

**Н. СТЕПАНОВА**

**ГІПЕРАКТИВАЦІЯ СИМПАТИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У  
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК:  
ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ЛІКУВАННЯ**

*N. STEPANOVA*

***SYMPATHETIC HYPERACTIVITY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE  
PATIENTS: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

*SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»*

**Ключові слова:** *симпатична нервова система, хронічна хвороба нирок, патогенез, лікування.*

**Key words:** *sympathetic nervous system, chronic kidney disease, pathogenesis and treatment.*

**Резюме.** Симпатична нервова система відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Метою даного огляду є узагальнення наявних знань про роль симпатичної гіперактивації у патогенезі ХХН, її клінічне значення та можливості сучасного лікування.

**Summary.** Sympathetic nervous system plays a crucial role in the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease (CKD) patients. The aim of this review is to summarize up-to-date knowledge of the sympathetic hyperactivity in the pathogenesis of CKD, its clinical relevance, and as the options of current treatment.

Згідно результатів чисельних обсерваційних досліджень, найчастішою причиною смерті хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є серцево-судинні захворювання (ССЗ) [5, 13, 15, 17]. Швидкість клубочкової

фільтрації (ШКФ) менша за 60 мл/хв/м<sup>2</sup> та/або протеїнурія є незалежними предикторами ризику серцево-судинних подій у загальній популяції дорослого населення [5, 13, 22], незалежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ) [3, 43]. У хворих на ХХН VД стадії ризик кардіальної смертності перевищує такий у загальній популяції більш, ніж у 20 разів [2, 19, 21, 40].

Серцево-судинні ризики у хворих на ХХН умовно поділяють на традиційні та нетрадиційні. До перших, за Фремінгемською шкалою, належать АГ, цукровий діабет, дисліпідемія, паління, літній або старечий вік [5, 13]. Нетрадиційними вважають анемію, хронічне запалення, інсулінорезистентність, порушення кальцій-фосфорного обміну, окислювальний стрес та гіперактивність симпатичної нервової системи (СНС) (рис. 1) [13].

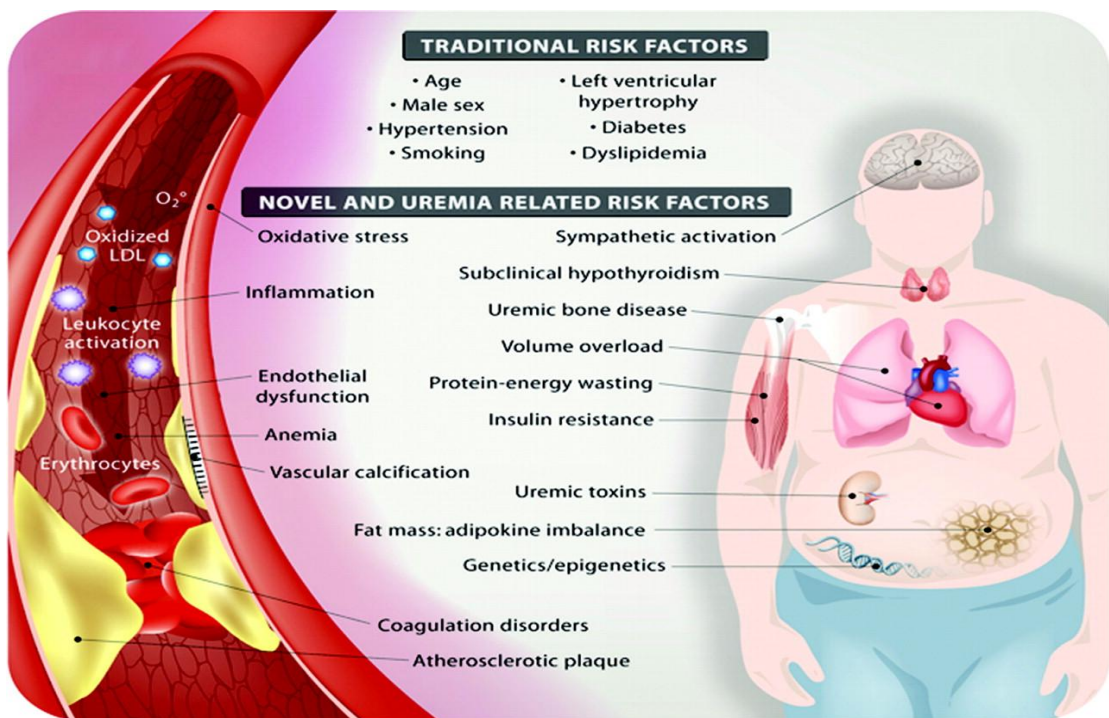


Рис. 1. Фактори серцево-судинного ризику у хворих на ХХН [13].

Активність СНС у пацієнтів з ХХН підвищується і корелює зі збільшенням судинного опору та системного артеріального тиску [44, 48, 49]. Нещодавно проведені експериментальні та клінічні дослідження

демонструють істотний внесок СНС у підвищення ризику ССЗ за рахунок АГ, аритмії, гіпертрофії лівого шлуночку, звуження коронарних судин та ураження органів-мішеней [16, 43, 52]. СНС відіграє центральну роль у патофізіології не тільки ССЗ, але і метаболічних розладів, включаючи порушення вуглеводного та ліпідного обмінів [4, 46, 49]. Крім того, саме з істотним підвищенням активності СНС пов'язують раптову серцеву смерть через шлуночкову аритмію, яка є причиною смерті близько 25% діалітичних пацієнтів [3, 15, 42].

