

Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек

Афанасьев С. А., Попова А. А., Реброва Т. Ю., Манукян М. А., Личикаки В. А., Рюмшина Н. И., Муслимова Э. Ф., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Исследование информативности маркеров симпатической активности и присутствия паранефрально локализованной жировой ткани (ПНЖТ) при оценке снижения функции почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материал и методы. В исследование включено 63 пациента с РАГ обоего пола в возрасте 40-80 лет. В основную группу включены 19 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Контрольную группу составили 44 пациента с РАГ без ХБП. У всех пациентов оценивали показатели мочевой кислоты, липидного спектра крови, β -адренореактивность мембран эритроцитов, свободного метанефрина и норметанефрина плазмы и суточной мочи. Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, вычисленной по формуле СКД-EPI. Мониторинг суточного артериального давления проводили на плечевой артерии одной руки с интервалами в 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время. Размеры почек и ПНЖТ рассчитывали по результатам магнитно-резонансных томографий.

Результаты. В обеих группах пациентов было показано значимое повышение показателей норметанефрина крови и β -адренореактивность мембран эритроцитов относительно референсных значений. Показатели метанефрина крови и суточной мочи не выходили за пределы референсных интервалов. Не удалось выявить различий между показателями симпатической активности основной и контрольной групп. У пациентов основной группы толщина ПНЖТ была больше ($p=0,013$), а диаметр почек меньше ($p=0,046$) чем у пациентов контрольной группы.

Заключение. Наличие ХБП у пациентов с РАГ не сопровождается дополнительным значимым изменением состояния симпатической

регуляции, оцениваемой по уровням катехоламинов крови и суточной мочи, степени десенситизации адренорецепторов и вариабельности артериального давления. Увеличение паранефральной жировой ткани по данным магнитно-резонансных томографий у больных РАГ связано со снижением фильтрационной функции почек.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, паранефральная жировая ткань, β -адренореактивность мембран эритроцитов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/05-2024

Рецензия получена 22/05-2024

Принята к публикации 18/07-2024



Для цитирования: Афанасьев С. А., Попова А. А., Реброва Т. Ю., Манукян М. А., Личикаки В. А., Рюмшина Н. И., Муслимова Э. Ф., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю. Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4047. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4047. EDN DJRZQ

Sympathetic activity markers in patients with resistant hypertension with renal dysfunction

Afanasyev S. A., Popova A. A., Rebrova T. Yu., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Ryumshina N. I., Muslimova E. F., Zyubanova I. V., Solonskaya E. I., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the informativeness of sympathetic activity markers and perirenal adipose tissue (PRAT) in assessing renal function decline in patients with resistant hypertension (RH).

Material and methods. The study included 63 patients with RH of both sexes aged 40-80 years. The main group included 19 patients with chronic kidney disease (CKD). The control group consisted of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru

[Афанасьев С. А.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Попова А. А. — аспирант отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Манукян М. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Рюмшина Н. И. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-6158-026X, Муслимова Э. Ф. — н.с. лаборатории молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Зюбанова И. В. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Солонская Е. И. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И. А. — ординатор отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640, Мордовин В. Ф. — профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А. Ю. — руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034].

44 patients with RH without CKD. All patients were assessed for uric acid, blood lipid profile, beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, free metanephrine and normetanephrine in plasma and 24-hour urine. The renal function was assessed by the glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI equation. Twenty-four hour blood pressure monitoring was performed on the brachial artery of one arm at intervals of 15 minutes during the day and 30 minutes at night. Kidney size and PRAT were calculated based on the magnetic resonance imaging.

Results. In both groups of patients, a significant increase in blood normetanephrine and beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes relative to the reference values was shown. Blood and 24-hour urine metanephrine were within the reference intervals. No differences were found between the sympathetic activity indices in the main and control groups. In the main group patients, the PRAT thickness was greater ($p=0,013$), and the kidney diameter was smaller ($p=0,046$) than in the control group patients.

