

РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В. Сулимов, доктор медицинских наук, профессор,
А. Родионов, кандидат медицинских наук,
А. Светанкова
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: rodionov@mma.ru

Представлено клиническое наблюдение пациента с резистентной артериальной гипертензией, которому успешно выполнена ренальная денервация.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация.

Согласно современным клиническим рекомендациям, артериальную гипертензию (АГ) принято называть резистентной, если на фоне одновременного назначения 3 и более антигипертензивных препаратов различных классов в оптимальных дозах (1 из которых, как правило, — диуретик), не удается достичь АД < 140/90 мм рт. ст. [2, 10].

Распространенность резистентной АГ в зависимости от популяции и объема обследования колеблется в пределах 5–30% от числа всех больных АГ; вероятнее всего, ее истинная распространенность — около 10%. Очевидно, что резистентная АГ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений [3, 5, 7, 13]. Развитие истинной резистентной АГ зависит как от образа жизни (ожирение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное потребление поваренной соли), так и от ряда патологических состояний (инсулинорезистентность, синдром обструктивного апноэ во сне, вторичная АГ, необратимые поражения органов-мишеней). Перечисленные факторы препятствуют должному эффекту антигипертензивных препаратов [12].

В рамках обследования пациентов с резистентной АГ необходимо тщательно собрать анамнез (в том числе — обратить внимание на сопутствующую терапию), а также провести ряд лабораторных тестов для выявления сопутствующих факторов риска, поражений органов-мишеней, изменения метаболизма глюкозы и нарушения функции почек [10].

Среди наиболее распространенных причин вторичной АГ следует упомянуть первичный гиперальдостеронизм, частота которого может быть существенно выше, чем предполагали ранее [11]. У пожилых людей нередко выявляют атеросклеротический стеноз почечных артерий.

Для исключения псевдорезистентности, а также оценки характера АГ и эффективности терапии больным, получающим многокомпонентную гипотензивную терапию, целесообразно проводить суточное мониторирование АД (СМАД) [5, 15].

В случаях, когда у пациентов с истинной резистентной АГ исключены симптоматические АГ, а комбинированная многокомпонентная антигипертензивная терапия неэффективна,

необходимо рассмотреть вопрос о применении нового нефармакологического метода лечения — симпатической ренальной денервации.

В основе современной методики ренальной денервации, предложенной Н. Levin и М. Gelfand в 2003 г., лежит термическое повреждение афферентных и эфферентных симпатических почечных нервов с помощью катетерной радиочастотной абляции (РЧА). Симпатические почечные нервы расположены в адвентиции почечных артерий на расстоянии 2–8 мм от эндотелия. Воздействие радиочастотной энергии приводит к нагреванию стенки почечной артерии до 60°C на глубину, достаточную для повреждения симпатических нервных сплетений [16].

Первой системой для ренальной денервации, получившей практическое применение, стала Medtronic Symplicity Catheter System, которая состоит из генератора радиочастотных волн и катетера с управляемым кончиком. Генератор вырабатывает радиочастотные волны мощностью 5–8 Вт и постоянно контролирует температуру и импеданс на кончике катетера.

В устье почечной артерии под ангиографическим контролем устанавливают направляющий катетер, проводят его до уровня бифуркации и подключают к генератору. В процессе процедуры катетер для РЧА перемещают проксимально от почки к аорте. При этом по окружности сосуда с каждой стороны выполняют 4–6 точечных радиочастотных воздействий по 2 мин каждое. РЧА приводит к определенному повреждению эндотелия, однако по результатам контрольных ангиограмм клинически значимых последствий этого повреждения обычно не выявляют [17].

В настоящее время опубликованы результаты многоцентровых исследований (Symplicity HTN-1, Symplicity HTN-2) с периодом наблюдения до 3 лет. В исследованиях показана высокая эффективность метода в отношении снижения АД [6, 18]. По данным 1-го когортного нерандомизированного многоцентрового исследования Symplicity HTN-1 (n=153), через 6 и 12 мес после РЧА почечного нерва АД снизилось соответственно на 25/11 и 25/15 мм рт. ст. Для сравнения: у 5 пациентов, которым операция не выполнена из-за анатомических противопоказаний (удвоение почечных артерий), средняя динамика АД через 6 мес составила +14/+9 мм рт. ст. [8]. В рамках 3-летнего наблюдения когорты Symplicity HTN-1 (2012) показано, что с течением времени после денервации снижения АД происходит даже у пациентов, которые исходно не реагировали на вмешательство. Из 45 пациентов, у которых непосредственно после вмешательства не наблюдалось снижения АД, у 58% снижение было выявлено через 3 мес, у 64% — через 1 год [18]; 3-летние результаты исследования Symplicity HTN-1 представлены на рис. 1.

