в 1-й группе между β-АРМЭ до РЧА и через 1 нед после нее; # — $p < 0,002$ — для различий во 2-й группе между β-АРМЭ до РЧА и через 1 нед после нее.

Сопоставление динамики β-АРМЭ после СДП и индивидуального устойчивого гипотензивного эффекта процедуры на этапах исследования позволило разделить пациентов на 2 группы (см. таблицу). У 15 пациентов, составивших 1-ю группу, спустя 1 нед после процедуры СДП отмечено снижение β-АРМЭ эритроцитов на 10 усл. ед. и более, при этом снижение среднесуточных САД/ДАД составило $-8,3/-2,8$ мм рт.ст. (см. рисунок), отмеченное снижение АД не достигло статистической значимости по отношению к дооперационным показателям.

Во 2-ю группу вошли 9 пациентов, у которых спустя 1 нед после процедуры СДП изменение β-АРМЭ отсутствовало либо отмечалось увеличение показателя (см. таблицу). Средняя β-АРМЭ на этом сроке наблюдения на 23,15 усл. ед. ($p=0,02$) превышала исходную в группе и на 27,22 усл. ед. ($p=0,004$) соответствующее значение в 1-й группе. Стоит также отметить, что исходная средняя β-АРМЭ в этой группе была ниже, чем в 1-й группе, но при статистическом анализе в группах не получено достоверных различий. При СМАД у пациентов 2-й группы отмечено менее выраженное снижение САД и ДАД по сравнению с таковым в 1-й группе, динамика показателей составила $-1,4$ и $-1,5$ мм рт.ст. соответственно.

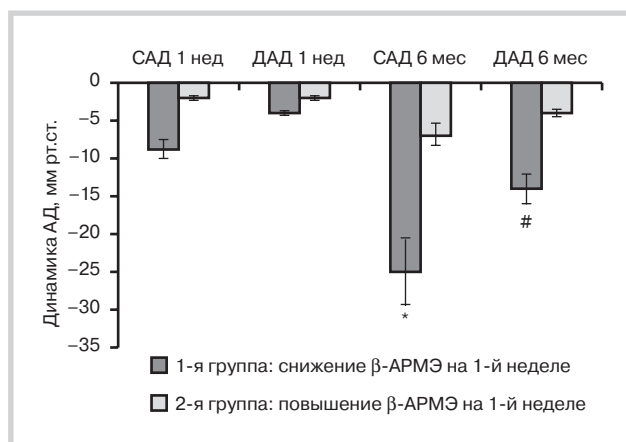
По истечении 24 нед после проведения СДП средняя β-АРМЭ в 1-й группе пациентов статистически значимо снизилась по отношению к исходной. Кроме того, спустя 6 мес после СДП у пациентов этой группы отмечено эффективное снижение среднесуточных САД и ДАД на $-25,6$ и $-14,3$ мм рт.ст. соответственно ($p=0,01$ и $0,05$).

У пациентов 2-й группы спустя 6 мес после операции отмечено значительное снижение β-АРМЭ. Несмотря на положительную динамику β-АРМЭ на этом сроке наблюдения не зафиксировано статистически значимых изменений АД, снижение САД и ДАД составило -7 и -3 мм рт.ст. соответственно.

Обсуждение

По данным литературы, СДП дает ожидаемый результат стойкого снижения АД спустя 6 мес после процедуры в 39% случаев [8]. При этом процесс нормализации АД может быть длительным и не позволяет быстро ответить на вопрос, удалось ли в достаточной мере подавить гиперактивность САС или требуется повторное проведение процедуры [2].

Отмеченное в нашем исследовании значительное превышение β-АРМЭ нормальных значений (2,0–20,0 усл. ед.) у пациентов с РАГ рассматриваемых групп, несмотря на длительный срок терапевтической коррекции АГ, свидетельствует о неадекватно сильной и длительной активации



Динамика среднесуточных САД и ДАД после симпатической денервации ПА.

ДАД — диастолическое АД. Различия снижения среднесуточных САД и ДАД в 1-й группе на сроках наблюдения 1 и 24 нед после РЧА статистически значимы: * — $p < 0,01$ и # — $p < 0,05$ соответственно.

