

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ахадов Ш.В.¹, Рузбанова Г.Р.^{1*}, Молчанова Г.С.², Талалаева Т.Г.², Хорева С.Н.²

¹ Городская поликлиника № 81 УЗ САО; ² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва

Резюме

В работе проведена оценка активности симпатоадреналовой системы (САС) у больных артериальной гипертензией. В исследование были включены 454 больных с высоким риском. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом. Концентрация адреналина и норадреналина была определена в суточной моче флюорометрическим методом. Результаты показали, что активность САС повышается с увеличением АРП и уменьшением концентрации альдостерона и отношения ПКА: АРП и подавляется, наоборот, — с уменьшением АРП и увеличением концентрации альдостерона и отношения ПКА: АРП.

ЧСС на ЭКГ покоя имеет четкую корреляцию с суточной экскрецией катехоламинов с мочой.

Ключевые слова: катехоламины, активность ренина плазмы, альдостерон.

Симпатоадреналовая система (САС) имеет сложную организацию и включает в себя центральные отделы (гипоталамус, ретикулярная формация ствола мозга), периферические симпатические ганглии и мозговой слой надпочечников. Повышение активности САС может быть связано с нарушением центральной регуляции, с изменением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и объема циркулирующей крови (ОЦК), постоянным потреблением высококалорийной диеты, действием стрессовых факторов и малоподвижным образом жизни, ожирением, гиперинсулинемией, генетически детерминированными факторами и т. д., что имеет важное значение в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ). Известно, что нейрогормональная активность у больных артериальной гипертензией также зависит от изменения натриевого баланса. Повышение в плазме крови больных концентрации натрия приводит к нарушению процессов секреции и метаболизма норадреналина в периферических симпатических нервных окончаниях. При этом снижается порог чувствительности адренорецепторов к норадреналину, повышается его содержание в миокарде, гипоталамических структурах, увеличивается количество функционирующих М-холинорецепторов и ангиотензин 2-рецепторов в центральной нервной системе, изменяется секреция альдостерона в корковых слоях надпочечников [4].

У больных сольчувствительной гипертензией имеется нарушение связи между приемом натрия и уровнем норадреналина в плазме, т. к. прием большого количества Na^+ повышает уровень норадреналина, а у здоровых людей и у больных сольрезистентной гипертензией повышенный прием натрия снижает уровень

норадреналина плазмы. При низкой натриевой диете у соль-чувствительных больных отмечается меньшее повышение активности ренина и норадреналина в плазме, а при высокой натриевой диете в меньшей степени подавляется АРП и норадреналин больше повышается, чем снижается. Это может привести к торможению натрийуреза и положительному балансу натрия. У больных нормо- и гиперрениновой АГ ограничение приема соли приводит к более выраженной активации САС и РААС и может привести к дефициту ОЦК. Эти данные также были подтверждены в экспериментальных моделях гипертензии у крыс [5].

РААС и САС тесно взаимосвязаны: повышение активности САС усиливает синтез ренина в ЮГА почек через симпатические нервы посредством β_1 -адренорецепторов или непосредственно под воздействием плазменных катехоламинов. Ангиотензин 2, в свою очередь, повышает синтез и высвобождение катехоламинов в мозговых слоях надпочечников, периферических нервных окончаниях и центральной нервной системе, симпатических ганглиях, ингибирует повторное поглощение норадреналина в нервных окончаниях. Однако, влияние других компонентов РААС, в частности активности ренина плазмы (АРП), плазменной концентрации альдостерона (ПКА) на активность САС изучено недостаточно. Данная работа посвящена решению этого вопроса путем изучения влияния указанных факторов на синтез катехоламинов у больных АГ, рандомизированных по ренин-альдостероновому профилю крови. Также было уделено внимание поиску более доступных в амбулаторных условиях критериев оценки активности САС, что имеет важное значение в выборе антигипертензивных препаратов.

