



# Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Т.Ю. Реброва<sup>✉</sup>, А.Ю. Фальковская, С.А. Афанасьев, В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, Э.Ф. Муслимова

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить исходное состояние адренореактивности, пятилетнюю динамику показателя  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) и проявление антигипертензивного эффекта процедуры радиочастотной деструкции симпатических структур почечной артерии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** В анализ включили 42 пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Процедуру ренальной денервации (РД) почек выполняли путем эндоваскулярной билатеральной транскатетерной радиочастотной абляции почечных артерий. Исследование суточного мониторирования артериального давления (АД) и определение  $\beta$ -АРМ по изменению осморезистентности эритроцитарных мембран проводили исходно, через 1 нед, 6 мес, 1, 2, 3 и 5 лет после РД. Пациенты ретроспективно на сроке наблюдения 6 мес после проведения РД распределены на респондеров (снижение АД на 10 мм рт. ст. и более) и нереспондеров (снижение АД менее 10 мм рт. ст.).

**Результаты.** Спустя 6 мес после РД число респондеров составило 28 (66,7%) человек, через 5 лет – 31 (73,8%) человек. На момент включения в исследование медиана показателя  $\beta$ -АРМ в группе нереспондеров оказалась незначимо выше, чем в группе респондеров. По истечении 6 мес после проведения процедуры РД показатель  $\beta$ -АРМ в группе нереспондеров оказался значимо ниже, чем в группе респондеров ( $p=0,043$ ). При дальнейшем наблюдении в группе респондеров отмечено увеличение медианы  $\beta$ -АРМ, которое достигло значимых различий относительно исходных значений в группе на сроках наблюдения 1 год ( $p=0,036$ ) и 5 лет ( $p=0,004$ ) после РД. Изменение показателя  $\beta$ -АРМ в группе нереспондеров носило волнообразный характер, изменения не достигали критериев значимости.

**Заключение.** Проведение РД в 73,8% случаев сопровождается стабильным в течение 5 лет наблюдения антигипертензивным ответом и повышением  $\beta$ -АРМ, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных механизмов в условиях возрастающей активности симпатoadренальной системы в ответ на снижение АД.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адренореактивность мембран эритроцитов, резистентная артериальная гипертензия, симпатическая денервация почек, радиочастотная абляция

**Для цитирования:** Реброва Т.Ю., Фальковская А.Ю., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Муслимова Э.Ф. Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):757–762.

DOI: <https://doi.org/10.26442/1560-4071-2020-1-3677>

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является значимым фактором риска развития инфаркта миокарда, стабильной и нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и общей смертности [1]. Неконтролируемая гиперактивация симпатической нервной системы может сопровождаться развитием злокачественной гипертензии, резистентной к медикаментозному лечению [2, 3]. В настоящее время разработан и внедрен в клинику способ лечения резистентной АГ (РАГ) посредством симпатической ренальной денервации (РД) [4], которая заключается в разрушении симпатических нервных волокон, соединяющих почки с центральной нервной системой, что сопровождается снижением симпатического тонуса и развитием антигипертензивного эффекта. Вместе с тем данные, касающиеся изменения как почечной, так и глобальной симпатической активности, остаются достаточно противоречивыми. Так, в ряде публикаций продемонстрировано снижение почечных

спилловеров метанефринов после РД [5] и уменьшение активности почечных симпатических нервов [6], однако другим ученым получить подтверждений десимпатизации почек не удалось [7, 8]. Среди исследователей, оценивавших влияние РД на глобальный симпатический тонус, также нет единого мнения. Среди работ с отрицательными результатами следует отметить исследование J. Brinkmann и соавт. [9]. В то же время значительное число ученых документировали снижение симпатoadренального тонуса по данным нейромиографии [10–12]. Однако связи снижения артериального давления (АД) с уменьшением симпатической мышечной активности большинством авторов не отмечено. На основании этого высказано предположение, что снижение АД после РД не имеет прямого отношения к симпато-ингибирующим эффектам процедуры. Безусловно, нельзя не учитывать, что негативные результаты в ряде работ могли являться следствием неполной денервации, тем не менее неоднозначность полученных результа-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Реброва Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0003-3667-9599

Фальковская Алла Юрьевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния артериальных гипертензий. ORCID: 0000-0002-5638-3034

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-6066-3998

<sup>✉</sup>Tatiana Yu. Rebrova. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0003-3667-9599

Alla Yu. Falkovskaya. ORCID: 0000-0002-5638-3034

Sergey A. Afanasiev. ORCID: 0000-0001-6066-3998

## Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympathetic denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension

Tatiana Yu. Rebrova<sup>✉</sup>, Alla Yu. Falkovskaya, Sergey A. Afanasiev, Victor F. Mordovin, Irina V. Zubanova, Elvira F. Muslimova

Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the initial state of adrenergic reactivity and the five-year dynamics of the beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes and the manifestation of the antihypertensive effect of the procedure for radiofrequency destruction of sympathetic structures of the renal artery in patients with resistant arterial hypertension.