Стоит отметить, что, по данным некоторых исследований, ренальная денервация оказывает положительное действие на другие патофизиологические процессы. В частности, показано увеличение толерантности к физическим нагрузкам у больных с хронической сердечной недостаточностью [4], уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и снижение симпатически обусловленной инсулинорезистентности [1, 9], уменьшение рецидивов фибрилляции предсердий [14], а также положительная динамика результатов полисомнографии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне [19].

В России ренальная денервация проводится с середины 2012 г. В качестве иллюстрации эффективности метода представляем собственное клиническое наблюдение.

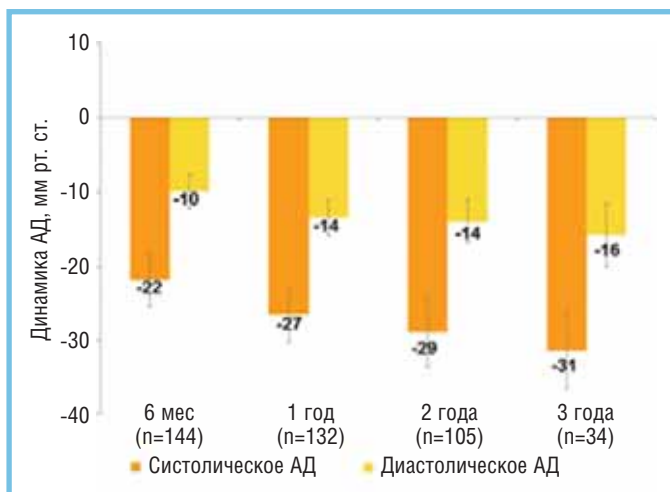


Рис. 1. Исследование Symplicity HTN-1. Результаты 3-летнего наблюдения; $p < 0,01$ для Δ относительно исходных значений за все сроки

Пациент С., 25 лет, поступил в терапевтическое отделение Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 17.12.12 с жалобами на повышение АД до 200/120 мм рт. ст.

Из анамнеза заболевания известно, что в 16 лет АД составляло 140/90 мм рт. ст. В 20 лет развился гипертонический криз, во время которого зарегистрировано повышение АД до 180/110 мм рт. ст. В дальнейшем непродолжительно принимал эналаприл в дозе 10 мг/сут. В течение последующего года анти-

гипертензивной терапии не получал, к врачам не обращался, АД не контролировал. В возрасте 21 года при самоконтроле обратил внимание на повышение АД до 200/100 мм рт. ст., что не сопровождалось субъективными ощущениями. Госпитализирован в городскую клиническую больницу, состояние расценено как АГ 2 степени повышения АД, умеренного риска, гипоталамический синдром, образование в правом надпочечнике, нарушение жирового обмена. Назначены лозартан (100 мг), гидрохлортиазид (25 мг) с незначительным эффектом. Больной направлен на дообследование в Эндокринологический научный центр, где в ходе обследования данных, свидетельствующих о первичном гиперальдостеронизме, гиперкортицизме, опухоли хромаффинной ткани, не получено. Высказано предположение о наличии стеноза почечной артерии, в связи с чем в 2011 г. для дообследования больной обратился в поликлиническое отделение УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявила данных в пользу образования в надпочечнике и стеноза почечных артерий. Назначена 4-компонентная антигипертензивная терапия: олмесартан (40 мг), амлодипин (10 мг), гидрохлортиазид (25 мг), небиволол (10 мг). Однако на фоне терапии при хорошей комплаентности пациента, по данным СМАД, сохранялись подъемы АД до 200/120 мм рт. ст. Следует отметить, что пациент длительно страдал ожирением; в начале 2012 г. его индекс массы тела (ИМТ) составлял 37 кг/м². В дальнейшем стал соблюдать диету и в течение года похудел на 25 кг. В связи с неэффективностью 4-компонентной терапии госпитализирован в клинику для проведения ренальной денервации.

При осмотре: конституция нормостеническая; ИМТ – 29,5 кг/м²; кожные покровы и видимые слизистые – обычного цвета и влажности, чистые; периферические лимфатические узлы не увеличены; периферического отека нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту, АД – 150/100 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены.

