

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.89:616.12-008.331.1

Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты

А. Ю. Орехов, Л. К. Каражанова
Некоммерческое акционерное общество
«Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан

Контактная информация:
Орехов Андрей Юрьевич,
НАО «Медицинский университет Семей»,
ул. Абая Кунанбаева, д. 103,
Восточно-Казахстанская обл.,
г. Семей, Казахстан, 071400.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

*Статья поступила в редакцию
26.01.22 и принята к печати 04.04.22.*

Резюме

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) — мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Такие клинические состояния, как ожирение, обструктивное апноэ во время сна и гиперальдостеронизм, являются взаимосвязанными звеньями клинического фенотипа данных пациентов. Эти состояния объединяет патофизиологическая основа — доказанная активность симпатической нервной системы (СНС). **Цель исследования** — систематизировать данные о роли персистирующей гиперактивации СНС в развитии и прогрессировании резистентной АГ. **Материалы и методы.** Проведен поиск в базах данных (PubMed, Cochrane Library) клинических исследований и систематических обзоров, изучающих роль симпатического овердрайва, а также методов лечения резистентной АГ, направленных на блокирование гиперсимпатикотонии. **Результаты.** Повышенная активность СНС является одним из важнейших звеньев формирования резистентности к антигипертензивной терапии. Кроме того, именно хронический симпатический овердрайв объединяет наиболее часто встречаемые факторы риска формирования резистентной АГ, а именно синдром обструктивного апноэ во время сна, ожирение и инсулинорезистентность, активацию ренин-ангиотензиновой системы, гиперпродукцию альдостерона. **Выводы.** Возросший в последние десятилетия интерес к изучению СНС способствовал накоплению новых данных о патофизиологических и клинических аспектах резистентной АГ, а также расширил методы ее лечения за счет внедрения в клиническую практику методики симпатической денервации почечных артерий. Дальнейшее изучение гиперсимпатикотонии способствует созданию новых терапевтических методик и изменит менеджмент пациентов с резистентной АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, обструктивное апноэ во сне, механизмы, ожирение

Для цитирования: Орехов А. Ю., Каражанова Л. К. Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):348–356. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356

The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects

A. Yu. Orehov, L. K. Karazhanova
Non-Commercial Joint-Stock Company “Semey Medical University”, Semey, Kazakhstan

Corresponding author:
Andrey Yu. Orehov,
Non-Commercial Joint-Stock Company
“Semey Medical University”,
103 Abay Kunanbayev str., East
Kazakhstan region, Semey,
071400 Kazakhstan.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Received 26 January 2022;
accepted 04 April 2022.

Abstract

Resistant arterial hypertension (HTN) is a significant risk factor for cardiovascular disease and mortality. Such clinical conditions as obesity, obstructive sleep apnea and hyperaldosteronism are interrelated links of the clinical phenotype of these patients. At the same time, these conditions are interrelated by the pathophysiological basis, i. e. activity of the sympathetic nervous system. **Objective.** To systematize data on the role of persistent sympathetic nervous system hyperactivation in the development and progression of resistant HTN. **Design and methods.** We searched for clinical studies and systematic reviews in databases (PubMed, Cochrane Library) examining the role of sympathetic overdrive, as well as treatment methods for resistant HTN aimed at blocking sympathetic activation. **Results.** Increased activity of the sympathetic nervous system is one of the most important links in the formation of resistance to antihypertensive therapy. Moreover, it is the chronic sympathetic overdrive that unites the most common risk factors of resistant HTN, namely obstructive sleep apnea, obesity and insulin resistance, renin-angiotensin system activation, and aldosterone hyperproduction. **Conclusions.** The increased interest in the study of the sympathetic nervous system in recent decades has contributed to the accumulation of new data on the pathophysiological and clinical aspects of resistant HTN, as well as expanded its treatment methods by introducing into clinical practice the technique of sympathetic denervation of the renal arteries. Further study of sympathetic activation contributes to the development of new therapeutic techniques and will change the management of patients with resistant HTN.

