

# Ожирение, симпатическая гиперактивность и артериальная гипертензия — есть ли связь?

**А.О. Конради.** ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрави, Санкт-Петербург.

## Резюме

Все известные компоненты метаболического синдрома так или иначе ассоциированы с гиперактивностью симпатической нервной системы. Симпатическая гиперактивность принимает участие в патогенезе артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. Эта связь осуществляется при участии лептина, инсулина, свободных жирных кислот, а также синдрома обструктивного апноэ сна. Применение препаратов, уменьшающих активность симпатической нервной системы, у данной категории пациентов следует считать патогенетически обоснованным.

**Ключевые слова:** ожирение, симпатическая нервная система, артериальная гипертензия.

## Obesity, sympathetic nervous system, and hypertension -are they connected?

**A.O. Conrady, MD, PhD.**

**Almazov research institute of cardiology, St.Petersburg.**

## Resume

All known components of metabolic syndrome are related to sympathetic hyperactivity. Sympathetic overactivity participates in genesis of obesity-related hypertension. The mechanisms include leptin, insulin, free fatty acids as well as obstructive sleep apnea syndrome. Drugs inhibiting sympathetic drive are indicated to such patients.

**Key words:** obesity, hypertension, sympathetic nervous system.

## Введение

Известно, что от 30 до 70% больных с артериальной гипертензией (АГ) имеют другие компоненты метаболического синдрома, в первую очередь ожирение, нарушения толерантности к углеводам, патологию липидного обмена, гиперкоагуляцию, признаки хронического воспаления, что так или иначе ассоциировано с синдромом инсулинорезистентности. Состояние симпатической нервной системы (СНС) при метаболическом синдроме изучено недостаточно, но в целом показано, что для данного синдрома в большей степени, чем для изолированной АГ, характерно наличие гиперактивности СНС [1]. Настоящий обзор рассматривает взаимоотношения симпатической активности с ведущим компонентом метаболического синдрома – ожирением, и ее роль в патогенезе АГ, ассоциированной с ожирением.

## Ожирение и состояние вегетативной нервной системы

За 20 лет активного применения методов оценки уровня катехоламинов в различных средах не менее 40 исследований было посвящено изучению активности СНС при ожирении, в которых суммарно было показано, что концентрация норадреналина плазмы у больных с ожирением выше, чем в контрольной группе [2]. В крупном популяционном исследовании (Normative Aging Study) было отмечено, что суточная экскреция норадреналина у больных с ожирением существенно выше, чем у лиц с нормальной массой тела [3]. Снижение массы тела сопровождается уменьшением экскреции норад-

ренина [4]. При ожирении имеется избыточный ответ СНС при проведении таких функциональных проб как ортостаз и изометрическая нагрузка [5].

Позднее в некоторых работах [6] было показано, что у лиц с ожирением и нормальным АД, как правило, суммарная общая активность СНС, оцениваемая по выведению норадреналина, а также секреция адреналина надпочечниками находится в пределах нормы [7-8]. Однако симпатическая импульсация к почке при ожирении повышена, по крайней мере, в два раза в сравнении с лицами с нормальной массой тела [7-8], кроме этого имеются признаки гиперфункции симпатических нервов, иннервирующих кожу и скелетные мышцы [9-10]. Однако симпатическая импульсация к сердцу у лиц с ожирением без АГ не только не увеличена, но составляет около 50% от таковой у здоровых лиц [7-8]. При этом следует иметь в виду, что практически во всех исследованиях, несмотря на различия в средних значениях, всегда имела группа больных с ожирением с нормальной симпатической активностью (около 15%) [11], что дает возможность высказывать сомнение, что повышение активности СНС связано именно с ожирением, а не с сопутствующей патологией, в частности синдромом обструктивного апноэ сна [12].

Вопреки ожиданиям, в некоторых работах показано, что у лиц с сочетанием АГ и ожирения профиль активности симпатической нервной системы в целом напоминает таковой при изолированном ожирении, что не дает видимого объяснения имеющихся различий в уровне

АД. В данном случае также наблюдается двукратное повышение симпатической импульсации к почкам [8] и повышение активности кожно-мышечных нервов [10]. Но у лиц с сочетанной патологией имеется повышение симпатической импульсации к сердцу более чем в два раза в сравнении с тучными пациентами без АГ и на 25% от нормы [8]. В более поздних работах этих же авторов было выявлено, что ассоциация ожирения и артериальной гипертензии не только усиливает симпатическую активацию, но и сопровождается нарушением барорефлекторного рефлекса [13].

Поскольку только центральное (андроидное) ожирение является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и компонентом метаболического синдрома, то логично предположить, что характер распределения жировой ткани может иметь значение для имеющих изменений вегетативной регуляции. Группой Grassi в 2004 [14] году было предпринято исследование по оценке статуса СНС и барорефлекторной функции у лиц с ожирением и нормальным уровнем АД. В результате были получены данные о том, что центральное ожирение характеризуется более выраженным повышением тонуса СНС в сравнении с периферическим, что не было связано с полом и с изменением барорефлекторных механизмов регуляции, но зато было четко ассоциировано с более выраженной инсулинорезистентностью. Существенно, что эти данные были получены с применением методики прямой регистрации активности мышечных симпатических нервов. Ранее уже была продемонстрирована корреляция между нейрональной симпатической активностью и количеством висцерального жира [15].