Данные лабораторно-инструментальных ис-

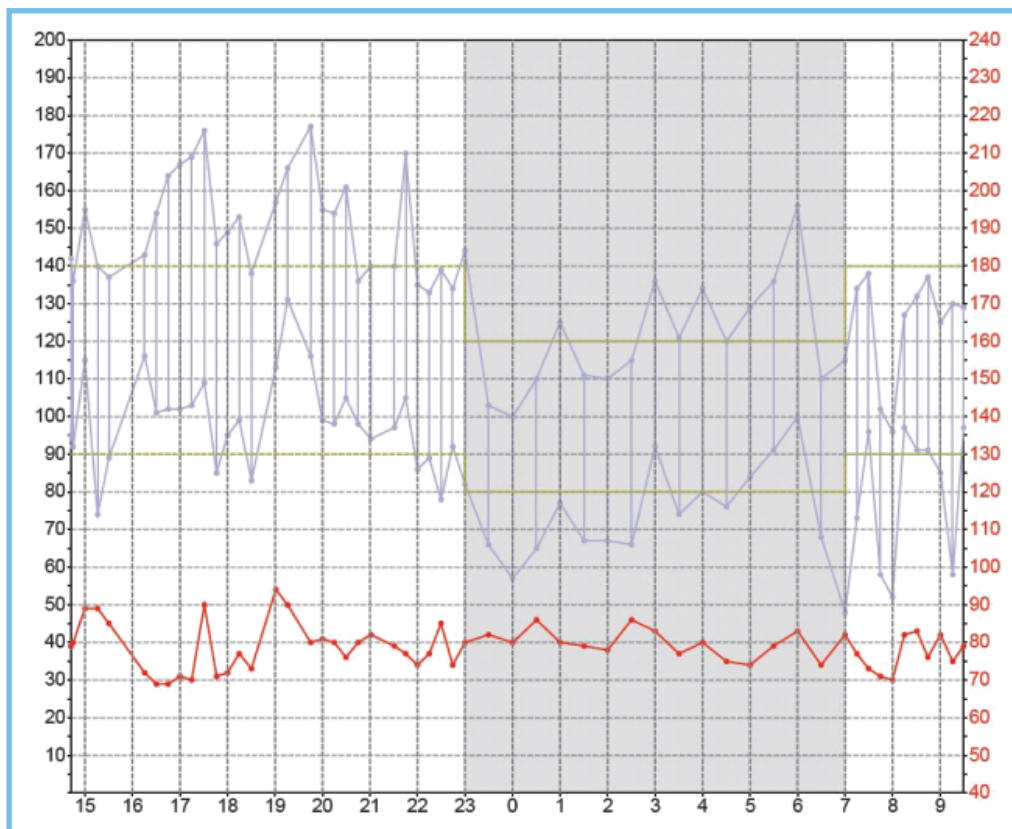


Рис. 2. СМАД больного С.

следований. Общий анализ крови: $Hb - 155 \text{ г/л}$, $л. - 7,57 \cdot 10^9/\text{л}$, формула не изменена, $тр. - 194,6 \cdot 10^9/\text{л}$, $СОЭ - 7 \text{ мм/ч}$.

Биохимический анализ крови: уровень креатинина — $1,02 \text{ мг/дл}$, скорость клубочковой фильтрации (MDRD) — $94,6 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, содержание мочевой кислоты — 367 мкмоль/л , глюкозы — $4,8 \text{ ммоль/л}$, калия — $4,4 \text{ мэкв/л}$. Липидный профиль: триглицериды (ТГ) — $7,05 \text{ ммоль/л}$, общий холестерин (ХС) — $5,98 \text{ ммоль/л}$, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — не осаждаются.

Общий анализ мочи: без отклонений от нормы.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС — 60 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: камеры сердца не расширены; толщина стенок ЛЖ: межжелудочковая перегородка — $1,2 \text{ см}$ (норма — до $1,0 \text{ см}$); задняя стенка — $1,2 \text{ см}$ (норма — до $1,1 \text{ см}$); глобальная сократительная функция ЛЖ: не нарушена; фракция выброса — 62% ; нарушений локальной сократимости нет; диастолическая функция не нарушена ($E/A=2,3$); клапанный аппарат не изменен. Заключение: умеренно выраженная гипертрофия ЛЖ.

СМАД (на фоне терапии): среднее АД за 1 сут — $142/91 \text{ мм рт. ст.}$, днем — $143/92 \text{ мм рт. ст.}$, ночью — $123/78 \text{ мм рт. ст.}$ (рис. 2).