Conclusion. CKD in RH patients is not accompanied by additional significant changes in sympathetic regulation, assessed by the blood and 24-hour urine catecholamine levels, the degree of beta-adrenergic receptor desensitization and variability of blood pressure. PRAT increase according to magnetic resonance imaging in patients with RH is associated with a decrease in renal filtration function.

Keywords: resistant hypertension, chronic kidney disease, perirenal adipose tissue, beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes.

Relationships and Activities: none.

Afanasyev S. A.* ORCID: 0000-0001-6066-3998, Popova A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Lichikaki V. A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Ryumshina N. I. ORCID: 0000-0002-6158-026X, Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Solonskaya E. I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I. A. ORCID: 0000-0002-5954-1640, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Corresponding author: tursky@cardio-tomsk.ru

Received: 16/05-2024

Revision Received: 22/05-2024

Accepted: 18/07-2024

For citation: Afanasyev S. A., Popova A. A., Rebrova T. Yu., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Ryumshina N. I., Muslimova E. F., Zyubanova I. V., Solonskaya E. I., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu. Sympathetic activity markers in patients with resistant hypertension with renal dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4047. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4047. EDN DZJRZQ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖТ — жировая ткань, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПНЖТ — паранефрально локализованная ЖТ, РАГ — резистентная АГ, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, β -АРМ — β -адренореактивность мембран эритроцитов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гиперсимпатикотония и увеличение паранефральной жировой ткани — наиболее частые спутники резистентной артериальной гипертензии (АГ). Паранефральное ожирение нарушает функцию почек и поддерживает гиперсимпатикотонию. Однако информативность маркеров симпатической активности и размеров паранефральной жировой ткани для оценки функции почек при резистентной АГ исследована недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследование лабораторных и клиническо-инструментальных показателей пациентов с резистентной АГ и отсутствием или наличием хронической болезни почек показало, что при дисфункции почек изменения активности симпатической системы не наблюдается. Увеличение паранефрального жира связано со снижением функции почек.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sympathetic hyperactivity and an increase in perirenal adipose tissue are the most common companions of resistant hypertension (HTN). Perirenal obesity impairs renal function and maintains sympathetic hyperactivity. However, the informativeness of sympathetic activity markers and perirenal adipose tissue size for assessing renal function in resistant HTN has not been sufficiently studied.

What might this study add?

- A study of clinical and paraclinical parameters of patients with resistant HTN and the absence or presence of chronic kidney disease showed that no changes in the sympathetic activity are observed in renal dysfunction. An increase in perirenal fat is associated with a renal function decrease.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является частым осложнением артериальной гипертензии (АГ) и особенно её резистентной формы (РАГ). Отмечается, что осложнение в виде ХБП С2-С4 стадий встречается не < чем у 40% пациентов с РАГ [1]. В настоящее время о РАГ можно говорить в тех

случаях, когда целевой уровень артериального давления (АД) не удаётся достичь на фоне приема ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик [2]. Показано, что значительное место в патогенезе почечного повреждения занимают развитие фиброза, а также гиперактивация симпатической иннервации почек [3, 4]. Стойкая гиперактиваци-

ция симпатического отдела вегетативной нервной системы характерна и для РАГ [5, 6]. Возможно, это является одним из важных факторов взаимного влияния РАГ и ХБП. Считается, что определение содержания метанефринов и норметанефринов в крови и суточной моче позволяет доступно и безопасно оценивать изменение симпатической активности [4]. Новым способом оценки симпатической активности можно считать определение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ). Этот метод предложен Стрюк Р. И. и Длусской И. Г. [7]. Согласно мнению авторов метода, индикатором симпатической активности служит выраженность ответа на адренергический стимул. Известно, что количество и чувствительность β -адренорецепторов меняется в зависимости от выраженности присутствия катехоламинов в крови пациентов. Показано, что значение β -АРМ увеличивается при уменьшении количества активных β -адренорецепторов на поверхности клеток, что свидетельствует о высокой симпатической активности. Ранее нами было показано, что β -АРМ является информативным показателем при оценке развития хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [8] и эффективности процедуры радиочастотной абляции по поводу фибрилляции предсердий [9]. Показана информативность показателя β -АРМ при абляции почечных артерий у пациентов с РАГ [6]. Среди инструментальных методов оценки симпатической активности применяется и контроль за изменением вариабельности АД в течение суток [10].