Key words: resistant hypertension, sympathetic nervous system, obstructive sleep apnea, mechanisms, obesity

For citation: Orehov AYu, Karazhanova LK. The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):348–356. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущий модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидизации и смертности в мире. Согласно The Global Burden of Diseases 2019 Risk Factors Collaborators, высокий уровень систолического артериального давления (САД) является преимущественной причиной смертности, на которую в мире приходится 10,8 миллиона летальных

исходов (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 9,51–12,1) или 19,2 % (16,9–21,3 %) [1]. Несмотря на доступные на сегодня стратегии медикаментозного и немедикаментозного лечения АГ, контроль артериального давления (АД) остается довольно низким в развитых и тем более в развивающихся странах [2]. При этом даже в проводимых контролируемых исследованиях количество пациентов, у которых не удалось достичь целевого уровня

АД, составило 20–35%, также в систематическом обзоре Н. Dugand и соавторов (2017) показано, что не приверженными к лечению были 31,2% пациентов (95% ДИ 20,2–44,7) [3].

По прогнозам многих исследователей, количество больных, не достигших целевого АД, будет только увеличиваться. Появившиеся данные о целесообразности более низких уровней АД (SPRINT) диктуют необходимость пересмотра целевых значений АД [4]. Согласно рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association (2017) и European Society of Cardiology (2018), уровень АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. является отправной точкой для инициации антигипертензивной терапии у лиц с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2, 5].

Очевидной причиной отсутствия достижения целевого АД является резистентная АГ, под которой понимают неспособность достичь целевых показателей САД или диастолического АД, несмотря на рекомендованную тактику лечения, то есть модификацию образа жизни и применение оптимальных или максимально переносимых доз трех или более препаратов, включая диуретик [2].

Данные о распространенности резистентной АГ варьируемы, часто они зависят от исследуемой популяции пациентов. Так, среди больных сахарным диабетом резистентная АГ выявляется в 16,1%, у больных с хронической болезнью почек — 40,4%. Однако, по данным регистровых исследований, в общей популяции ее частота составляет 12–15% [6].

Категория пациентов с устойчивой к терапии АГ весьма разнообразна, что значительно усложняет ее лечение. Согласно анализу исследований Framingham и ALLHAT, наиболее значимыми предикторами отсутствия эффективного контроля АД были пожилой возраст, ожирение, чрезмерное потребление соли и хронические заболевания почек [7].

Резистентная АГ по сравнению с контролируемой АГ ассоциирована с более высоким риском развития ССЗ и неблагоприятным прогнозом. В ретроспективном анализе с участием более 200 000 пациентов с АГ с медианой наблюдения 3,8 года резистентность к проводимой терапии сопровождалась увеличением вероятности наступления комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт или хроническая болезнь почек) на 47% [6].

Изучение распространенности, механизмов формирования резистентности к антигипертензивной терапии является принципиально важной задачей, так как их идентификация предположительно даст возможность разработать персонализированный, патофизиологически обоснованный подход к терапии.

Цель данного обзора — систематизировать данные о роли персистирующей гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) в развитии и прогрессировании резистентной АГ.

Симпатический овердрайв и резистентная АГ

Хотя результаты экспериментальных работ значительно расширили наши знания о роли СНС в гомеостазе, в настоящее время нет рекомендаций по оценке симпатической активности у лиц с резистентной АГ. Однако чаще других в исследованиях фигурируют методики выделения медиаторов симпатикотонии (норадреналина, адреналина или дофамина) в плазме крови или моче, инвазивная регистрация активности симпатических нервов — микронейрография, изучение спилловера норадреналина с использованием радиоактивных методов и более простые методики, такие как оценка вариабельности сердечного ритма и АД [8].

В классическом понимании длительный вазоспазм, вызванный действием норадреналина, приводит к пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что ведет к увеличению периферического сосудистого сопротивления и стойкому повышению АД. В дополнение к этому снижение эффективного почечного кровотока вследствие спазма почечных сосудов в совокупности с повышенными показателями АД стимулирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуя высвобождению ренина в почках и образованию из него ангиотензина II, который в свою очередь усиливает секрецию норадреналина в нервных окончаниях. Образующийся из ангиотензина II альдостерон приводит к задержке ионов натрия, перегрузке организма жидкостью, что служит дополнительным компонентом в развитии АГ.