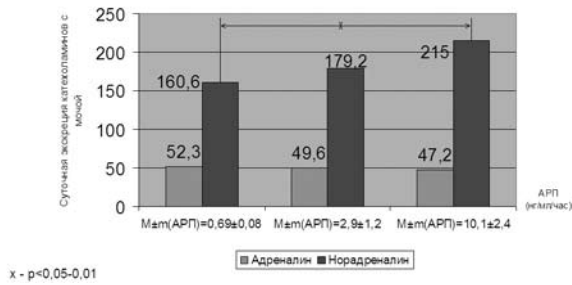


Схема 1. Суточная экскреция адреналина и норадреналина с мочой в зависимости от активности ренина плазмы (АРП, в нг/мл/час).

Материал и методы

В исследование были включены 454 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2007 году [7]. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем – 52 ± 12 лет, мужчин – 92, женщин – 362. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимся менее, чем за 3 мес. до рандомизации, врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью (креатинин плазмы более 160 мкмоль/л), активными заболеваниями печени (уровень аланинтрансферазы, аспартаттрансферазы в 3 раза и более выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, симптоматической АГ, больные с полипрагмазией.

АРП и ПКА были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов «CJS» (Франция) в активном состоянии больных после 30 мин отдыха в положении сидя в 8–9 часов утра. За норму АРП принято 1,0–3,0 нг/мл/час, ПКА – 0,18–0,83 нмоль/л (5–23 нг/дл или 50–230 пг/мл). Перевод единиц при расчете ПКА: нмоль/л $\times 27,8$ – нг/дл; пг/мл – $10 \times$ нг/дл. Отношение ПКА, определенное в нг/дл, к АРП в нг/мл/час в норме составляет 5–23. Суточная экскреция адреналина с мочой (СЭА) и суточная экскреция норадреналина с мочой (СЭНА) были определены флюорометрическим методом (норма для адреналина 18–33 ммоль/л, норадреналина – 150–256 ммоль/л).

Больные были рандомизированы по ренин-альдостероновому профилю крови: с низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ) уровень АРП составлял менее 1,0 нг/мл/час ($n = 342$); с норморениновой артериальной гипертензией (НР АГ) уровень

АРП – 1,0–3,0 нг/мл/час ($n = 80$); с гиперрениновой формой артериальной гипертензии (ГР АГ) уровень АРП – более 3,0 нг/мл/час ($n = 32$).

В свою очередь, больные с низкорениновой АГ также были рандомизированы на 3 подгруппы по уровню отношения ПКА к АРП: 1-я подгруппа больных с ПКА: АРП = 5–23 ($n = 94$), что составило 27,5% от количества больных в данной группе; 2-я – с ПКА: АРП более 23 ($n = 154$), что составило 45% от количества больных в данной группе; 3-я – низкорениновый гиперальдостеронизм ($n = 94$), что составило 27,5%.

Результаты исследования

Максимальный уровень экскреции адреналина с мочой в общей группе больных составил 202 ммоль/л, а двукратное повышение ее (более 86 ммоль/л) отмечено только у 11,7%. Максимальный уровень экскреции норадреналина не превышал 703 ммоль/л, а двукратное повышение ее (более 500 ммоль/л) отмечено только у 4,9 % больных. Таким образом, у больных с высоким уровнем АГ максимальное суммарное количество экскреции адреналина и норадреналина не превышало 905 ммоль/л. Больные с повышенной экскрецией адреналина с мочой (гиперадреналурией) встречались более часто, чем с повышенной экскрецией норадреналина с мочой (гипернорадреналинурией). Количество больных с гиперадреналурией составляло 67,2 % от количества больных в общей группе. Минимальное количество больных (14,3%) с гипернорадреналинурией было отмечено в подгруппе с низкорениновым гиперальдостеронизмом, максимальное – среди больных с ГРАГ (41,7%). Повышение экскреции норадреналина с мочой у больных с НР АГ в общей группе составило 19,5%, с НР АГ – 34,5% и наибольший процент – у больных с ГР АГ – 41,7%.

В схеме 1 показаны изменения концентрации суточной экскреции катехоламинов в зависимости от уровня АРП. С повышением активности ренина СЭНА увеличивается, при этом СЭА не подвергается существенным изменениям.