Не менее значимым спутником РАГ является ожирение [11]. При этом ожирение само способствует нарушению функции почек и поддержанию гиперсимпатикотонии. Отмечается, что особое значение может иметь жировая ткань (ЖТ) паранефральной локализации (ПНЖТ) [12]. Увеличение толщины ПНЖТ предложено рассматривать как возможный ранний признак повреждения почек при ожирении.

Повреждение почек при увеличении ПНЖТ связывают с нарушением внутривисцерального кровотока, водно-солевого гомеостаза и секреторной функции в результате прямого обструктивного воздействия на паренхиму почек. Негативно на функцию почек влияет и избыточная продукция ЖТ целого ряда метаболических факторов [13].

Таким образом, целью работы послужило исследование информативности маркеров симпатической активности и присутствия ПНЖТ при оценке снижения функции почек при РАГ.

Материал и методы

В одномоментное одноцентровое исследование было включено 63 пациента обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет с истинной неконтролируемой РАГ согласно дей-

ствующим национальным рекомендациям по АГ [2]. АГ определялась как резистентная в случае устойчивого повышения среднесуточного АД $>140/90$ мм рт.ст. на фоне приема 4-х групп антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозах с обязательным назначением диуретика. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов при наличии хотя бы одного из следующих критериев: симптоматический характер АГ; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле CKD-EPI—Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); беременность; опухоли или хронические воспалительные заболевания почек; невозможность проведения магнитно-резонансного исследования.

Пациенты с дисфункцией почек (n=19) были выделены в основную группу. Показатель рСКФ у пациентов этой группы составил 50,2 [41,0; 56,7] мл/мин/1,73 м². Остальные 44 пациента с РАГ без ХБП составили контрольную группу.

Проведенное исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000г и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г № 266. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института (протокол № 208 от 20.01.2021г).

Всем пациентам были выполнены лабораторные и клиническо-инструментальные исследования.

Для лабораторных исследований использовали суточную мочу и периферическую (венозную) кровь, которую брали утром натощак в пробирки BD Vacutainer K3-EDTA (3 мл). В образцах крови всем пациентам оценивали β -АРМ, используя коммерческий набор "Бета-АРМ-Agat" (ООО "Агат-Мед", Россия <https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>) в соответствии с инструкцией производителя. Количественное определение свободного метанефрина и норметанефрина в образцах плазмы и суточной мочи проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов LDN Labor Diagnostika Nord (Германия). За референсные значения лабораторных показателей принимали уровни анализа, указанные в инструкции производителя.

Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, значение которой рассчитывали по формуле CKD-EPI [14].

Мониторирование суточного АД проводили на плечевой артерии одной руки в течение 24 ч с интервалами в 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время. При выполнении исследования использовали системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) и BPLab (ООО "Петр Телегин", Россия).

Ожирение диагностировали при значении индекса массы тела ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение — при окружности талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин.