Однако точные фундаментальные механизмы, приводящие к развитию резистентной АГ, остаются до конца неясными, в то же время по результатам ряда исследований, ключевую роль в развитии резистентной АГ принято отводить нейрогуморальной активации [9]. Было продемонстрировано, что гиперсимпатикотония, выявляемая путем детекции повышенной мышечной симпатической активности периферических нервов и увеличенной почечной секреции норадреналина, является характерной особенностью пациентов с рефрактерностью к антигипертензивной терапии [8, 10].

В работе G. Grassi и соавторов (2016) было показано, что спилловер норадреналина почечных артерий повышен среди лиц с АГ, что приводит к усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах и способствует секреции ренина [11].

Ранние стадии АГ характеризуются так называемым гиперкинетическим типом кровообращения, в основе которого лежит активация СНС. В ранее опубликованных работах путем измерения введенного меченного радиоактивного норадреналина было продемонстрировано, что повышенная секреция катехоламинов наблюдается уже у больных с пограничной АГ. Также группой G. Grassi (2016) доказана роль гиперактивности СНС в прогрессировании АГ и развитии поражения органов-мишеней, в первую очередь сердца и почек [11]. Это подтверждает утверждение С. Tsioufis с соавторами (2011), что длительный симпатический овердрайв способствует возникновению, поддержанию и прогрессированию АГ, в том числе формированию резистентности к медикаментозной терапии [12].

Длительная гиперсимпатикотония играет ключевую роль в прогрессировании АГ, оказывая системный эффект. В первую очередь это связано с нейрогенной регуляцией высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата почки. Однако показано, что существенное значение для возникновения, развития и поддержания АГ имеют и эфферентные и афферентные симпатические почечные волокна [13]. Активация эфферентных симпатических почечных нервов приводит к задержке натрия, снижению почечного кровотока и повышению секреции ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сигналы от афферентных чувствительных почечных волокон в ответ на внутригломерулярную ишемию оказывают прямое влияние, способствуя повышению центральной симпатической стимуляции периферических тканей и органов [14]. В работах, изучающих роль гиперсимпатикотонии, путем микронейрографии было продемонстрировано, что гиперактивность СНС выявляется на ранних стадиях и, помимо этого, постепенно усиливается по мере прогрессирования заболевания [15].

Активация СНС участвует в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования, эндотелиальной дисфункции, а также в повышении артериальной жесткости. В итальянском исследовании, проведенном на людях с односторонним поражением верхней или нижней конечности, которое потребовало хирургического вмешательства, снижение адренергического тонуса с помощью ипсилатеральной анестезии плечевого сплетения или ипсилатеральное удаление поясничных симпатических ганглиев привело к заметному увеличению растяжения лучевой и бедренной артерий соответственно [16].

Большой интерес представляют результаты фундаментальных исследований, которые продемонстрировали принципиальную роль активации СНС

в развитии и поддержании хронического воспаления за счет продукции провоспалительных цитокинов клетками костного мозга и других органов и тканей, в результате которого происходят процессы ремоделирования сосудистой стенки [17].

Таким образом, симпатический овердрайв является одним из ключевых звеньев формирования и поддержания резистентности к антигипертензивной терапии (рис. 1).

Фенотипы резистентной АГ: фокус на СНС

Множество сопутствующих состояний и заболеваний связаны с резистентной АГ. Так, было показано, что ожирение, гипертрофия левого желудочка, протеинурия и хроническая болезнь почек, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) значительно чаще выявляются в этой когорте пациентов. В то же время в исследовании Rodrigo P. Pedrosa с соавторами (2018) установлено, что именно СОАС является причиной резистентной АГ в 64,0% случаев [18].