В схеме 2 показана динамика изменений суточной экскреции катехоламинов с мочой при 4-х разных значениях ПКА. С увеличением плазменной концентрации альдостерона отмечалось снижение количества суточной экскреции норадреналина с мочой, в группе больных с гиперальдостеронизмом этот показатель был наименьшим. Синтез норадреналина был наиболее чувствительным к изменению ПКА, чем к изменениям АРП. СЭНА зависела прямо пропорционально от АРП, и наоборот, обратно пропорционально от ПКА. Поэтому понадобилось изучение зависимости активности САС от уровня отношения ПКА: АРП (схема 3).

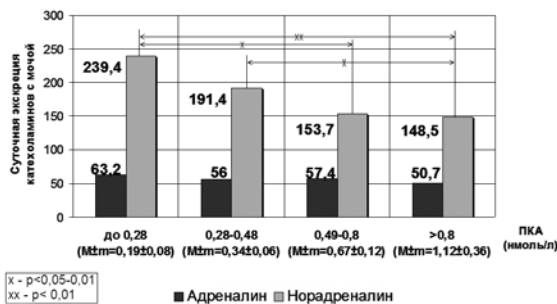


Схема 2. Суточная экскреция катехоламинов с мочой в зависимости от плазменной концентрации плазминогена.

В результате анализа 4 выбранных вариантов отношения ПКА: АРП было выявлено, что с увеличением этого отношения СЭНА уменьшается, а с уменьшением его— СЭНА увеличивается и достигает максимума у больных с ПКА: АРП<5. Среднее положение занимают больные с ПКА: АРП=5- 23 (АРП занимает широкий диапазон АРП— от 0,22 до 4,6 нг/мл/час.). Начиная с уровня ПКА: АРП>23(АРП составляет 0,01 – 1,9 нг/мл/час), снижается суточная экскреция норадреналина с мочой и становится самой низкой в подгруппе больных с ПКА: АРП>50.

У больных НР АГ частота гипернорадреналинурии с ростом ПКА: АРП также снижается, однако остается высокой по сравнению с нормо-и гиперрениновыми подгруппами больных; при уровне ПКА: АРП=5- 23 количество больных с гипернорадреналурией составляет 40,5%, начиная с уровня ПКА: АРП=23,1 – 50 количество больных с гипернорадреналурией уменьшается и составляет 18,2%, с ПКА: АРП>50- всего у 13,1%. У больных с АРП≥1.0 нг/мл/час синтез катехоламинов подавляется даже при незначительном повышении ПКА: АРП, равным ≥5. Следовательно, больные с НР АГ и особенно ГР АГ практически в 10 раз чувствительнее к росту ОЦК, чем больные НР АГ.

По уровню ЧСС выделены 4 подгруппы больных: ЧСС≤ 60 уд/мин.; ЧСС=61- 70 уд/мин; ЧСС=71–80 уд/мин и ЧСС>80 уд/мин. У больных с ЧСС≤ 60 уд/мин отмечено наименьшее содержание катехоламинов в суточной моче (СЭА M±m=21,4±4,6 ммоль/л, СЭНА M±m= 146,2±24,8ммоль/л). С ростом ЧСС отмечено увеличение суточной экскреции катехоламинов – у больных с ЧСС= 61–70 уд/мин СЭА составила M±m = 31,6±5,6 ммоль/л, СЭНА M±m = 196,8±16,4 ммоль/л; у больных с ЧСС=71–80 уд/мин. СЭА M±m = 39,1 ммоль/л, СЭНА M±m=233,2±16,8 ммоль/л; у больных с ЧСС >80 уд/мин – СЭА M±m=56,8±12,4 ммоль/л и СЭНА M±m = 288,6±25,4 ммоль/л и эти различия в суточной экскреции катехоламинов с мочой в указанных подгруппах были статистически достоверными. Среди

больных с ЧСС<71 уд/мин не было отмечено случаев повышения экскреции катехоламинов с мочой, у больных с ЧСС =71–80 уд/мин в 42,6% случаев отмечено повышение экскреции с мочой одного из катехоламинов; с ЧСС>80 уд/мин.- в 98,8% случаев отмечается повышение экскреции катехоламинов. Следовательно, при выявлении повышенной экскреции одного или обоих катехоламинов у всех больных ЧСС была более 70 уд/мин, и наоборот, при ЧСС>80 уд/мин – у всех больных отмечалась повышенная экскреция катехоламинов с мочой.