**Materials and methods.** The analysis included 42 patients with resistant arterial hypertension. The renal denervation (RD) procedure of the kidneys was performed by endovascular bilateral transcatheter radiofrequency ablation of the renal arteries. The study of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and the determination of  $\beta$ -adrenoreactivity of erythrocytes ( $\beta$ -ARM) by changes in the osmoresistance of erythrocyte membranes were performed initially, 1 week, 6 months, 1, 2, 3 and 5 years after RD. Patients retrospectively, at a follow-up period of 6 months after RD, were divided into responders (decrease in blood pressure by 10 mm Hg or more) and non-responders (decrease in blood pressure less than 10 mm Hg).

**Results.** 6 months after the RD, the number of responders was 28 (66.7%) people, after 5 years – 31 (73.8%) people. At the time of inclusion in the study, the median  $\beta$ -ARM in the group of non-responders was not significantly higher than in the group of responders. After 6 months after the RD procedure, the  $\beta$ -ARM indicator in the non-responder group was significantly lower than in the responder group ( $p=0.043$ ). With further follow-up in the group of responders, an increase in the median  $\beta$ -ARM was noted, which reached significant differences relative to the baseline values in the group at follow-up periods of 1 year ( $p=0.036$ ) and 5 years ( $p=0.004$ ) after RD. The change in the  $\beta$ -ARM indicator in the non-responder group was wavy in nature, the changes did not reach the significance criteria.

**Conclusion.** Renal denervation in 73.8% of cases is accompanied by a stable antihypertensive response for 5 years of observation and an increase in  $\beta$ -ARM, which may indicate the implementation of compensatory mechanisms in conditions of increasing activity of the sympathoadrenal system in response to a decrease in blood pressure.

**Keywords:**  $\beta$ -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, resistant arterial hypertension, sympathetic denervation of the kidneys, radiofrequency ablation

**For citation:** Rebrova TYu, Falkovskaya AYu, Afanasiev SA, Mordovin VF, Zubanova IV, Muslimova EF. Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympathetic denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):757–762. DOI: <https://doi.org/10.26442/1560-4071-2020-1-3677>

тов может свидетельствовать о существовании проблемы с достоверностью оценки симпатической активности и необходимости поиска иных диагностических инструментов, не инвазивных по характеру и доступных для широкого клинического использования. Это особенно актуально, учитывая, что использование таких методов, как измерение спилловеров метанефринов и проведение микроциркуляционной графии, в клинике в настоящее время остается чрезвычайно ограниченными.

В этом контексте особого внимания заслуживает появление нового показателя функциональной активности симпатoadренальной системы, заключающегося в определении количества и функционального состояния адренорецепторов на клетках-мишенях. Показано, что при длительном или сильном стимулирующем воздействии катехоламинов компенсаторно уменьшается их количество либо снижается функциональная активность, происходит снижение способности органов отвечать на стимулирующее действие катехоламинов, т.е. снижение их адренореактивности. Поэтому об изменении состояния адренорецепторов всего организма можно судить по степени  $\beta$ -адренореактивности

мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) [13]. Данный метод нашел свое клиническое применение в оценке симпатической активности у больных после инфаркта миокарда [14–16] и с фибрилляцией предсердий [17]. Учитывая, что патофизиологическую основу действия РД составляет ее влияние на регионарные компоненты симпатической нервной системы, изучение влияния вмешательства на показатели адренореактивности в сопоставлении с динамикой уровней АД важно для понимания механизмов действия процедуры. Вместе с тем данный аспект проблемы до настоящего времени остается недостаточно изученным и представлен в публикации по результатам 2 лет наблюдения [18]. В связи с этим целью данного исследования стало изучение влияния РД на изменения показателей  $\beta$ -адренореактивности (БАР) в сопоставлении с динамикой уровней АД через 5 лет после вмешательства.