Данные о ПНЖТ получали по результатам магнитно-резонансных томографий (МРТ), проведенных на высокопольном томографе (Titan Vantage, Toshiba, 2010, Япония). Исследование выполняли в положении паци-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа ХБП(+), n=19	Контрольная группа ХБП(-), n=44	p
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	50,2 [41,0; 56,7]	76,9 [70,4; 90,5]	0,001
Пол (мужчины), n (%)	8 (42)	22 (50)	0,729
Возраст (годы)	69,0 [64,0; 76,0]	66,0 [60,0; 72,0]	0,001
Продолжительность АГ (годы)	17,0 [10,0; 25,0]	20,0 [11,0; 32,0]	0,633
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (84)	21 (47)	0,185
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	17 (89)	19 (43)	0,090
ИМТ, кг/м ² , M±SD	35,9±6,2	33,8±4,4	0,064
Ожирение, n (%)	14 (74)	34 (77)	0,910
Абдоминальное ожирение, n (%)	16 (84)	41 (93)	0,802
Количество регулярно принимаемых антигипертензивных препаратов	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,551
ИАПФ/БРА, n (%)	18 (95)	44 (100)	0,890
АК, n (%)	13 (68)	38 (86)	0,581
β-блокатор, n (%)	15 (79)	34 (77)	0,959
Спиронолактон, n (%)	9 (47)	19 (43)	0,850
α-блокатор, n (%)	3 (16)	7 (16)	0,991
Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	2 (10,5)	11 (25)	0,278

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИМТ — индекс массы тела, M±SD — среднее ± стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2

Уровни маркеров активности симпатической системы у пациентов с наличием и отсутствием ХБП, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа ХБП(+), n=19	Контрольная группа ХБП(-), n=44	p	Референсные значения
Метанефрины крови, пг/мл	60,9 [48,4; 74,4]	69,5 [51,9; 107,7]	0,194	<90
Метанефрины суточной мочи, мкг/сут.	97,0 [40,0; 107,0]	101,0 [74,5; 146,5]	0,234	25-312
Норметанефрины крови, пг/мл	278,4 [230,4; 353,9]	336,7 [275,5; 573,8]	0,153	<190
Норметанефрины суточной мочи, мкг/сут.	154,0 [132,0; 310,0]	228,0 [186,5; 300,5]	0,579	35-445
β-АРМ, усл. ед.	40,98 [17,2; 49,8]	45,7 [30,6; 59,6]	0,869	2-20

Примечание: Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ХБП — хроническая болезнь почек, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

ента лежа на спине с расположенными вдоль тела руками в аксиальной и коронарной проекциях с синхронизацией по дыханию. Область сканирования включала расстояние от купола диафрагмы до входа в малый таз. Обработку изображений выполняли с использованием программных средств 3D Slicer 4.9.0 (2018) и Centricity Universal Viewer v.6.0 (GE, 2020) на базе Центра коллективного пользования "Медицинская геномика". Обведение ЖТ было полуавтоматическим, согласно подобранному диапазону интенсивности МР-сигнала, соответствующего ЖТ, с возможностью ручной корректировки. Определяли диаметр почки (передне-задний размер почки, измеренный на уровне почечной вены) и диаметр Герота (расстояние между листками фасции Герота на уровне почечной вены). Толщину ПНЖТ рассчитывали как разность между диаметром Герота и диаметром почки. Помимо этого, рассчитывали отношение диаметра почки к толщине паранефральной клетчатки (диаметр почки/ПНЖТ).

Статистический анализ данных приводили с использованием программы STATISTICA 10,0. Гипотезу

распределения Гаусса проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q25; Q75]. Анализ количественных переменных проводили при помощи критерия Уилкоксона. Качественные данные анализировали с использованием таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). Корреляционные связи оценивали с использованием непараметрического корреляционного коэффициента Спирмена. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены клинико-демографические характеристики пациентов основной и контрольной групп. В группе пациентов с РАГ и ХБП (основная группа) показатель рСКФ в 1,7 раза ниже, чем в группе с РАГ (контроль), что отражает наличие ХБП. Значимое различие между