ции САС. Как следствие у этих пациентов происходит компенсаторная десенсibilизация АР — субстрата реализации мембранопротекторного эффекта β-блокаторов. Полученные результаты согласуются с данными литературы о повышении β-АРМЭ у пациентов с эссенциальной АГ в зависимости от длительности заболевания, пола, содержания ОХС [5]. В нашем исследовании средние значения β-АРМЭ у пациентов с АГ, резистентной к лекарственной терапии, практически в 2 раза превышали показатели, характерные для пациентов с АГ, полученные другими исследователями [6, 7], что свидетельствует о более злокачественном течении РАГ по сравнению с АГ, поддающейся терапевтическому лечению. В ряде клинико-экспериментальных работ показатель β-АРМЭ использовался в качестве критерия оценки нестабильности миокарда и внезапной смерти от заболеваний сердца у больных ишемической болезнью сердца в условиях постоянной адренергической стимуляции. К. Shan и соавт. [9] предположили, что уменьшение плотности АР, т.е. защитная десенсibilизация поддерживает резерв сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у больных с заболеваниями сердца.

Распределение пациентов на группы согласно результатам оценки динамики β-АРМЭ на сроке наблюдения 1 нед после СДП позволило выдвинуть предположе-

ние о возможности его использования в качестве раннего показателя эффективности СДП после вмешательства. У пациентов с положительной динамикой (уменьшением) активности САС наблюдалась тенденция к снижению САД и ДАД. В нашем исследовании в пробах крови пациентов этой группы отмечено повышение защитных эффектов блокады β -рецепторов при проведении теста определения осмотической резистентности мембраны эритроцитов, что свидетельствует об увеличении числа β -АР.

Повышение средней β -АРМЭ у пациентов 2-й группы спустя 1 нед после РЧА позволяет сделать предположение о повышении активности САС, что сопровождается компенсаторным уменьшением представительства АР на мембране эритроцитов и снижением протекторного эффекта адrenoблокатора при проведении пробы гипоосмотической устойчивости эритроцитов у пациентов этой группы. Отсутствие ожидаемого снижения САД и ДАД спустя 24 нед после хирургического вмешательства у па-

циентов 2-й группы также свидетельствует о неэффективности процедуры симпатической денервации ПА, что может быть обусловлено анатомическими особенностями расположения адренергических окончаний в более дистальных отделах ПА.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что в 1-й группе пациентов, характеризующейся снижением β -АРМЭ на ранних сроках после СДП, спустя 24 нед после СДП наблюдается снижение САД и ДАД, в то время как отсутствие снижения рассматриваемого показателя или его подъем не ассоциируется с изменением высоких уровней АД. Раннее снижение β -АРМЭ может быть использовано как ранний показатель эффективности СДП после вмешательства.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звартау Н.Э., Емельянов И.В., Зверев Д.А., Конради А.О. Радиочастотная абляция почечных симпатических нервов: современное состояние проблемы. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2014;1(2):59-67.
2. Сулимов В.А., Родионов А.В., Светанкова А.А., Денека И.Э. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):274-279. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-304-308
3. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-917. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
4. Бунова С.С., Елисеева И.П., Остапенко В.А., Фирстова Л.П. и др. Атерогенно-ассоциированная гиперадренореактивность у мужчин с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;1:25-30.
5. Бунова С.С., Остапенко В.А., Николаев Н.А., Нелидова А.В. и др. Артериальная гипертензия и адренореактивность: особенности у больных с ожирением. *Бюллетень СО РАМН* 2008;129(1):77-81.
6. Патент РФ на изобретение №2065744/27.08.1996. Бюл. №24. Стрюк Р.И., Длусская И.Г., Петрова Т.В. Способ лечения гипертонической болезни II стадии. Ссылка активна на 16.05.2016. Доступно по: <http://ru-patentinfo/20/65-69/2065744.html?numbval=%B9206574>
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. *Адренореактивность и сердечно-сосудистая система*. М.: Медицина; 2003.
8. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-1909. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
9. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ et al. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation*. 2000;21(102):599-606. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2599

Поступила 05.11.2015