### ***Патофізіологічні механізми гіперактивації СНС у хворих на ХХН.***

Перші спроби вивчення активності СНС у хворих на ХХН були засновані, головним чином, на визначенні у плазмі концентрації норадреналіну, яка варіювала від дуже низьких [35] до дуже високих [23] рівнів. Антигіпертензивний ефект після застосування клонідину-гідрохлориду на фоні підвищеної концентрації катехоламінів надали первинний доказ симпатичної гіперактивності у пацієнтів з ХХН VД стадії [21]. Моніторинг активності СНС за допомогою мікронейрографії підтвердив цю гіпотезу [48]. Більше того, трансплантація нирки не привела до зниження гіперактивації СНС, яка нормалізувалась тільки після двобічної нефректомії [48]. Було висловлено припущення, що активація уремичними метаболітами хеморецепторів відбувається саме у пошкоджених нирках, спричиняючи сигнал, який проходить аферентними шляхами до центральної нервової системи і призводить до підвищення еферентного симпатичного тону [26, 48]. Тоді ж стало очевидним, що підвищення активності СНС відбувається ще на перших стадіях ХХН. Подальші дослідження запису розрядів постгангліонарних симпатичних нервових волокон до судин скелетних м'язів продемонстрували збільшення частоти імпульсів у гомілковому нерві як у пацієнтів з ХХН III-IV стадій, так і у хворих на АГ з аутосомним полікістозом нирок [39, 44, 50].

Одне з останніх клінічних досліджень щодо активності СНС у пацієнтів з нормальною або помірно порушеною нирковою функцією проведено

італійськими вченими [10]. На відміну від попередніх робіт, автори порівнювали активність СНС хворих на ХХН III-IV ст., АГ (середня ШКФ становила 40,7 мл/хв/м<sup>2</sup>) з такою у хворих з есенціальною гіпертензією, без будь-яких клінічних ознак ураження нирок (ШКФ 85 мл/хв/м<sup>2</sup>). Слід зазначити, що наявність аутосомно-домінантного полікістозу нирок та серцева недостатність були критеріями виключення з дослідження. За допомогою мікронейрографії дослідники продемонстрували: по-перше, хворі на ХХН мають достовірно вищу частоту відображуваних імпульсів, ніж пацієнти з гіпертонічною хворобою, по-друге, активність СНС підвищується пропорційно зниженню ШКФ і, по-третє, частота імпульсів мала достовірний зворотній кореляційний зв'язок зі ШКФ для всієї когорти гіпертензивних хворих ( $r=-0.59$ ;  $P=0.001$ ). Крім того, авторами не було визначено достовірного зв'язку між концентрацією норадреналіну плазми та ШКФ [10].

Отже, підсумовуючи результати усіх вище викладених досліджень, сучасний погляд на патогенез гіперактивації СНС у хворих на ХХН можна сформулювати наступним чином. Симпатична іннервація нирок забезпечується складною мережею аферентних і еферентних сенсорних нервових волокон, які вистеляють адвентицій усіх судин нирок [18, 31].

Аферентні нервові волокна нирки відіграють істотну роль у активації СНС. Їх сигнальний шлях до гіпоталамусу надає цим нервам статус «модуляторів» центральної інтеграції у стовбурі головного мозку [18, 49]. Аферентна імпульсація активується різними стимулами, дія яких реалізується через механо- або хеморецептори, що чутливі до розтягнення (механорецептори), зміни концентрації метаболітів або гіпоксії унаслідок ішемії (хеморецептори) та інших «подразників» [51]. Зміна сигналів з нирки до гіпоталамусу має безпосередній вплив на артеріальний тиск, венозний об'єм, симпатичну активність серця, печінки і, звичайно, нирок [9].

Еферентна симпатична іннервація нирок безпосередньо впливає на регуляцію судинної системи, ниркових каналців і юктагломерулярного апарату [9]. Ці нерви є виключно норадренергічними та не містять

дофамінергічних або холінергічних медіаторів. Ступінчаста відповідь на еферентну стимуляцію, опосередковано через  $\beta_1$ -адренорецептори, збільшує швидкість секреції реніну та підвищує концентрацію у плазмі і тканинах вазоконстрикторного пептиду ангіотензину II, який, у свою чергу, стимулює вивільнення норадреналіну і блокує його зворотне захоплення; за посередництва  $\alpha_1$ -адренорецепторів знижується нирковий кровообіг [9, 21, 48]. При цьому ефекти СНС доповнюються ефектами активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи через наявність між ними безпосереднього тісного зв'язку, завдяки якому одна система активує іншу. Тобто еферентна симпатична сигналізація забезпечує точне регулювання вивільнення реніну, об'єму та, у відповідь на максимальну стимуляцію, сприяє зниженню ниркового кровотоку [15, 16, 43].

Таким чином, нирки мають подвійне стратегічне значення у патогенезі симпатичної гіперактивації: є як генератором аферентної симпатичної активності, так і реципієнтом еферентної імпульсації, тобто є як джерелом, так і адресатом підвищеної симпатичної активації. Будь-яке пошкодження нирок може стимулювати аферентні сенсорні нервові волокна з сигналізацією у центральні інтегративні структури мозку [31, 41]. Велика кількість додаткових факторів, таких як ожиріння, паління, дисліпідемія, запалення, ендотеліальна дисфункція та/або оксидативний стрес сприяють подальшому збільшенню аферентної сигналізації [13, 21, 43, 49]. Центральна інтеграція аферентних сигналів призводить до збільшення еферентних сигналів до органів-мішеней, зокрема серця, судин, нирок та інших органів з відповідними наслідками (рис. 2).