Мультиспиральная КТ забрюшинного пространства с контрастированием: надпочечники нормальных размеров и формы, дополнительных образований в них нет; почки расположены обычно, нормальных размеров и формы, с четкими контурами; почечные артерии отходят от аорты в типичном месте, заполняются контрастным препаратом без признаков стенозирования; на 20 мм ниже основного ствола правой почечной артерии и от правой общей подвздошной артерии от аорты отходят добавочные почечные артерии к правой почке, заполняются контрастным препаратом без признаков стенозирования; справа определяются 2 добавочные почечные вены, впадают в нижнюю полую вену; паренхима почек однородна, обычной плотности; чашечно-лоханочная система не расширена; конкременты не выявлены; накопление и выведение контрастного препарата паренхимой почек своевременное, симметричное; мочеточники нормального диаметра на всем протяжении.

Таким образом, у пациента, несмотря на 4-компонентную антигипертензивную терапию, сохранялись подъемы АД до $200/100 \text{ мм рт. ст.}$. Учитывая наличие истинной резистентной АГ и отсутствие данных за симптоматическую АГ, принято решение о проведении симптоматической ренальной денервации.

Ход операции. Премедикация: мидазолам — $2,5 \text{ мг}$. Под местной анестезией раствором 200 мг лидокаина пунктирована правая бедренная артерия, установлен интродьюсер 6F. В каждую почечную артерию поочередно проведен управляемый катетер для РЧА Symplicity (Medtronic) и выполнено по 4 аппликации длительностью по 2 мин каждая (рис. 3). При контрольной ангиографии почечных артерии кровотоки обычные, признаков спазма, диссекции интимы нет.

Следует отметить, что проведение РЧА сопровождалось выраженным болевым синдромом. Непосредственно в момент нанесения аппликации больному внутривенно вводили раствор фентанила (всего за время процедуры — $4 \text{ мл } 0,005\% \text{ раствора}$), однако в связи с сохраняющимся болевым синдромом принято решение о проведении внутривенного наркоза (пропofол — 120 мг).

На протяжении последующих дней состояние пациента оставалось стабильным, побочных реакций или осложнений не отмечалось; на момент выписки АД — $150/90 \text{ мм рт. ст.}$. На 3-и сутки после процедуры выписан с рекомендациями продолжить терапию ольмесартаном (40 мг), амлодипином (10 мг), небивололом (10 мг).

Пациент амбулаторно наблюдается на протяжении 6 мес после ренальной денервации, получает ольмесартан (40 мг); доза небиволола снижена до 5 мг , амлодипина — до 5 мг . АД сохраняется на уровне $130-140/70-80 \text{ мм рт. ст.}$. В анализе крови через 6 мес после процедуры: общий ХС — $5,34 \text{ мкмоль/л}$, ТГ — $2,85 \text{ ммоль/л}$, ХС ЛПВП — $0,94 \text{ ммоль/л}$, что значительно меньше исходных значений.

По имеющимся данным, ренальная денервация у больных с резистентной АГ приводит к значительному снижению АД. Сегодня она не рассматривается как метод «излечения» от АГ, позволяющий полностью отказаться от традиционной терапии, однако в ряде случаев возможно снижение дозы или отмена отдельных гипотензивных препаратов. Кроме того, у некоторых больных отмечают улучшение липидных и углеводных показателей, что также обусловлено снижением симпатических влияний.

Судьбу ренальной денервации как перспективного метода лечения АГ решат крупные клинические исследования с оценкой твердых конечных точек, однако уже сейчас можно полагать, что этот метод займет достойное место в арсенале кардиологов.

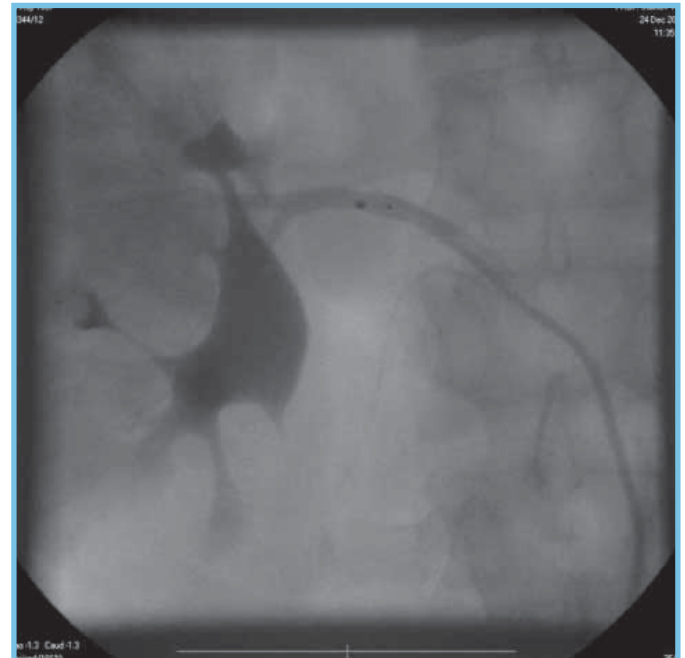


Рис. 3. Катетер Symplicity установлен в правую почечную артерию (ангиограмма)