Персистирующая гиперсимпатикотония может быть причиной:

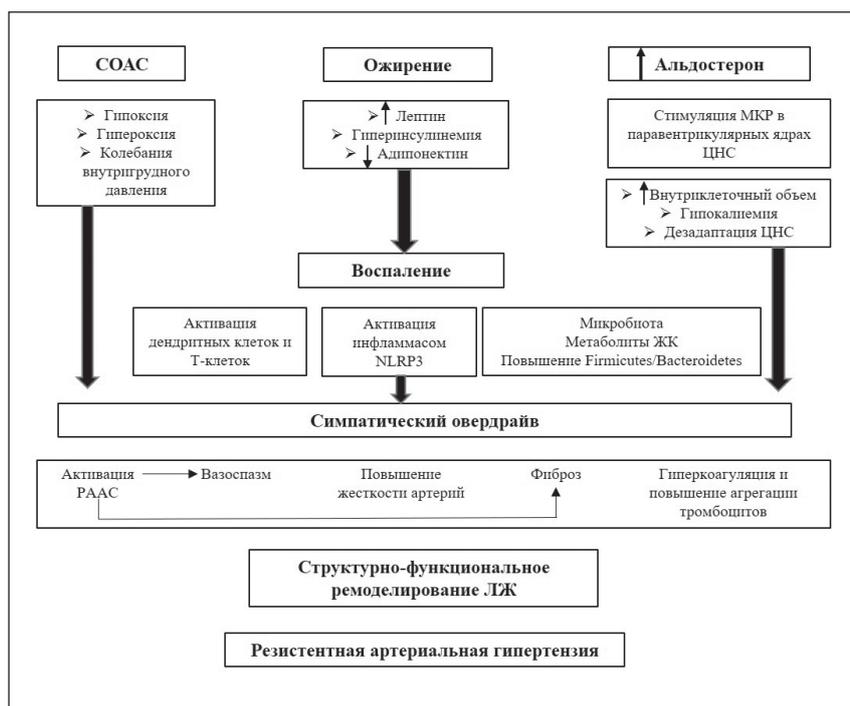
- 1) гемодинамических нарушений, в первую очередь за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышения общего периферического сосудистого сопротивления;
- 2) метаболических нарушений: так, показано, что гиперинсулинемия может активировать СНС, в конечном счете способствуя развитию инсулинорезистентности;
- 3) трофических последствий — ремоделирование ЛЖ и сосудистой системы;
- 4) изменений коагуляции с формированием гиперкоагуляции и повышенной агрегации тромбоцитов [19].

По современным представлениям, именно гиперсимпатикотония объединяет такие состояния, как ожирение, инсулинорезистентность, СОАС и гиперальдостеронизм. Эти же состояния характеризуют классический фенотип пациентов резистентной АГ [12].

Согласно опубликованным исследованиям, определена взаимосвязь — при повышении степени тяжести нарушений дыхания во сне снижается вероятность достижения целевых уровней АД вне зависимости от количества принимаемых препаратов [20]. Кроме того, в исследовании P. Lloberes и соавторов (2010) СОАС был диагностирован у 90% больных с резистентной АГ [21].

В настоящее время активация СНС является одним из основных механизмов развития резистентной АГ среди пациентов с СОАС; классический обзор Соу и соавторов продемонстрировал повышенную

Рисунок. Место симпатической нервной системы в формировании резистентной артериальной гипертензии



Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; МКР — минералокортикоидные рецепторы; ЦНС — центральная нервная система; ЖК — жирные кислоты; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЛЖ — левый желудочек.

симпатическую активность по результатам микро-нейрографии у пациентов с апноэ во время сна, что было более выражено у лиц с ожирением [22]. В эксперименте было продемонстрировано, что гипоксемия оказывает стимулирующее влияние на СНС [23]. Также убедительно доказано снижение гиперсимпатикотонии после пролонгированного лечения СРАР-терапией (Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) СОАС у лиц с АГ, снижение активности симпатических нервов отмечалось уже после 6 месяцев терапии [22]. Клиническими признаками повышения тонуса СНС у лиц с апноэ во сне является повышение ЧСС в покое и во время физических нагрузок, а также повышение вариабельности АД. Кроме того, доказательством ведущей роли симпатикотонии при апноэ во сне является эффективность ренальной денервации в лечении данных пациентов; так, в одном из рандомизированных контролируемых исследований удалось достичь не только снижения офисного и амбулаторного АД, а также значительно снизилась тяжесть обструктивного апноэ во сне (индекс апноэ/гипопноэ 39,4 против 31,2 события в час в контрольной группе и в группе ренальной денервации; $p = 0,015$) [24].

Еще одной особенностью пациентов с резистентной АГ и повышенным тонусом СНС является нарушение нормального суточного профиля АД.