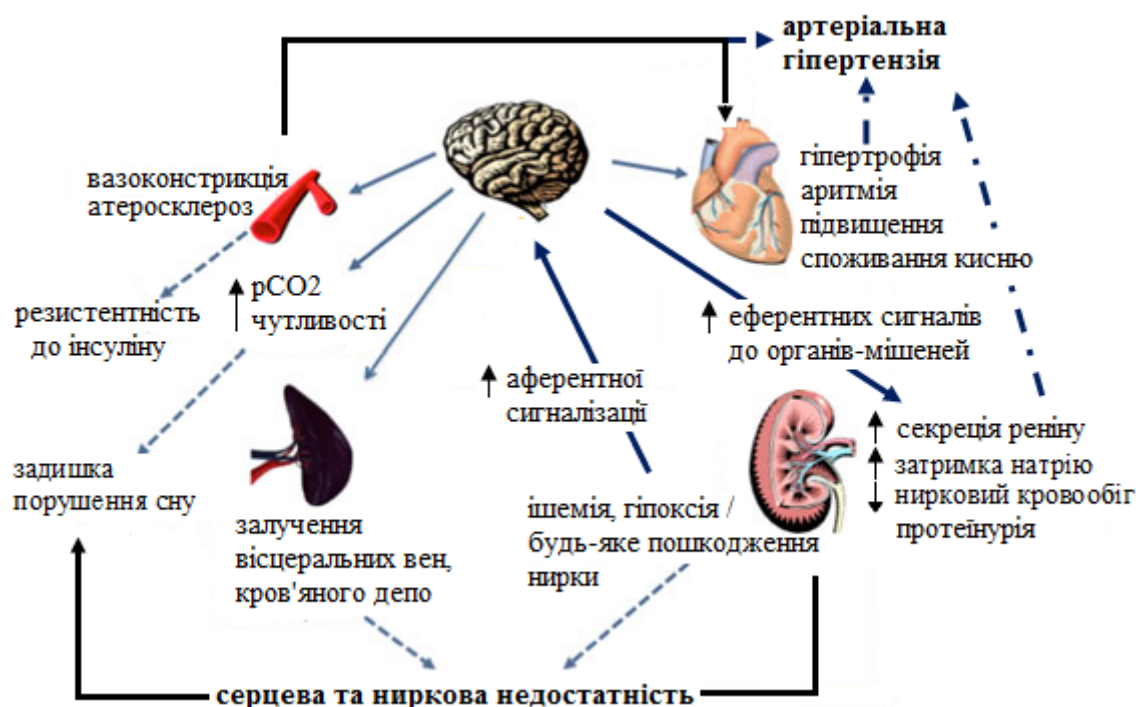


Рис. 2. Патогенез та клінічне значення хронічної гіперактивації СНС (адаптовано з Paul A. Sobotka, et. al., 2011) [49].

**Фармакологічна регуляція гіперактивності СНС у хворих на ХХН.** На підставі патофізіологічних механізмів описаних вище цілком логічно, що лікування гіперактивації СНС повинно включати інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та/або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) [28, 33]. Адже інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту і блокада ангіотензину II 1 типу порушує центральні симпатичні ефекти ангіотензину II та знижує симпатичну гіперактивність у пацієнтів з ХХН. До того ж великою кількістю рандомізованих досліджень продемонстровано клінічну ефективність ІАПФ та БРА, доведено зниження гіпертрофії лівого шлуночку [20, 45] та поліпшення серцево-судинного прогнозу й виживання різних популяцій хворих на ХХН [5, 34, 49]. Тим не менш, у ряді робіт продемонстровано відсутність нормалізації симпатичної гіперактивації, принаймні м'язової симпатичної нервової активності (МСНА), за ізольованого використання цих лікарських засобів [28, 33, 43]. Як ІАПФ, так і БРА знижують симпатичну гіперактивність, але жоден з цих препаратів не

нормалізує активність симпатичних нервів м'язів повністю [20, 43]. Laima Siddiqi зі співавторами дослідили активність СНС у хворих на ХХН III-IV ст. (ШКФ  $48 \pm 24$  мл/хв/м<sup>2</sup>), які протягом тривалого часу отримували ІАПФ й БРА та мали артеріальний тиск до 135/85 мм.рт.ст. [43]. Автори продемонстрували, що незважаючи на тривалий прийом ІАПФ і БРА та скоригований артеріальний тиск, хворі на ХХН мали гіперактивацію СНС, яка достовірно асоціювалася зі збільшенням товщини лівого шлуночку серця (рис. 3). Дослідники припустили, що середньо терапевтичні дози ІАПФ та БРА, які здатні нормалізувати артеріальний тиск, є недостатніми для пригнічення активності СНС [43].