Литература

1. Brandt M., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012; 10: 901–9.
2. Calhoun D., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation.* – 2008; 117 (25): 1403–19.
3. Daugherty S., Powers J., Magid D. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation.* – 2012; 125: 1635–42.
4. Davies J., Manisty C., Petraco R. et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study // *Int. J. Cardiol.* – 2013; 162 (3): 189–92.
5. De la Sierra A., Segura J., Banegas J. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension.* – 2011; 57: 171–4.
6. Esler M., Krum H., Schlaich M. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2010; 376: 1903–9.
7. Fagard R. Resistant hypertension // *Heart.* – 2012; 98: 254–61.
8. 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.
9. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I. et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study // *Circulation.* – 2011; 123: 1940–4.
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/eh151 (in press).
11. Mantero F., Mattarello M., Albiger N. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* – 2007; 115: 171–4.
12. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea // *J. Hypertens.* – 2012; 30: 633–46.
13. Persell S. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 // *Hypertension.* – 2011; 57: 1076–80.
14. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G. et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012; 60 (13): 1163–70.
15. Redon J., Campos C., Narciso M. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study // *Hypertension.* – 1998; 31: 712–8.
16. Schlaich M., Sobotka P., Krum H. et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept // *Hypertension.* – 2009; 54: 1195–201.
17. Symplicity™ Catheter (instructions for use). Medtronic, Inc., Mountain View, CA; 2010.
18. Krum H., Barman N., Schlaich M. et al. Symplicity HTN-1 Investigators; Results presented at EuroPCR annual meeting, 2013.
19. Witkowski A., Prejbisz A., Florczyk E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea // *Hypertension.* – 2011; 58 (4): 559–65.

RENAL DENERVATION IN THE TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION: A CLINICAL CASE

Professor **V. Sulimov**, MD; **A. Rodionov**, Candidate of Medical Sciences;

A. Svetankova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a case of a patient with resistant hypertension, who has successfully undergone renal denervation.

Key words: resistant hypertension, renal denervation.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ КАК РЕДКОЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Н. Тихонова, Т. Лопаткина, кандидат медицинских наук
А. Одинцов
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: lopatkina-tn@mail.ru

Иммуномодулирующий эффект интерферона-α может обусловить развитие аутоиммунных заболеваний и аутоиммунных феноменов у генетически предрасположенных к ним больных хроническим гепатитом С, получающих противовирусную терапию. Представлено клиническое наблюдение интерферониндуцированного аутоиммунного гепатита тяжелого течения, потребовавшего отмены лечения и длительной иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, аутоиммунный гепатит, противовирусная терапия, нежелательные эффекты.

Наиболее эффективным методом лечения хронического гепатита С (ХГС) является комбинированная терапия пегилированным интерфероном-α и рибавирином. В основе действия интерферона-α лежат несколько хорошо известных механизмов: противовирусный, иммуномодулирующий, противоопухолевый, антипролиферативная активность. Из них иммуномодулирующее действие препарата обладает наибольшей способностью вызывать нежелательные явления (НЯ) [1–3]. Выделяют: частые, развивающиеся у 20–60% больных нетяжелые НЯ, например гриппоподобный синдром; относительно нечастые (<10%), но требующие снижения дозы препаратов; достаточно редкие (<1%), обычно тяжелые, в том числе опасные для жизни (<0,1%) [3]. Некоторые из НЯ противовирусной терапии (ПВТ) являются необратимыми и могут угрожать жизни пациента.

К редким тяжелым осложнениям интерферонотерапии относится аутоиммунный гепатит (АИГ). АИГ, как и другие аутоиммунные осложнения, чаще развивается у генетически предрасположенных к нему лиц с отягощенной наследственностью, имеющих аутоиммунные заболевания в анамнезе или аутоиммунные феномены, выявляющиеся при обследовании. Препараты с иммуностимулирующим эффектом, к которым относятся интерфероны, могут способствовать развитию аутоиммунного процесса, в связи с чем у больных ХГС до начала терапии необходимо исследовать неспецифические аутоантитела и некоторые гаплотипы HLA [4–6].

Мы наблюдали молодую больную ХГС, у которой спустя 2 мес от начала ПВТ пегилированным интерфероном-α и рибавирином развился тяжелый АИГ 2-го типа, в связи с чем потребовались отмена лечения и длительная иммуносупрессивная терапия.