Недостаточное снижение АД (non-dipper) и повышение АД в ночное время (night-peaker) чаще встречалось среди пациентов с резистентной АГ и повышенным тонусом СНС [25].

Данные, полученные G. Grassi и др., продемонстрировали, что изменение циркадного ритма АД с отсутствием снижения АД в ночное время связано с гиперактивацией СНС [26].

Dudenbostel и его коллеги обнаружили, что пациенты с резистентной АГ имеют более высокую 24-часовую ЧСС в амбулаторных условиях и меньшую вариабельность ЧСС по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [16].

Еще одним характерным клиническим признаком резистентной АГ является ожирение. Полученные данные подтверждают мультифакторный механизм формирования и прогрессирования АГ у пациентов с ожирением.

Висцеральную жировую ткань рассматривают как самостоятельный эндокринный орган, адипоциты которого синтезируют гормонально-активные вещества — лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухолей, ингибиторы активации плазминогена 1-го типа, интерлейкины, простагландины и другие. Гиперинсулинемия активизирует СНС, в результате чего повышается сердечный выброс и усиливается вазоконстрикция [27].

В большом метаанализе G. Grassi и соавторов (2019) методом микронеурографии периферических симпатических нервов у лиц с ожирением и АГ, в том числе резистентной, убедительно показана гиперактивация СНС с формированием хронического симпатического овердрайва при абдоминальном ожирении и АГ, вне зависимости от индекса массы тела [28].

Кроме того, гиперинсулинемия блокирует трансмембранные ионные механизмы (Na-, K-, Са-зависимые АТФазы), что приводит к ионному перераспределению с уменьшением внутриклеточного калия, что увеличивает чувствительность эндотелиоцитов к прессорным аминам, в первую очередь катехоламинам [27].

Свободные жирные кислоты и лептин также вызывают гиперсимпатикотонию, повышают активность в первую очередь альфа-адренорецепторов сосудистой стенки. Показана корреляция лептина не только со степенью повышения АД, но также продемонстрировано, что концентрация лептина прямо пропорционально связана с инсулином и норадреналином, эти показатели оказались выше у лиц с ожирением и АГ [11].

Распространенность гиперальдостеронизма (исключая случаи первичного гиперальдостеронизма — симптоматической АГ) среди лиц с резистентной АГ высока. Контроль секреции альдостерона весьма сложен и включает много механизмов. Однако все большее количество исследований свидетельствуют о том, что альдостерон способствует развитию АГ. Продemonстрировано, что у больных с резистентной АГ уровень альдостерона значительно выше, чем в группе пациентов с контролируемой АГ [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что избыток альдостерона обуславливает формирование устойчивости к проводимой многокомпонентной антигипертензивной терапии. Однако точные молекулярные механизмы этого влияния изучены недостаточно. Предложена теория роли альдостерона в развитии дезадаптивных изменений в центральной нервной системе [30]. Показано, что минералокортикоидные рецепторы экспрессируются во многих типах клеток, включая нейроны центральной нервной системы, а именно паравентрикулярные ядра, стимуляция которых вызывает усиление активности СНС. В рандомизированном исследовании показано значительное снижение гиперсимпатикотонии после шести месяцев терапии блокатором рецепторов альдостерона, которое было достигнуто без изменения альфа-адренергической реакции конечного органа, что указывает на центральный механизм активации СНС [31].

Коррекция симпатического овердрайва в лечении резистентной АГ

Модуляция гиперсимпатикотонии является одной из наиболее ранних стратегий лечения АГ. Согласно доступным на сегодня данным, интерес к изучению роли СНС в развитии АГ, в том числе резистентной, имеет определенную цикличность. Работы Г. Ф. Ланга, признанного основоположника нейрофизиологической теории АГ, послужили во многом отправной точкой для создания концепций нейрогуморальной блокады в качестве таргетного воздействия при лечении АГ [32]. Позже интерес к этой проблеме значительно уменьшился, были предложены другие стратегии (блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Однако последние десятилетия вновь показали весомую роль симпатикотонии у лиц с АГ. Так, предложенные интервенционные методы лечения резистентной АГ базируются именно на влиянии на СНС.