Обсуждение

Активность симптоадреналовой системы можно определить с помощью спектрального анализа продолжительных записей ЭКГ (низкочастотная вариабельность сердечного ритма ответственна за повышенные активности САС), микроангиографии симпатических нервных волокон, которая позволяет получить прямое подтверждение наличия повышенной симпатической нервной импульсации, определения концентрации катехоламинов и их метаболитов в крови и моче. Для оценки активности САС широко применяется определение суточной концентрации катехоламинов в моче, и это является более точным методом определения интенсивности синтеза катехоламинов, чем при определении их в плазме крови. В Normative Aging Studyпоказано наличие достоверной корреляции между уровнем АД и симпатической нервной активностью, определенной по экскреции норэпинефрина с мочой и концентрацией инсулина в плазме крови [2].

Латероventральное ядро, имеющее решающую роль в развитии любых форм артериальной гипертонии, связанных с нарушением функции центральной нервной системы, “анализирует” поступающую к нему информацию и в результате формируется симпатическая эфферентация. Симпатическая эфферентация совместно с пресинаптической осуществляет контроль за высвобождением и обратным поглощением норадреналина, определяет концентрацию норадреналина в плазме крови, ЧСС, суточную вариабельность сердечного ритма. Барорецепторный рефлекс отвечает за кратковременную регуляцию АД. Импульсация с барорецепторов при каждом сокращении сердца в систолу пропорциональна артериальному давлению и распространяется по афферентным нервам в центр регуляции АД головного мозга, который, в свою очередь, определяет уровень симпатического и парасимпатического влияния на сердце и кровеносные сосуды. Таким образом, у здоровых людей барорефлекторный механизм поддерживает постоянство АД, в основном, с помощью вегетативной нервной системы. Характерным признаком эссенциальной гипертонии является возникновения изменений АД вследствие сбоя барорецепторного механиз-

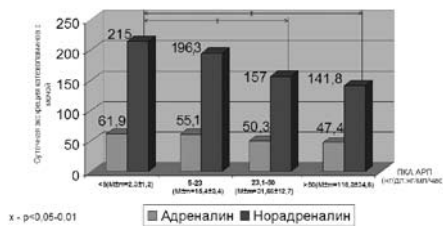


Схема 3. Суточная экскреция адреналина и норадреналина с мочой в зависимости от соотношения плазменной концентрации альдостерона (ПКА, в нг/дл) и активности ренина плазмы (АРП, в нг/мл/час).

ма, возможно, за счет структурного изменения сосудистой стенки (гипертрофия-фиброз медиального слоя сосудов), что отражается увеличением скорости пульсовых волн, снижением податливости артерий и отражением волны.

Больным с НР АГ изначально характерен гиперволевический статус. С дальнейшим ростом ОЦК повышается синтез натрийуретических пептидов, усиливается блокада $Na^+ - K^+ - ATP$ азы клеточных мембран, вследствие чего усиливается внутриклеточное накопление ионов Na^+ , Ca^{2+} в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, в клетках коркового слоя надпочечников и ЮГА. Повышение внутриклеточного Ca^{2+} в ГМК сосудов увеличивает ОПСС, в надпочечниках усиливает синтез альдостерона, а в клетках ЮГА — подавляет синтез ренина и усиливает действие ангиотензина 2. В результате отношение ПКА: АРП увеличивается.