**Цель** – изучить исходное состояние адренореактивности, пятилетнюю динамику показателя  $\beta$ -АРМ и проявление антигипертензивного эффекта процедуры радиочастотной деструкции симпатических структур почечной артерии у пациентов с РАГ.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Мордовин Виктор Федорович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертензий. ORCID: 0000-0002-2238-4573

**Victor F. Mordovin.** ORCID: 0000-0002-2238-4573

**Зубанова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния артериальных гипертензий. ORCID: 0000-0001-6995-9875

**Irina V. Zubanova.** ORCID: 0000-0001-6995-9875

**Муслимова Эльвира Фаритовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-7361-2161

**Elvira F. Muslimova.** ORCID: 0000-0001-7361-2161

## Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента с РАГ. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследования номер NCT01499810 и NCT02667912 ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)) одобрены этическим комитетом и утверждены на заседании ученого совета Научно-исследовательского института кардиологии г. Томска.

Критериями включения служили: возраст от 18 до 80 лет и резистентный характер АГ в виде устойчивого повышения среднесуточного АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема 4 групп антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозах с обязательным назначением диуретика, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: симптоматический характер АГ; псевдорезистентность; низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (MDRD < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); невозможность выполнения вмешательства на почечных артериях по причине выраженного атеросклероза или анатомических особенностей, а также высокий риск осложнений вследствие тяжелой сопутствующей патологии либо анафилактических реакций на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе; острые и хронические заболевания почек, желудочно-кишечного тракта, крови, нервной и эндокринной системы (кроме сахарного диабета 2-го типа), приводящие к развитию признаков недостаточности любой системы; гликированный гемоглобин >9%; онкологические заболевания с рецидивами менее 5 лет назад.

Пациенты на протяжении всего периода наблюдения в исследовании получали индивидуальную схему антигипертензивной терапии. Приверженность лечению оценивалась со слов пациента.

Включенным в исследование пациентам выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) и забор образцов крови до процедуры РД, через 1 нед, 6 мес, 1, 2, 3 и 5 лет после нее.

Процедуру РД почек выполняли путем эндоваскулярной билатеральной транскатетерной радиочастотной абляции почечных артерий. Для РД использовали катетеры Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic, США;  $n=38$ ) и MarinR 5F с генератором АТАКР-II (Medtronic, США;  $n=4$ ; температура концевой электрода от 50 до 60°C); среднее количество точек абляции составило 13,5±1,7.

СМАД выполняли по стандартной методике с использованием системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

Показатель β-АРМ определяли в образцах цельной венозной крови с использованием коммерческого набора β-АРМ (ООО «Агат-Мед», Москва). Принцип метода оценки β-АРМ основан на феномене торможения гипосмотического гемолиза эритроцитов β-адреноблокатором – 1-(Изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с β-адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипосмотическом буфере. За 100% принимали гемолиз эритроцитов в гипосмотическом буфере, не содержащем β-адреноблокатор. За норму приняты рекомендованные производителем величины β-АРМ от 2 до 20 усл. ед. Величина β-АРМ > 20 усл. ед. отражала уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов и снижение адренореактивности.

На сроке наблюдения через 6 мес после проведения процедуры РД пациенты ретроспективно распределены в 2 группы:

- 1-я группа – респондеры – пациенты, у которых среднесуточное систолическое АД (САД-24) снизилось на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным;
- 2-я группа – нереспондеры – пациенты, у которых САД-24 не снизилось либо снизилось менее чем на 10 мм рт. ст.

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представляли в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ( $M \pm SD$ ), а также доверительных интервалов  $M$  [95% доверительный интервал] (для оценки величины эффекта вмешательства). Данные в таких выборках сравнивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха [ $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ )], для определения достоверности межгрупповых различий использовали тест Манна–Уитни, для оценки динамики показателей – Уилкоксона. Различия величин оценивались как значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование с выполнением РД включены 44 пациента с РАГ (28 женщин и 16 мужчин), из них РД выполнена у 42 пациентов, двое выбыли из исследования на этапе ангиографии почечных артерий ввиду наличия значимого стеноза. Клиническая характеристика пациентов, которым выполнена РД, и характер антигипертензивной терапии представлены в **табл. 1**.