Согласно международным рекомендациям и консенсусам, терапия резистентной АГ (или 4-я линия терапии АГ) должна базироваться на блокаде биологических эффектов альдостерона [2]. Действительно, в опубликованном исследовании PATHWAY-2 [33] и последующим за ним метаанализом [34] было показано, что применение спиронолактона более эффективно в снижении АД, чем другие классы препаратов 4-й линии. В том же исследовании оценивали эффективность бета-блокаторов (биспролол) и альфа-адреноблокаторов (доксазозин) в качестве одного из компонентов лечения резистентной АГ. Оба препарата продемонстрировали существенное снижение АД по сравнению с плацебо. Выбор в данном случае бета-блокаторов абсолютно обоснован, более 50 лет эти препараты используются как средства, подавляющие активность СНС. Однако исследования последних лет показали более сложные аспекты эффективности этих препаратов. Так, показано, что определенный эффект этих препаратов связан с действием в структурах головного мозга, а именно гипоталамусе, который, по-видимому, не обязательно реализуется нелипофильными препаратами [35].

Как уже утверждалось, спиронолактон является важным компонентом лечения резистентной АГ. Однако эффекты его могут иметь более фундаментальные механизмы, нежели только влияние на уровень АД. Так, в литературе обсуждается феномен ингибирования СНС на фоне терапии спиронолактоном. Одним из возможных объяснений, как считалось ранее, является модулирующее влияние на барорецепторы [36]. Однако пока нет убедительных данных, подтверждающую эту гипотезу.

Еще одним классом препаратов, способных оказывать ингибирующее влияние на СНС, являются агонисты имидазолиновых рецепторов, действующие на I_1 -рецепторы, сконцентрированные в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга. Прямая стимуляция этих рецепторов вызывает снижение гиперсимпатикотонии. Кроме того, препарат вызывает усиление экскреции натрия, снижение инсулинорезистентности, а также предупреждает развитие поражений органов-мишеней [37].

Другой стратегией лечения является симпатическая денервация почечных артерий, эффекты которой обусловлены влиянием на афферентные и эфферентные почечные нервы. Как известно, стимуляция эфферентных нервов вызывает снижение почечного кровотока, повышение секреции ренина и реабсорбцию натрия и воды; с другой стороны, афферентные волокна связаны с центральными структурами регуляции АД. Имеющийся скептицизм в отношении эффективности ренальной денервации был связан с результатами исследования Symplicity HTN-3 — проспективного, рандомизированного, sham-контролируемого исследования [38], в котором не удалось показать преимущества в снижении офисного АД у больных после ренальной денервации в сравнении с фиктивной процедурой. Однако доступные на сегодня результаты исследований возродили интерес к данной процедуре. В серии исследований SPYRAL Pivotal использовался спиральный многоэлектродный катетер для ренальной денервации. Весьма интересным являются результаты SPYRAL HTN-OFF MED [39], рандомизированного, sham-контролируемого исследования, включавшего 2 группы пациентов, рандомизированных в отношении 1:1 — группу ренальной денервации ($n = 166$) и группу sham процедуры ($n = 165$). В результате удалось достичь значимого снижения АД; так, разница в лечении между двумя группами для 24-часового САД составляла $-3,9$ мм рт. ст. (95 % ДИ от $-6,2$ до $-1,6$), для офисного САД разница составляла $-6,5$ мм рт. ст. (от $-9,6$ до $-3,5$). При этом показана безопасность процедуры, не было выявлено серьезных осложнений, связанных с устройством или процедурой.

Таким образом, модуляция СНС у больных резистентной АГ является важной составляющей в достижении целевого уровня АД. При этом в арсенале практического врача наряду с фармакологическими препаратами большое значение приобретают интервенционные вмешательства, а именно денервация почечных артерий как наиболее доступная и изученная методика.