Больные с НР АГ оказались менее чувствительным к росту ПКА: АРП по сравнению с больными с НР АГ и особенно с ГР АГ. Даже незначительный рост ПКА: АРП (повышение ОЦК) вызывает подавление синтеза норадреналина практически у всех больных с ГР АГ, в то же время у больных НР АГ даже при значительном росте ПКА: АРП у 1/5 части больных синтез норадреналина оставался повышенным. Возможными причинами отсутствия подавления синтеза катехоламинов при повышении ОЦК и АД у больных с НР АГ являются: 1) снижение порога чувствительности сосудистых барорецепторов и волюморекцепторов по мере ухудшения структуры сосудистой стенки, обусловленное ростом напряжения сдвига; 2) повышенный синтез катехоламинов в центральной нервной системе, обусловленный повышением внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} ; 3) при определенном высоком уровне существенное снижение ударного объема способствует активации САС, что характерно для всех больных АГ независимо от ренин-альдостеронового профиля крови.

У больных с нормо- и гиперрениновой АГ в период снижения почечного кровотока возникает гиперальдостеронизм, и альдостерон, подобно натрийу-

ретическим пептидам, изменяет внутриклеточное содержание ионов натрия, кальция и калия. Нами было выявлено, что с повышением АРП и соответственно ангиотензина 2, суточная экскреция норадреналина увеличивается и это еще раз доказывает, что ангиотензин 2 усиливает симпатический тонус. Однако синтез норадреналина был наиболее чувствительным к изменению ПКА, чем к изменениям АРП. Так при повышении ПКА в 5,89 раза (при сравнении больных со средним уровнем ПКА до 0,28 нмоль/л и средним уровнем ПКА > 0,8 нмоль/л) уровень суточной норадреналурии снизился в 1,6 раза. Однако при увеличении АРП в 14,64 раз (при сравнении больных со средним уровнем АРП = 10,1 ± 2,4 нг/мл/час и средним уровнем АРП = 0,69 ± 0,08 нг/мл/час) суточная норадреналурия увеличивалась лишь в 1,34 раза. Поэтому с ростом ПКА: АРП синтез норадреналина уменьшался.

У больных ГР АГ на начальном этапе становления АГ повышенная концентрация плазменного ангиотензина 2 усиливает синтез норадреналина и дофамина в ЦНС. Дофамин, в свою очередь, подавляет синтез альдостерона в корковых слоях надпочечников и повышает диурез путем его непосредственного воздействия на клубочки почек и, таким образом, приводит к развитию дефицита ОЦК. У больных с дефицитом ОЦК (ПКА: АРП < 5) синтез норадреналина был более высокими по 2-м причинам: снижение баро-волюморекцепторной афферентации и высокий уровень циркулирующего ангиотензина 2. Повышение реабсорбции натрия и воды возникает в период снижения почечного кровотока у всех больных АГ независимо от ренин-альдостеронового профиля крови.

С дальнейшим прогрессированием АГ и развитием ишемии почек повышенная реабсорбция Na^+ и воды в проксимальных канальцах нефрона и повышение синтеза альдостерона увеличивают ОЦК, в результате активизируется парасимпатическая афферентация и синтез норадреналина подавляется.

В 2005 г. в разработанной новой шкале оценки вероятности смертности от всех причин у 21766 мужчин в возрасте от 20 до 69 лет установлено, что высокая ЧСС в покое, равная 80 уд/мин и более, является независимым фактором риска, повышающим относительный риск смерти в 1,46 раза и оптимальным, с точки зрения прогноза, является ЧСС 59 уд/мин и ниже [3]. В 2007г. ЧСС как фактор риска включена в новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В исследовании BEAUTIFUL, пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка и ЧСС ≥ 70 уд/мин имели существенно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, даже если проводилась оптимальная рекомендованная терапия. Риск сердечно-сосудистой смер-

ности у них был выше на 34%, на 46% выше был риск инфаркта миокарда, на 53% — сердечной недостаточности, на 38% — реваскуляризации сердца [6].