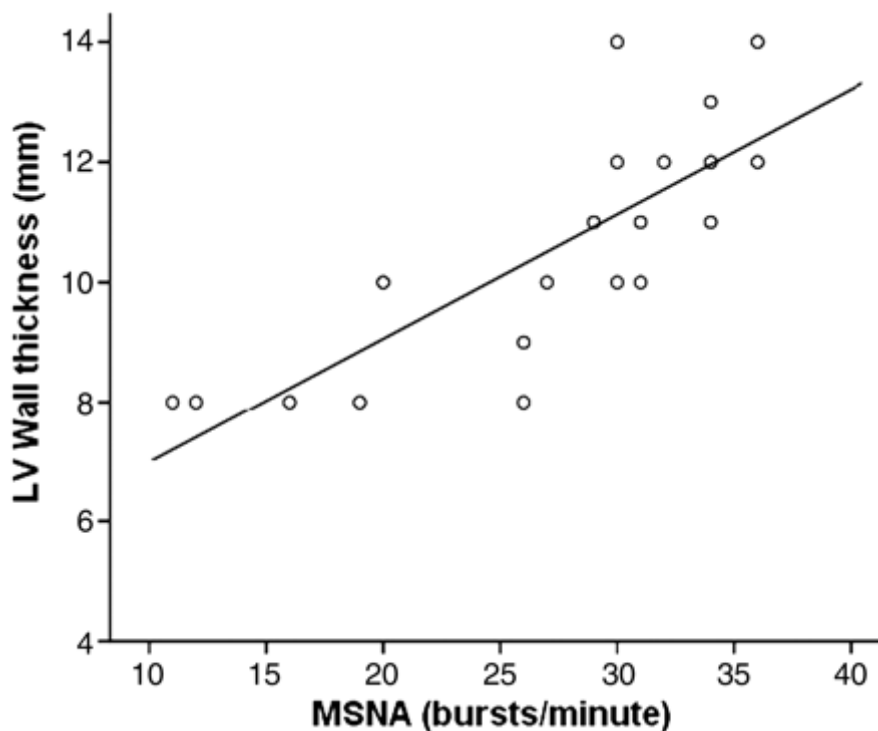


Рис. 3. Взаємозв'язок активності СНС, за даними МСНА, з товщиною стінки лівого шлуночку хворих на ХХН III-IV ст., які отримували ІАПФ та БРА ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,84$ ) [43].

Іншою логічною лікувальною стратегією є застосування адrenoблокаторів, які мають потужний вплив на СНС через блокування ендогенних катехоламінів ( $\beta_1$ -адренорецептори) та попередження

возоконстрикції ( $\alpha_1$ -адренорецептори) [32]. Бета- та альфа-адреноблокатори ефективно використовуються для лікування АГ у хворих на ХХН. Проте бета-адреноблокатори здатні погіршувати вуглеводний метаболізм через їх несприятливий вплив на ліпіди плазми і резистентність до інсуліну, тоді як у більшості пацієнтів з АГ та гіперактивацією СНС відзначається інсулінорезистентність, навіть за нормального рівня глюкози. Альфа-адреноблокатори мають часті побічні ефекти у вигляді постуральної гіпотензії та/або інтрадіалісної гіпотензії [21, 34, 45, 49].

Які ж антигіпертензивні лікарські засоби є препаратами вибору для лікування гіперактивації СНС у хворих на ХХН? Ефективність застосування селективних агоністів II-імідазолінових рецепторів у хворих на ХХН широко обговорюється у науковій літературі на протязі останніх 20 років. Найбільш відомим є моксонідин. Його вплив на  $\alpha_2$ -адренергічні рецептори є мінімальним, що забезпечує більш низьку, у порівнянні з іншими агоністами центральної дії, частоту побічних ефектів [20, 29, 34]. Доказова база моксонідину, а саме результати значної кількості багатоцентрових, плацебо-контрольованих досліджень, дозволяють використовувати його для лікування АГ, яка у пацієнтів з ХХН неодмінно пов'язана з гіперактивацією СНС [25, 27, 29, 30, 34].

У 2000 році Н. Aceros зі співавторами, в експериментальній моделі хронічної ниркової недостатності, продемонстрували значне зменшення індексу гломерулярного склерозу у нирках щурів та зниження альбумінурії за застосування моксонідину [11]. Сучасні дослідження, також, підтверджують виражений ренопротекторний та симпатолітичний ефекти моксонідину. Так, результати рандомізованого клінічного дослідження, проведеного Hausberg зі співавторами, свідчать, що щоденне доповнення антигіпертензивної терапії хворих на гемодіалізі 0,3 мг моксонідину істотно знижує МСНА у порівнянні з плацебо, не викликаючи гемодинамічних ускладнень [12].

У роботі К. Littlewood зі співавторами наведено довгострокові клінічні та економічні переваги застосування моксонідину у хворих на ХХН III-IV ст., які автори доводять шляхом екстраполяції результатів рандомізованого подвійного сліпого шестимісячного дослідження на 3 роки [1]. Отримана модель демонструє, що після трьох років антигіпертензивної терапії, 38,9% (95% ДІ 31.8-45.8) пацієнтів, які додатково до ІАПФ та БРА отримували антагоніст іонів кальцію – нітрендипін мали ШКФ  $\leq 15$  мл/хв/м<sup>2</sup> у порівнянні з 7,5% (95% ДІ 3.5-12.7) хворих, які отримували моксонідин (рис. 4) [1].