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа ХБП(+), n=19	Контрольная группа ХБП(-), n=44	p	Референсные значения
Вариабельность САД, мм рт.ст.	16,0 [11,0; 18,0]	17,0 [13,0; 22,0]	0,976	<15 мм рт.ст. (дневные часы) <14 мм рт.ст. (ночные часы)
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,0 [9,0; 15,0]	12,0 [9,0; 15,0]	0,814	<15 мм рт.ст. (дневные часы) <12 мм рт.ст. (ночные часы)
Вариабельность ЧСС, уд./мин	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,188	5-25 уд./мин
Суточный индекс САД, %	3,0 [-2,0; 8,0]	6,0 [3,0; 14,0]	0,312	>10% и <20%
Суточный индекс ДАД, %	9,0 [7,0; 13,0]	11,0 [5,0; 19,0]	0,696	>10% и <20%

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, Ме — медиана, САД — систолическое АД, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между рСКФ (мл/мин/1,73 м²) и показателями активности симпатической системы

Показатель	Коэффициент корреляции	p
β-АРМ, усл. ед.	r=0,09	0,557
Метанефрины крови, пг/мл	r=0,03	0,883
Норметанефрины крови, пг/мл	r=0,16	0,468
Метанефрины суточной мочи, мкг/сут.	r=0,03	0,834
Норметанефрины суточной мочи, мкг/сут.	r=0,28	0,053
Вариабельность САД, мм рт.ст.	r=0,09	0,502
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	r=0,05	0,728
Вариабельность ЧСС, уд./мин	r=0,21	0,096
Суточный индекс САД, %	r=0,20	0,121
Суточный индекс ДАД, %	r=0,09	0,508

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], САД — систолическое артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

группами выявилось и по возрасту: контрольная группа была представлена более молодыми пациентами. По остальным ключевым клинικο-демографическим характеристикам группы не различались. Пациенты обеих групп получали в среднем 4 антигипертензивных препарата, включая диуретик, в максимально переносимых дозах. Помимо диуретика большинство пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, β-блокаторы; около половины больных в обеих группах получали спиронолактон, небольшая часть — α-блокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов.

Результаты оценки биохимических показателей, отражающих состояние симпатической активности, представлены в таблице 2. Видно, что значения метанефрина, полученные при исследовании крови и суточной мочи, не выходили за пределы референсных значений. Иной результат получен для норметанефрина. Величина этого показателя

в пробах крови пациентов основной и контрольной групп превышала верхнюю границу нормальных значений в 1,5 и 1,8 раза, соответственно. Напротив, содержание норметанефрина в суточной моче не выходило за пределы референсных значений, причём такой результат был получен для пациентов обеих групп.

При анализе результатов определения β-АРМ оказалось, что основная и контрольная группы практически не различались по этому показателю; при этом полученные значения β-АРМ в 2 раза превысили референсный уровень.

В таблице 3 представлены результаты суточного мониторирования АД пациентов основной и контрольной групп. Оказалось, что средние показатели variability АД в группе с ХПБ не отличались от показателей в контрольной группе. При этом только величина показателя суточного индекса систолического АД существенно выходила за границы референсных значений. Причём наличие ХБП характеризовалось в 2 раза более выражен-

ным изменением этого показателя, чем у пациентов контрольной группы, однако это различие не достигло статистической значимости.

При статистической обработке данных МРТ, полученных при исследовании почек (рисунок 1), оказалось, что у пациентов основной группы толщина ПНЖТ статистически значимо ($p=0,013$) превышала результат, полученный для контрольной группы (пациенты без ХБП). Значимыми ($p=0,046$) были и различия в диаметре почек. При этом почки пациентов основной группы имели меньший диаметр, чем почки пациентов контрольной группы. Проведение корреляционного анализа как в общей выборке пациентов, так и отдельно в каждой группе не выявило взаимосвязи между показателями ПНЖТ и ИМТ.

Была оценена корреляция показателя рСКФ с показателями, отражающими выраженность симпатической активности в рассматриваемой когорте пациентов с РАГ. В исследуемой выборке значимая линейная зависимость между рСКФ и показателями, характеризующими активность симпатической системы, отсутствовала (таблица 4). Однако показатель рСКФ обратно коррелировал с толщиной ПНЖТ ($r=-0,27, p<0,05$) и, напротив, прямо коррелировал с диаметром почек ($r=0,36, p<0,05$).