В нашей работе были выбраны 4 уровня ЧСС в покое, определенные во время снятия ЭКГ: ЧСС ≤ 60 уд/мин; ЧСС 61–70 уд/мин; ЧСС 71–80 уд/мин и ЧСС > 80 уд/мин. У больных с ЧСС < 71 уд/мин суточная экскреция катехоламинов не превышала норму; начиная с ЧСС 71–80 уд/мин, у части больных она была повышена и практически у всех больных с ЧСС > 80 уд/мин были выявлены высокие цифры суточной экскреции катехоламинов с мочой. Полученные результаты доказывают, что ЧСС в покое отражает степень активности САС и коррелирует с суточным содержанием катехоламинов в моче. Следовательно, у больных с ЧСС < 71 уд/мин и с ЧСС > 80 уд/мин на ЭКГ покоя определение суточной экскреции катехоламинов не столь обязательно, так как в первом случае она всегда находится в норме, во втором — всегда повышена. Больным с ЧСС 71–80 уд/мин для оценки активности САС требуется

или определение суточной экскреции катехоламинов с мочой, или определение вариабельности сердечного ритма.

Выводы

1. Активность САС повышается с увеличением АРП и уменьшением концентрации альдостерона и отношения ПКА: АРП и подавляется, наоборот, — с уменьшением АРП и увеличением концентрации альдостерона и отношения ПКА: АРП.

2. ЧСС на ЭКГ покоя имеет четкую корреляцию с суточной экскрецией катехоламинов с мочой. Больные с ЧСС менее 71 уд/мин имеют нормальный синтез катехоламинов — больные с нормальной активностью САС, с ЧСС 71–80 уд/мин, у части больных отмечается повышенный синтез катехоламинов и для выявления активности САС требуется дополнительно определение суточного содержания катехоламинов в моче или определение вариабельности сердечного ритма, с ЧСС более 80 уд/мин в покое практически у всех выявляется повышенный синтез катехоламинов — больные с выраженной активностью САС.

Литература

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Euro Heart J. On line, 28 August 2007.
2. Fogari R, Zoppi A, Malamini GD. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetics. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns// Am. J. Hypertens 1993; 6; 1–7.
3. Janssen I, Katzmarzyk P, Church TS. et al. The Cooper Clinic Mortality Risk Index. Clinical Score Sheet for Men// Am. J. Prev Med 2005; 29; 194–203.
4. Sanjuliani A.F., V.Genelhu de Abreu, J. Ueleres Braga et al. Влияние моксонидина на симпатическую нервную систему артериальное давление, активность ренина плазмы, альдостерон плазмы, лептин и метаболический профиль препарата у больных артериальной гипертонией с ожирением// Обзоры клинической кардиологии. 2006, № 7, стр.48–59.
5. Simon G, Illyes G. Structural vascular changes in hypertension: role of angiotensin II, dietary sodium supplementation, and sympathetic stimulation, alone and in combination in rats// Hypertension 2001; 37:255–60.
6. The BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL Study/ Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction- Baseline Characteristics of the Study Population Cardiology// Cardiology 2008; 110; 271–282.
7. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology; 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension// J Hypertens 2007; 1105–87

Abstract

The study was focused on assessing sympatho-adrenal system (SAS) activity in patients with arterial hypertension and included 454 hypertensive individuals at high risk. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were measured by radio-immune method. Adrenalin and noradrenalin concentration in 24-hour urine was measured by fluorometry. SAS increase was associated with increased PRA and decreased PAC or PAC/PRA ratio. On the contrary, SAS reduction was linked to decreased PRA and elevated PAC or PAC/PRA ratio.

Heart rate at rest electrocardiography correlated with 24-hour urine excretion of catecholamines.

Key words: Catecholamines, plasma renin activity, aldosterone.

Поступила 18/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: Gala0608@rambler.ru

Тел.: (495) 707–98–22

[Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. (*контактное лицо) — заместитель главного врача по лечебной работе, ²Молчанова Г. С. — ст.науч.сотр., лаборатории гормонов, ³Талалаева Т.Г. — врач-радиолог отделения радиоизотопной диагностики, ⁴Хорева С.Н. — врач функциональной диагностики поликлинического отделения].