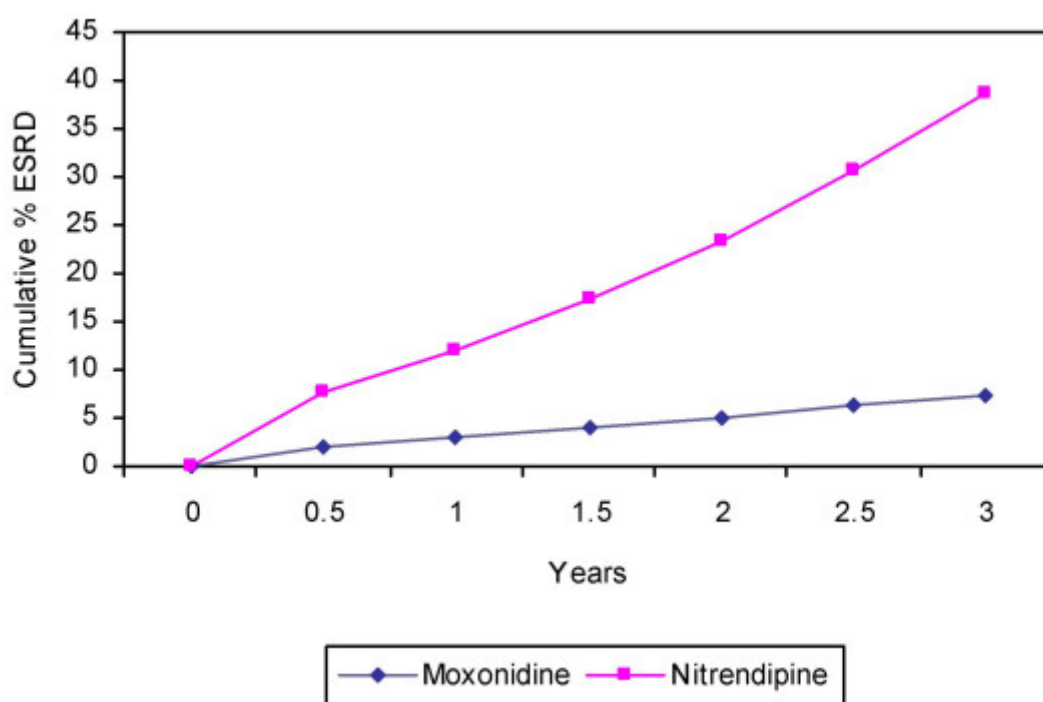


Рис. 4. Кумулятивний % пацієнтів зі ШКФ  $\leq 15$  мл/хв/м<sup>2</sup> через 3 роки спостереження [1].

Нещодавно опублікована експериментальна робота Н. Aceros зі співавторами свідчить про виражений кардіопротекторний ефект моксонідину. Застосування навіть субгіпотензивних доз моксонідину (0,1 мг) зменшувало гіпертрофію лівого шлуночку та периваскулярне відкладення колагену у серці щурів (рис. 5), зменшувало активність серцевих протеїназ та вміст прозапальних цитокінів крові [27].