Заключение

Учитывая значительный рост АГ и ассоциированных состояний, таких как ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек, закономерно ожидается увеличение встречаемости резистентной АГ. Несмотря на наличие широкого спектра фармакологических стратегий, недостаточный контроль АД остается одной из важнейших проблем современной кардиологии. Наблюдаемый возросший интерес к изучению роли СНС в генезе развития АГ, в том числе ее резистентности к терапии, имеет большое практическое значение. Результаты ряда исследований, опубликованных в последнее время, свидетельствуют о том, что подавление гиперсимпатикотонии с помощью интервенционных методик (наиболее изучена ренальная денервация) имеет доказанную клиническую эффективность в достижении целевых уровней АД, кроме того, имеются данные о положительном влиянии на снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Авторы данной работы постарались показать широкий аспект роли хронического симпатического овердрайва при резистентной АГ с позиции изучения ее наиболее значимых клинических фенотипов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Abbafati C, GBD2019 Risk Factors Collaborators. 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):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
3. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(12):2346–2357. doi:10.1097/HJH.0000000000001502
4. SPRINT Research Group, Jackson TW, Jeff DW, Paul KW, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. The SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoal1511939
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter RN, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
6. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific

- statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):53–90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
7. Bangalore S, Davis BS, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA et al. Treatment-resistant hypertension and outcomes based on randomized treatment group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439–448. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.002
 8. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal Sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932–934. doi:10.1056/NEJMc0904179
 9. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):1–11. doi:10.1007/s11906-017-0754-x
 10. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):457–464. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194
 11. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457–466. doi:10.1016/j.jash.2016.02.015
 12. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011;642416. doi:10.4061/2011/642416
 13. Orekhov AY, Karazhanova LK. Role of renal denervation in the treatment of arterial hypertension: a review. *Russ J Cardiol*. 2021;26(9):122–126. doi:10.15829/1560-4071-2021-4497
 14. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol*. 2011;1(2):731–767. doi:10.1002/cphy.c100043
 15. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, Florczak E, Januszewicz M, Michalowska I et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension*. 2018;72(2):381–390. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
 16. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
 17. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):15–27. doi:10.1093/ajh/hpaa137
 18. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, Paula LK, Amaro LA et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
 19. Конради А. О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4:52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 [Konradi AO. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiological role and innovative treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4:52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63. In Russian].
 20. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep*. 2001;24(6):721–725. doi:10.1093/sleep/24.6.721
 21. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Ríos J et al. Obstructive sleep apnea and 24-h blood pressure in patient with resistant hypertension. *J Sleep Res*. 2010;19(4):597–602. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00839.x
 22. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res*. 1996;5(1):42–50
 23. Azizi M, Amar L, Lorthioir A. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea is there a specific indication for endovascular renal denervation? *Hypertension*. 2018; 72 (2): 281–282. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11368
 24. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, Florczak E, Januszewicz M, Michalowska I et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension*. 2018;72(2):381–390. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
 25. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1
 26. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2014; 177(3):1020–5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.138
 27. Grassia G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976–990. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604
 28. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Corrao G et al. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state meta-analysis of published studies. *Hypertension*. 2019;74(2):349–358. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
 29. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban E, Oparil E et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159–1164. doi:10.1001/archinte.168.11.1159
 30. Sowers R, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776–783. doi:10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005
 31. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. *Hypertension*. 2010;55(5):1217–1223. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147058
 32. Шлякто Е. В., Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508 [Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Neurophysiological substantiation of the hypothesis of G. F. Lang about the occurrence of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508. In Russian].
 33. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
 34. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, Mathur R, Mansfield KE, Smeeth L et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):228–238. doi:10.1177/2047487316675194
 35. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am J Hypertens*. 2016;29(6):665–675. doi:10.1093/ajh/hpw012

36. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1361–1366. doi:10.1210/jc.2008-2660
37. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):170. doi:10.1186/s12933-021-01356-w
38. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–401. doi:10.1056/NEJMoa1402670
39. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10234):1444–1451. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7

Информация об авторах

Орехов Андрей Юрьевич — ассистент кафедры кардиологии и интервенционной аритмологии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0001-7201-1399;

Каражанова Людмила Кусаиновна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и интервенционной аритмологии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0001-6664-3293.

Author information

Andrey Yu. Orehov, MD, PhD, Assistant, Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, Non-Commercial Joint-Stock Company “Semey Medical University”, ORCID: 0000-0001-7201-1399;

Lyudmila K. Karazhanova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, Non-Commercial Joint-Stock Company “Semey Medical University”, ORCID: 0000-0001-6664-3293.