Число респондеров через 6 мес после РД составило 28 (66,7%) человек, через 5 лет – 31 (73,8%) человек. Результаты анализа СМАД на этапах наблюдения пациентов в группах респондеров и нереспондеров представлены на **рис. 1**. Ретроспективный обсчет показателей САД-24 и среднесуточного диастолического АД (ДАД-24) в группах респондеров и нереспондеров на сроке включения в исследование не показал значимого различия между ними. Через 7 дней после проведения процедуры РД в группе респондеров отмечено статистически значимое снижение показателя САД-24 относительно исходных значений в группе ( $p=0,001$ ) при неизменных значениях ДАД-24. Через 6 мес после проведения РД в группе респондеров наблюдается еще более выраженное снижение САД-24 (-23,6 [14,6; 30,6] мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ). Достигнутые показатели СМАД в этой группе сохранялись на протяжении всего пятилетнего периода наблюдения. Количество антигипертензивных препаратов на протяжении всего срока исследования в обеих группах оставалось стабильным.

Статистический анализ значений β-АРМ в исследуемых группах пациентов на момент включения показал, что медиана показателя β-АРМ в группе нереспондеров оказалась выше, чем в группе респондеров, но при этом между группами не получено достоверно значимых различий (**рис. 2**). Спустя 1 нед после процедуры РД медиана значения β-АРМ в группе респондеров оставалась на том же уровне, в то время как в группе нереспондеров отмечена тенденция к ее увеличению. По истечении 6 мес после проведения процедуры РД показатель β-АРМ в группе нереспондеров оказался значимо ниже, чем в группе респондеров ( $p=0,043$ ). При дальнейшем наблюдении в группе респондеров отмечено увеличение медианы β-АРМ, которое достигло достоверно значимых различий относительно исходных значений в группе на сроках наблюдения 1 год

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Показатель	Значение показателя
Мужской пол, абс. (%)	15 (35,7)
Возраст, лет ( $M \pm SD$ )	57,3 $\pm$ 7,9
Продолжительность АГ, лет ( $M \pm SD$ )	23 $\pm$ 11,2
Индекс массы тела, г/м <sup>2</sup> ( $M \pm SD$ )	34,5 $\pm$ 5,6
ГЛЖ, абс. (%)	38 (90,5)
ММЛЖ, г ( $M \pm SD$ )	252 $\pm$ 64,2
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	20 (47,6)
ИБС, абс. (%)	23 (54,8)
Инфаркт миокарда/реvascularизация в анамнезе, абс. (%)	7 (16,7)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (14,3)
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ( $M \pm SD$ )	78,8 $\pm$ 16,2
САД-24, мм рт. ст. ( $M \pm SD$ )	159,9 $\pm$ 16,6
ДАД-24, мм рт. ст. ( $M \pm SD$ )	88,1 $\pm$ 13,5
Количество антигипертензивных препаратов ( $M \pm SD$ )	4 $\pm$ 1
$\beta$ -Блокаторы	31 (73,8%)
Ингибиторы АПФ/сартаны	42 (100%)
Антагонисты кальция	32 (76%)
$\alpha$ -Блокаторы	2 (4,8%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	14 (33,3%)
Диуретики	42 (100%)
Препараты центрального действия	10 (23,8%)

*Примечание.* ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕР), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

( $p=0,036$ ) и 5 лет ( $p=0,004$ ) после РД. Изменение показателя  $\beta$ -АРМ в группе нереспондеров носило волнообразный характер, на сроках наблюдения 6 мес и 3 года наблюдалось снижение  $\beta$ -АРМ, в то же время через 1 нед, 2 года и 5 лет медиана  $\beta$ -АРМ превышала исходные значения в группе, однако эти изменения не достигали критериев статистической значимости ( $p=0,11$  для пятилетней динамики).

## Обсуждение

Одним из важных результатов нашей работы стало выявление исходно повышенных значений уровня  $\beta$ -АРМ у больных РАГ по сравнению с данными Р.И. Стрюк и соавт., согласно которым референсные значения показателя  $\beta$ -АРМ находятся в диапазоне от 2 до 20 усл. ед. [13]. На сегодняшний день доказана роль преобладания активности симпатического звена вегетативной нервной системы в патофизиологических механизмах развития лекарственно-устойчивой гипертонии, прогрессирования заболевания и неблагоприятных осложнений [19, 20]. Полученные в настоящем и предыдущих исследованиях результаты [21, 22] в виде повышенных величин  $\beta$ -АРМ эритроцитов у паци-

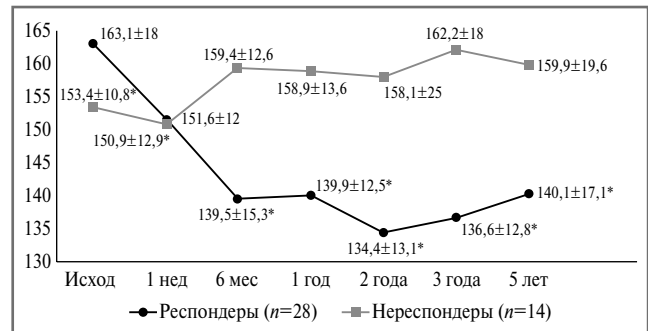


Рис. 1. Изменение показателей САД-24 в группах респондеров и нереспондеров после РД ( $M \pm SD$ ).