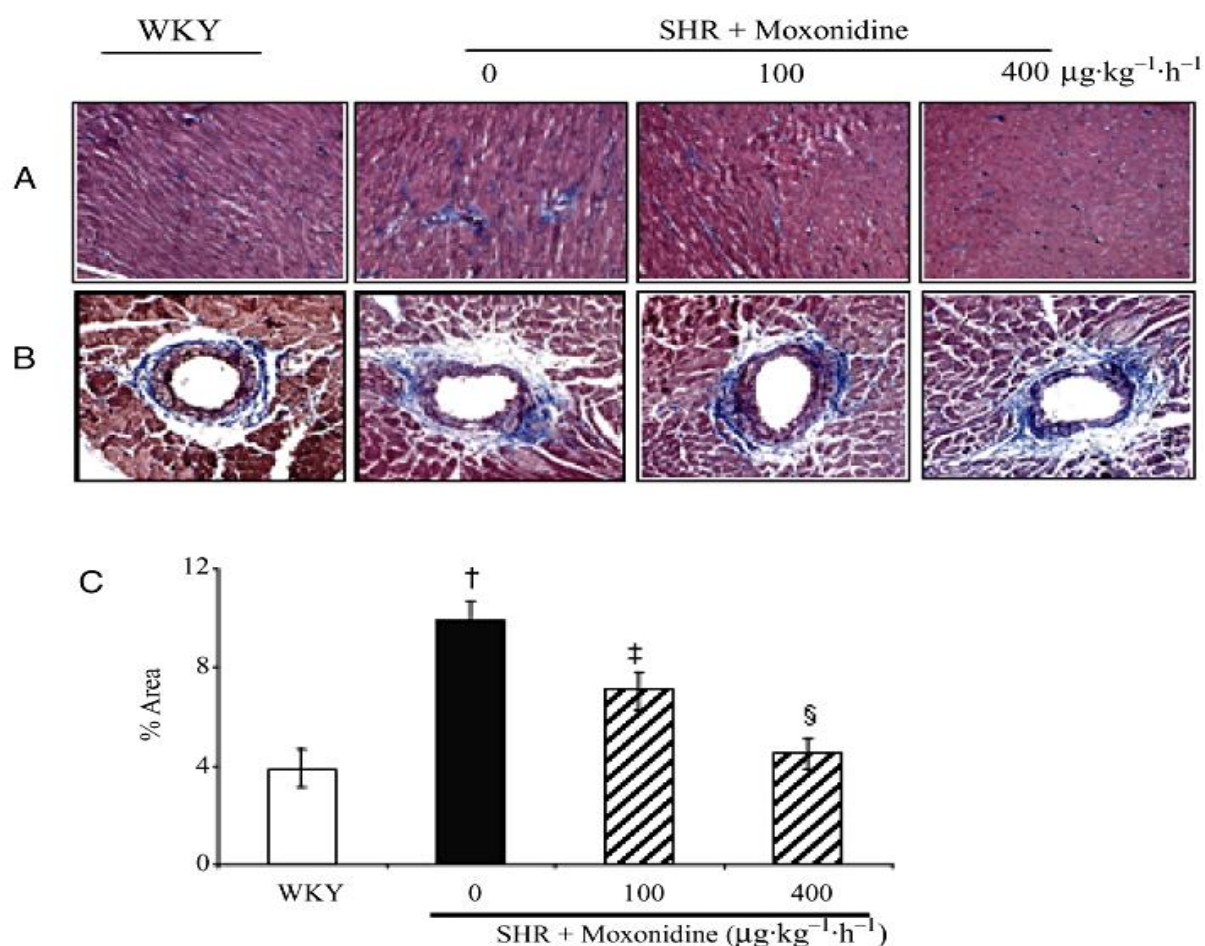


Рис. 5. Серце щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) з та без моксонідину, а також щурів контрольної лінії Wistar-Kyoto (WKY). (A) інтерстиціальна тканина, (B) периваскулярні відкладення колагену (синій), (C) загальна площа периваскулярного відкладення колагену (%). Фарбування трихромом за Масоном. Збільшення  $\times 200$  [27].

На додаток до симпатогібіруючого, ренопротекторного та кардіопротекторного ефектів, багато досліджень відзначають переваги моксонідину щодо впливу на метаболізм глюкози і ліпідний профіль плазми [7, 24, 34]. Результати багатоцентрового ( $n=5603$ ), відкритого, обсерваційного дослідження MERSY свідчать, що застосування моксонідину (0,2-0,3 або 0,4 мг один раз на день) протягом 6 місяців як у вигляді монотерапії, так і у якості додаткової терапії до антигіпертензивних препаратів першого ряду у пацієнтів з АГ та метаболічним синдромом, пов'язано зі зниженням

тригліцеридів, підвищенням ліпопротеїдів високої щільності та зниженням маси тіла (у середньому 2 кг/6 місяців) [7].

Отже, наведені вище дослідження свідчать, що для лікування симпатичної гіперактивації у хворих на ХХН застосування лише ІАПФ та/або БРА є недостатнім. Препаратом вибору у даному випадку є селективний агоніст І1-імідазолінових рецепторів моксонідин, який має достатньо зручну для титрування форму випуску 0,2-0,3-0,4 мг. Особливо доцільним є його призначення пацієнтам з цукровим діабетом ІІ типу [24], за наявності ожиріння [47], дисліпідемії [7] та жінкам перименопаузального віку [6].

**Нові підходи до лікування.** Останнім часом, у якості нової терапевтичної стратегії лікування резистентної артеріальної гіпертензії застосовується черезшкірна транслюмінальна абляція ниркових нервів (ниркова денервація) [9, 14, 15, 37]. Клінічні рандомізовані дослідження підтвердили, що катетерна радіочастотна ниркова денервація (рис. 6) приводить до зменшення активності ниркової еферентної та аферентної сигналізації, що супроводжується клінічно значущим, тривалим (максимальний час спостереження 2 роки), зниженням артеріального тиску у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію [9, 14, 15, 37], навіть за наявності термінальної ниркової недостатності [36, 53].

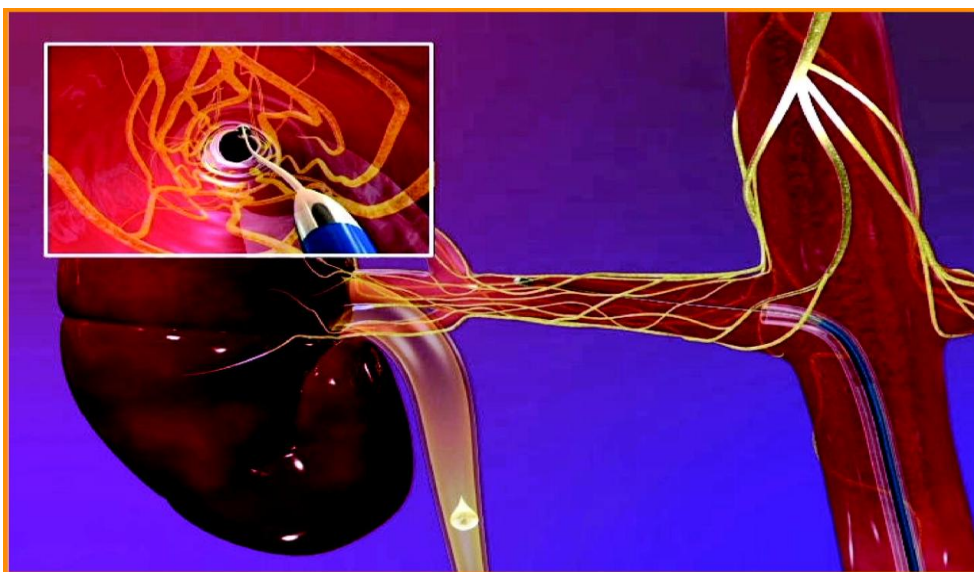


Рис. 6. Процедура ренальної денервації [9].

Іншою лікувальною стратегією може бути застосування ренелазини – нещодавно відкритого білку, який регулює метаболізм катехоламінів, артеріальний тиск і серцеву діяльність та асоціюється з ССЗ і ХХН, відіграючи ключову роль у регуляції СНС [8, 38]. Невеликі клінічні дослідження з використанням комерційно доступних тестів ренелазини демонструють достовірне зниження цього протеїну у пацієнтів, які лікуються нирковою замісною терапією, причому її вміст залежить від залишкової функції нирок та артеріальної гіпертензії [8]. Інфузії ренелазини тваринам приводили до зниження скорочувальної здатності серцевого м'яза, частоти серцевих скорочень і артеріального тиску [38]. Враховуючи гіперактивацію СНС у хворих на ХХН, автори припускають, що замісна терапія ренелазиною може бути привабливою терапевтичною опцією, за умов наявних доказів її дефіциту [8, 38].