Обсуждение

Известно, что ожирение часто сопровождается РАГ и при этом, нарушая функцию почек и поддерживая гиперсимпатикотонию, усугубляет течение основного заболевания [11]. В настоящей работе проведена оценка информативности маркеров симпатической активности для контроля за функцией почек у больных РАГ. В рассматриваемой выборке пациентов общее ожирение присутствовало в >70% случаев независимо от наличия ХБП. Этот результат подтверждает высокую сопряженность ожирения и РАГ. В то же время, согласно литературным данным, в общей популяции избыток ЖТ встречается не > чем в 40% [15].

Опубликованы данные о том, что гиперсимпатикотония у пациентов с РАГ сопровождается повышенным содержанием катехоламинов в пробах крови и суточной мочи [16]. В настоящем исследовании тоже было показано повышение показателей, отражающих состояние симпатической регуляции. У пациентов уровень норметанефрина крови > чем в 1,5 раза превышал референсные значения. Напротив, значения метанефрина и норметанефрина в суточной моче не выходили за референсные границы. Такая закономерность также описана в литературе [17]. Значения β -АРМ превышали референсные значения в 2 раза и этот результат хорошо согласуется с ранее опубликованными данными [6, 7, 18].

Известно, что ХБП может осложнять течение основного заболевания [19, 20] и влиять на сим-

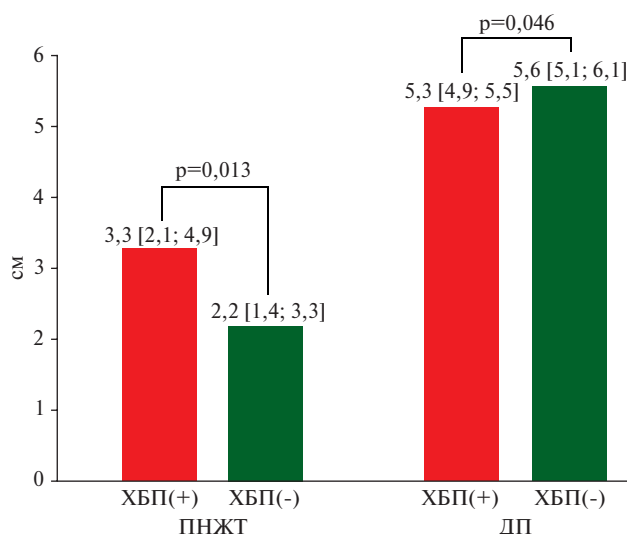


Рис. 1 Соотношение толщины ПНЖТ и ДП у пациентов с РАГ при наличии и отсутствии ХБП.

Примечание: ПНЖТ — паранефрально локализованная жировая ткань, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, ДП — диаметр почки, ХБП — хроническая болезнь почек, ХБП(+) — наличие ХБП, ХБП(-) — отсутствие ХБП.

патическую регуляцию [21]. Однако в настоящем исследовании показатели, отражающие состояние симпатической регуляции, у пациентов с РАГ и ХБП значимо не отличались от аналогичных показателей в группе контроля. Такой результат, скорее всего, обусловлен многофакторностью АГ и особенно формой РАГ. Вовлечённость гиперсимпатикотонии в развитие РАГ определённо является более первичной и к моменту развития ХБП может считаться полностью реализовавшейся. Группа пациентов с ХБП была более возрастной, но по показателям суточного мониторинга АД значимо не отличалась от контрольной группы. Высказанное предположение хорошо согласуется и с тем фактом, что для величины рСКФ мы не получили значимой корреляции с показателями, отражающими активность симпатической системы. Нельзя исключать, что когда пациенты основной группы достигнут возраста пациентов контрольной группы, у них разовьётся ХБП.