\* $p < 0,01$ .

Fig. 1. Changes in the average daily systolic arterial pressure in groups of responders and non-responders after renal denervation ( $M \pm SD$ ).

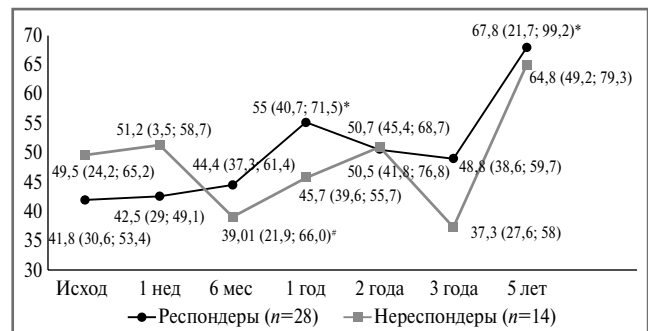


Рис. 2. Изменение  $\beta$ -АРМ у больных РАГ после РД у респондеров и нереспондеров после РД.

\* $p < 0,01$  по сравнению с исходом; # $p < 0,05$  для межгруппового сравнения.

Fig. 2. Alteration of  $\beta$ -adrenal activity of erythrocyte membranes in patients with resistant arterial hypertension after renal denervation in responders and non-responders.

ентов с РАГ, отражающих уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов и снижение адренореактивности, наиболее вероятно, служат показателем компенсаторной десенситизации рецепторного аппарата клетки в ответ на патологически продолжительную активность симпатической нервной системы.

Наблюдение пациентов с РАГ после выполнения РД показало, что антигипертензивный эффект процедуры спустя 6 мес после проведения абляции симпатических нервных окончаний почечных артерий развивался в 66,7% случаев, а через 5 лет – у 31 (73,8%) человека. Полученный результат согласуется с приведенными в литературе показателями эффективности РД, согласно которым ожидаемый результат стойкого снижения АД спустя 6–12 мес после процедуры наблюдается от 39 [23] до 80% [24–26] случаев. Достигнутая в группе респондеров антигипертензивная эффективность процедуры РД сохранялась в течение пятилетнего срока наблюдения.

Проведение РД, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект в группе респондеров, не сопровождалось значимыми изменениями  $\beta$ -АРМ на ранних сроках наблюдения, однако в отдаленном периоде у лиц с выраженным снижением АД отмечается повышение БАР, что соответствует ранее опубликованным работам [18]. Повыше-

ние БАР может быть результатом активации барорефлекса в ответ на снижение АД, сопровождающейся активацией центрального отдела вегетативной нервной системы, и, таким образом, дополнительным стимулом для повышения симпатической активности по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение регионарной симпатической активности почек. Дополнительным стимулом для активации симпатической нервной системы может служить снижение регионарной симпатической активности почек. Следуя этой концепции, чем больше снижается АД и симпатическая активность почек, тем в большей степени должно быть повышение  $\beta$ -АРМ. Данное предположение подтверждается более значимым повышением  $\beta$ -АРМ именно в группе респондеров, степень снижения АД которых более выражена и могла приводить к большей ответной активации симпатической нервной системы. Вместе с тем такая ответная реакция, по-видимому, не имеет особой клинической значимости, принимая во внимание стабильность гипотензивного эффекта.

### Заключение

В результате выполненных исследований показано, что у больных РАГ высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений исходно наблюдаются повышенные уровни  $\beta$ -АРМ, отражающие снижение адренореактивности. РД сопровождается повышением  $\beta$ -АРМ на фоне значимого и стабильного в течение 5 лет антигипертензивного ответа, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных механизмов в условиях возрастающей активности симпатoadrenalовой системы в ответ на снижение АД. Это подтверждается более значимым повышением  $\beta$ -АРМ именно в группе респондеров, степень снижения АД которых более выражена и могла приводить к большей ответной активации симпатической нервной системы. Полученные данные имеют важное значение для понимания механизмов действия процедуры, а сам показатель возможно рассматривать в качестве индикатора изменения симпатической активности  $\beta$ -АРМ после РД у пациентов с РАГ.