**Насамкінець.** Наявні дані дозволяють припустити, що аферентні сигнали з пошкоджених нирок до інтеграційних структур головного мозку призводять до активації СНС, яка відіграє важливу роль у розвитку АГ та інших серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН, сприяючи високій кардіальній смертності. Саме тому інгібування СНС є привабливою терапевтичною стратегією, яка має бути невід'ємною частиною стандартної терапії хворих на ХХН, з метою сповільнення темпів прогресування ниркової недостатності та поліпшення серцево-судинного прогнозу. Тим не менш, для адекватної оцінки потенційної вигоди від симпатолітичної терапії у хворих на ХХН, необхідні подальші клінічні дослідження, виконані на засадах доказової медицини.

#### **ЛІТЕРАТУРА:**

1. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis / Kavi J. Littlewood, Wolfgang Greiner, Dominique Baum, [et al.] // [Електронний

- ресурс] : BMC Nephrol. – 2007. – V. 8. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1976090/>.
2. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan / C. P.Wen, T. Y. D. Cheng, M. K. Tsai [et al.] // The Lancet. – 2008. – V. 371. – № 9631. – P. 2173–2182.
  3. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis / Mahmoodi B. K., Matsushita K., Woodward M., [et al.] // Lancet. – 2012. – V. 380. – P. 1649-1661.
  4. Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance. / K. Masuo, H. Rakugi, T. Ogihara, M. D. Esler, G. W. Lambert // Current Diabetes Reviews. – 2010. – V. 6. – № 2. – P. 58-67.
  5. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors / Shlipak M. G., Fried L. F., Cushman M., [et al.] // JAMA. – 2005. – V. 293. – P. 1737-1745.
  6. Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women / M. K. Pöyhönen-Alho, K. Manhem, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2008. – V. 26. – №12. – P. 2445-2449.
  7. Chazova I. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study / Irina Chazova, Markus P. Schlaich // [Электронный ресурс] : International Journal of Hypertension. – 2013. – V. 2013. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijht/2013/541689/>
  8. Desir G. V. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease / Desir G. V. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – V. 17. – P. 181-185.
  9. Device-Based Antihypertensive Therapy. Therapeutic Modulation of the Autonomic Nervous System / H. Krum, P. Sobotka, M. Böhm, M. Esler, [et al.] // Circulation. – 2011. – V. 123. – P. 209-215.

10. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure / Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., [et al.] // Hypertension. – 2011. – V. 57. – P. 846-851.
11. Effects of Low Dose Sympathetic Inhibition on Glomerulosclerosis and Albuminuria in Subtotally Nephrectomized Rats / K. Amann, L. Christian Rump, A. Simonaviciene, [et al.] // JASN. – 2000. – V. 11. – № 8. – P. 1469-1478.
12. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease / Hausberg M., Tokmak F., Pavenstädt H., [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – V. 28(9). – P. 1920-1927.
13. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? / P. Stenvinkel, J. J. Carrero, [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – V. 3. – № 2. – P. 505-521.
14. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension / Schmierer R. E., Redon J., Grassi G., Kjeldsen S. E., [et al.] // J Hypertens. – 2012. – V. 30(5). – P. 837-841.
15. Eva E. Vink. Sympathetic Hyperactivity in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and (New) Treatment Options / Eva E. Vink, Rosa L. de Jager, Peter J. Blankestijn // Current Hypertension Reports. – 2013. – V. 15. – № 2. – P. 95-101.
16. Fisher J. P. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms / J. P. Fisher, C. N. Young, and P. J. Fadel // Autonomic Neuroscience. – 2009. – V. 148. – № 1-2. – P. 5-15.
17. Jeanie Park. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of the Sympathetic Nervous System / Jeanie Park // [Электронный ресурс] : Cardiology Research and Practice. – V. 2012. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2012/319432/>

18. Joyner M. J. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications / Joyner M. J., Charkoudian N., Wallin B. G. // *Hypertension*. – 2010. – V. 56. – P. 10-6.
19. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis / Lee M., Saver J. L., Chang K. H., Liao H. W., [et al.] // [Электронный ресурс] : *BMJ*. – 2010. – V. 30 – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948650/>
20. Major pathways of the reno–cardiovascular link: the sympathetic and renin–angiotensin systems / P. J. Blankestijn, G. London, D. Fliser, K. J. Jager, [et al.] // *Kidney International Supplements*. – 2011. – V. 1(1). – P. 13-16.
21. Markus P. Schlaich. Sympathetic Activation in Chronic Kidney Disease : Out of the Shadow / Markus P. Schlaich // *Hypertension*. – 2011. – V. 57. – P. 683-685.
22. Matsushita K. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. van der Velde, B. C. Astor, [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – V. 375. – № 9731. – P. 2073-2081.
23. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia / Campese V. M., Romoff M. S., Levitan D., [et al.] // *Kidney Int*. – 1981. – V. 20. – P. 246-253.
24. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial / G. Derosa, A. F. G. Cicero, A. D'Angelo [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2007 – V. 29. – № 4. – P. 602–610.
25. Minushkina L. O. Possibilities of the use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome and diabetes / Minushkina L. O. // *Kardiologiya*. – 2011. – V. 51(4). – P. 74-78.