В настоящем исследовании пациенты с ХБП имели значимо бóльшую толщину ПНЖТ и напротив меньший диаметр почки. Эти показатели имели, соответственно, обратную и прямую корреляцию с величиной рСКФ. Такой результат, очевидно, свидетельствует о том, что состояние ПНЖТ имеет важное значение для функциональной состоятельности почек.

Вполне вероятно, что показатели, отражающие активность симпатической системы, могут оказаться информативными при оценке вероятности снижения функции почек у более молодых пациентов, имеющих РАГ.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования может служить небольшая выборка пациентов, включенных в исследование; оценка приверженности пациентов к терапии по данным опроса; отсутствие динамики наблюдения клинического течения РАГ и ХБП у пациентов и изменения показателей размеров жировых депо, функции почек и активности симпатической системы.

Заключение

Наличие ХБП у пациентов с РАГ в возрасте >65 лет не сопровождается дополнительным зна-

чимым изменением состояния симпатической регуляции, оцениваемой по уровням катехоламинов крови и суточной мочи, степени десенситизации адренорецепторов и вариабельности АД.

Увеличение паранефральной ЖТ по данным МРТ у больных РАГ может служить фактором снижения фильтрационной функции почек.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(2):387-96. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487.
2. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Huang N, Mao EW, Hou NN, et al. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2020;11(4):115-25. doi:10.4239/wjd.v11.i4.115.
4. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195.
5. Rebrova TYu, Falkovskaya AYu, Afanasiev SA, et al. Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympatric denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2023;95(9):757-62. (In Russ.) Реброва Т.Ю., Фальковская А.Ю., Афанасьев С.А. и др. Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):757-62. doi:10.26442/00403660.2023.09.202374.
6. Manukyan MA, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, et al. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98-107. (In Russ.) Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98-107. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.
7. Stryuk RI, Dlusskaya IG Adrenoreactivity and cardiovascular system. M.: Medicine. 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина. 2003. 160 с. ISBN 5-225-04337-2.
8. 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 Russ.) Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А. и др. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
9. Borisova EV, Kisteneva IV, Batalov RE, et al. Assessment of myocardial sympathetic innervation and beta-adrenoreactivity in patients with paroxysmal atrial fibrillation before and after catheter treatment of arrhythmia. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(91):40-3. (In Russ.) Борисова Е.В., Кистенева И.В., Баталов Р.Е. и др. Оценка симпатической иннервации сердца и бета-адренореактивности у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения аритмии. *Вестник аритмологии*. 2018;(91):40-3.
10. Ostroumova OD, Borisova EV, Ostroumova TM, et al. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62-72. (In Russ.) Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М. и др. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62-72. doi:10.18087/cardio.2017.12.10068.
11. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439-48. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.002.
12. Blinova NV, Zhernakova YuV, Azimova MO, et al. The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):5-15. (In Russ.) Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О. и др. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. *Системные гипертензии*. 2022;19(4):5-15. doi:10.38109/2075-082X-2022-4-5-15.
13. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN, et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):25-38. (In Russ.) Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н. и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор

- литературы). Нефрология. 2017;21(3):25-38. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-25-38.
14. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82.
 15. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
 16. Siddiqui M, Judd EK, Jaeger BC, et al. Out-of-Clinic Sympathetic Activity Is Increased in Patients With Masked Uncontrolled Hypertension. Hypertension. 2019;73(1):132-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11818.
 17. Akhadov SV, Ruzbanova GR, Molchanova GS, et al. Sympathoadrenal system in arterial hypertension patients: activity assessment and clinical value. Russian Journal of Cardiology. 2009;(2):13-7. (In Russ.) Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Оценка активности и клиническое значение симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2009;(2):13-7.
 18. 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 Russ.) 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. doi:10.18087/cardio.20218.n1556.
 19. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1583-90. doi:10.2215/CJN.00550113.
 20. De Beus E, Bots ML, van Zuilen AD, et al.; Masterplan study group. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. Hypertension. 2015;66(5):998-1005. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05694.
 21. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):582-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.080.