Ограничениями настоящего исследования стали небольшой объем выборки и оценка приверженности лечению по данным опроса. В связи с этим требуются дальнейшие исследования для подтверждения настоящих выводов. Перспективами дальнейших исследований могут стать оценка предикторной значимости адренореактивности

мембран эритроцитов при различных фенотипах АГ, а также ее динамика в зависимости от исходной степени фармакологической адреноблокады.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом [NCT01499810 и NCT02667912 ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov))] НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center (NCT01499810 и NCT02667912). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
БАР –  $\beta$ -адренореактивность  
ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление  
РАГ – резистентная артериальная гипертония

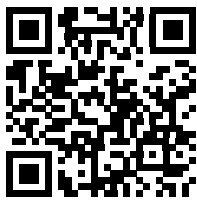
РД – ренальная денервация  
САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 $\beta$ -АРМ –  $\beta$ -адренореактивность мембран эритроцитов

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Murray CJ, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
- Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):195–204. DOI:10.20452/pamw.3971
- Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457–66. DOI:10.1016/j.jash.2016.02.015
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Новые возможности ренальной денервации. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):84–8 [Ageeva RA, Danilov NM, Shekova GV, et al. New opportunities of renal denervation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(6):84–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000588

5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60566-3
6. Veiga AC, Milanez MIO, Ferreira GR, et al. Selective afferent renal denervation mitigates renal and splanchnic sympathetic nerve overactivity and renal function in chronic kidney disease-induced hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(4):765-73. DOI:10.1097/HJH.0000000000002304
7. Goldschmeding R, Vink A, Weggemans C, et al. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1608-10. DOI:10.1093/ndt/gfu192
8. Dobrowolski LC, Eeftink Schattenkerk DW, Krediet CTP, et al. Renal sympathetic nerve activity after catheter-based renal denervation. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):8. DOI:10.1186/s13550-018-0360-1
9. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult to control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension*. 2012;60:1485-90. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201186
10. Nishi EE, Lopes NR, Gomes GN, et al. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure. *Hypertens Res*. 2019;42(5):628-40. DOI:10.1038/s41440-018-0171-9
11. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension*. 2015;65(6):1209-16. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04823
12. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2017;35(5):1100-8. DOI:10.1097/HJH.0000000000001262
13. Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003 [Striuk RI, Dluskaia IG. Adrenoreaktivnost i serdechno-sosudistaia sistema. Moscow: Meditsina, 2003 (in Russian)].
14. Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., и др. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3735 [Vorobyeva DA, Rebrova TYu, Afanasyev SA, et al. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3735 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3735
15. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407 [Garganeeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, et al. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-1-3407
16. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А., и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):44-8 [Rebrova TYu, Muslimova EF, Aleksandrenko VA, et al. Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):44-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200592
17. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):35-9 [Borisova EV, Afanasev SA, Rebrova TYu, et al. Changes in adrenergic reactivity in patients with paroxysmal atrial fibrillation while taking sotalol, depending on the tone of the autonomic nervous system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(1):35-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688135-39
18. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология*. 2021;61(8):32-9 [Zyubanova IV, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, et al. Erythrocyte Membranes Beta-Adrenoreactivity Changes After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension, Relationship With Antihypertensive and Cardioprotective Intervention Efficacy. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32-9 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.8.n1556
19. Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):195-204. DOI:10.20452/pamw.3971
20. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457-66. DOI:10.1016/j.jash.2016.02.015
21. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., и др. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):10-3 [Rebrova TYu, Ripp TM, Afanasyev SA, et al. Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(8):10-3 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688810-13
22. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., и др. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):14-8 [Ripp TM, Rebrova TYu, Mordovin VF, et al. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(8):14-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688814-18
23. Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
24. Dasgupta I, Sharp ASP. Renal sympathetic denervation for treatment of hypertension: where are we now in 2019? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(5):498-506. DOI:10.1097/MNH.0000000000000532
25. Гапон Л.И., Микова Е.В., Криночкин Д.В., и др. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):153-60 [Gapon LI, Mikova EV, Krinochkin DV, et al. Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):153-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2021.3.201090
26. Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):318-32 [Ionov MV, Emelianov IV, Yudina YuS, et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):318-32 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2022



OMNIDOCTOR.RU