26. Modulation of peripheral chemoreflex by neurohumoral adaptations after kidney transplantation / Rassaf T., Westenfeld R., Balzer J., [et al.] // *Eur. J. Med.* – 2010. – 15. – Suppl. 2. – P. 83-87.
27. Moxonidine improves cardiac structure and performance in SHR through inhibition of cytokines, p38 MAPK and Akt / H. Aceros, G. Farah, L. Cobos-Puc, [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – V. 164(3). – P. 946-957.
28. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure / Neumann J., Ligtenberg G., Oey L., [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – V. 11. – P. 2902-2907.
29. Moxonidine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats / Tsutsui H., Sugiura T., Hayashi K., [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – V. 28; 603(1-3). – P. 73-78.
30. Murray Esler. The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management / Murray Esler // *Journal of Applied Physiology* – 2010. – V. 108. – № 2. – P. 227-237.
31. Murray Esler. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension / Murray Esler // *Experimental Physiology* – 2011 – V. 96. – P. 611-622.
32. Parati G. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure / Gianfranco Parati, Murray Esler // *European Heart Journal.* – 2012. – V. 33. – P. 1058-1066.
33. Peter J. Blankestijn. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease / Peter J. Blankestijn // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004 – V. 19. – P. 1354-1357.
34. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine / Edwards L. P., Brown-Bryan T. A., McLean L., Ernsberger P. // *Cardiovasc Ther.* – 2012. – V. 30(4). – P. 199-208.

35. Plasma levels of norepinephrine and dopamine- $\beta$ -hydroxylase in CRF patients treated with dialysis / Lake C. R., Ziegler M. G., Coleman M. D., Kopin I.J. // *Cardiovasc. Med.* – 1979. – V. 4. – P. 1099-1111.
36. Renal denervation in a hypertensive patient with end-stage renal disease and small arteries: a direction for future research / Ott C., Schmid A., Ditting T., Sobotka P. A. // *J. Clin. Hypertens.* – 2012. – V. 14(11). – P. 799-801.
37. Renal Denervation Ultima Ratio or Standard in Treatment-Resistant Hypertension / A. Persu, J. Renkin, L. Thijs, J. A. Staessen // *Hypertension.* – 2012. – V. 60(3). – P. 596-606.
38. Renalase's Expression and Distribution in Renal Tissue and Cells / F. Wang, T. Xing, J. Li, [et al.] // [Электронный ресурс] : *PLoS One.* – 2012. – V. 7(10) – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463591/#pone.0046442-Xu1>
39. Ritz E. Control of sympathetic activity – new insights; new therapeutic targets? / Ritz E., Rump L. C. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – №: 10. – P. 1048-1050.
40. Rucker D. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease / D. Rucker, M. Tonelli // *Nature Reviews Nephrology.* – 2009. – V. 5. – № 5. – P. 287-296.
41. Simon C. Malpas. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease / Simon C. Malpas // *Physiol Rev.* – 2010. – V. 9. – №. 2. – P. 513-557.
42. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review / D. Green, P. R. Roberts, D. I. New, and P. A. Kalra // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2011. – V. 57. – № 6. – P. 921-929.
43. Sympathetic activity in chronic kidney disease patients is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment / Laima Siddiqi, Niek H. Prakken, Birgitta K. Velthuis, [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. – 2. (10). – P. 3272-3277.

44. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension / Klein I. H., Ligtenberg G., Oey P. L., [et al.] // J. Am. Soc Nephrol. – 2001– № 24. – P. 27-2433.
45. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment / Penne E. L., Neumann J., Klein I. H., [et al.] J. Nephrol. – 2009. – V. 22. – P. 208-215.
46. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications / G. W. Lambert, N. E. Straznicky, E. A. Lambert, J. B. Dixon, M. P. Schlaich // Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – V. 126, – № 2. – P. 159-172.
47. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults / E. Lambert, C. I. Sari, T. Dawood, [et al.] // Hypertension. – 2010. – V. 56. – № 3. – P. 351-358.
48. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure / Converse R. L., Jacobsen T. N., Toto R. D., Jost C. M., [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – V. 327. – P. 1912-1918.
49. Sympatho-renal axis in chronic disease / Paul A. Sobotka, Felix Mahfoud, Markus P. Schlaich, [et al] // Clin Res Cardiol. – 2011. – V. 100. – P. 1049-1057.
50. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease / Masuo K., Lambert G. W., Esler M. D., Rakugi H. // Hypertens Res. – 2010. – V. 33(6). – P. 521-528.
51. Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? / Ditting T., Freisinger W., Siegel K., [et al.] // Hypertension. – 2012. – V. 59. – P. 467-476.
52. Volders P. G. A. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis / Volders P. G. A. // Heart Rhythm. – 2010. – V. 71. – № 2. – P. 1900-1906.

53. Yaduvanshi A. CRT-128 Renal Artery Denervation in Chronic Kidney Disease Patients / A. Yaduvanshi, M. Nair // J. Am. Coll. Cardiol. Intv. – 2013. – V. 6 (2\_S). – P. S41-S42.

Степанова Наталя Михайлівна  
тел.: (0 44) 455 93 86

*Надійшла до редакції 12.04.2013  
Прийнята до друку 13.05.2013*