#### **Механизмы повышения активности симпатической нервной системы и артериального давления при ожирении**

Патогенетические взаимоотношения между ожирением и активностью симпатической нервной системы чрезвычайно сложны. Само наличие такой взаимосвязи бесспорно, однако механизмы повышения активности СНС при ожирении остаются неизвестными. Существует две принципиально противоположных гипотезы (или модели) причинно-следственных взаимоотношений между ожирением и активностью СНС. Первая гипотеза предполагает, что метаболическую основу ожирения составляет исходно сниженная активность СНС, что наблюдается у экспериментальных животных. Согласно этой гипотезе, недостаточная активность СНС в ответ на избыточное поступление калорий с пищей приводит к развитию ожирения. Другая гипотеза была высказана Landsberg в 1986 году [16], согласно которой при переедании происходит активация СНС с целью удерживать энергетический баланс, что происходит ценой всех негативных последствий гиперсимпатикотонии, включая артериальную гипертензию. Эти две гипотезы не столько исключают, сколько взаимно дополняют друг друга, так как ожирение является весьма гетерогенным заболеванием.

Гипотеза Ландсберга предполагает то обстоятельство, что ожирение сопровождается инсулинорезистентностью, будучи результатом как простого переедания,

так и предсуществующих особенностей организма, выражающихся уменьшением способности к термогенезу и в целом низким уровнем метаболизма. Уровень метаболизма напрямую связан с количеством поступающих калорий с пищей. Пищевой термогенез направлен на увеличение расхода калорий в случае переедания, тогда как при голодании и ограничении калорий происходит снижение уровня обмена. Развитие инсулинорезистентности направлено на стабилизацию массы тела, с одной стороны, ограничивая активность симпатической нервной системы, что ведет к увеличению термогенеза. Иными словами, инсулинорезистентность есть механизм, направленный на ограничение дальнейшего нарастания массы тела. Филогенетически повышение активности СНС при переедании направлено на улучшение усвоения белка и ограничение прибавки массы тела при диете с большим содержанием углеводов и низким содержанием белка. Люди существенно различаются по способности к пищевому термогенезу, что может, отчасти, объяснять предрасположенность к ожирению. При этом, как и для любого компенсаторного механизма, есть обратная сторона медали. В данном случае – это активация симпатической нервной системы, которая, благодаря своим негативным эффектам на сосудистую стенку, сердце и почки, ведет к повышению АД, особенно у лиц с генетической предрасположенностью. Итак, согласно данной точке зрения, артериальная гипертензия, ассоциированная с ожирением, представляет собой желательное следствие активации механизмов восстановления нормального энергетического гомеостаза при ожирении.

Последняя гипотеза была основана на ряде полученных авторами научных фактов. Во-первых, оказалось, что голодание у экспериментальных животных сопровождается понижением активности симпатической нервной системы [17]. Помимо этого, ограничение калоража в питании крыс линии SHR ведет к снижению АД, и, напротив, избыточное питание сопровождается ростом АД до 10%. Высокожировая диета приводит не только к развитию ожирения у собак, но и к гиперинсулиемии и артериальной гипертензии, т.е. модели метаболического синдрома [18]. При этом наблюдается снижение чувствительности барорефлекса. Переедание у человека также сопровождается увеличением симпатической импульсации документированным спилловером норадреналина [19]. Важно, что характер изменения активности вегетативной нервной системы у человека аналогичен таковому описанному Landsberg у экспериментальных животных и включает повышение симпатической импульсации к почкам и скелетной мускулатуре. Отсутствие повышения активности симпатических нервов сердца может быть объяснено изменением регионального сипатовагального баланса за счет объемной перегрузки сердца. Таким образом, имеющийся сегодня фактический материал позволяет отвергнуть представление о том, что низкая активность СНС является причиной прибавки массы тела. Напротив, можно считать доказанным, что гиперактивность СНС является неизменным спутником ожирения.

Если говорить о механизмах, благодаря которым осуществляется связь между ожирением и симпатической

активностью, то следует иметь в виду, что активность симпатической нервной системы определяет уровень основного обмена, который составляет 50-70% всех энергозатрат взрослого человека [20]. Связь между уровнем основного обмена и активностью СНС была доказана, как по данным микронеурографии симпатических нервов [3], так и по данным спектрального анализа ВСР и определения уровня катехоламинов [10, 21-22].

Патогенез артериальной гипертензии при ожирении чрезвычайно сложен, но его основной составляющей, так или иначе, является повышение активности СНС (рис. 1). В целом современные представления основываются на том, что все основные факторы, продуцируемые жировой тканью и имеющие отношение к повышению АД, способствуют активации СНС (лептин, свободные жирные кислоты, инсулин). Одним из ведущих механизмов повышения АД при ожирении и соответствующей гиперактивности СНС является активация почечных симпатических нервов [23]. Помимо гиперактивности СНС к усилению реабсорбции натрия может приводить активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), прямое действие инсулина, а также увеличение физической нагрузки на внутрисердечную гемодинамику [2]. Инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия, ассоциированные с ожирением, усугубляют вазоконстрикторные реакции, вызванные симпатической активацией.

Ниже приведены факторы, имеющие отношение к активации СНС при ожирении.

### Лептин, гиперлептинемия, ожирение и активность СНС

Свой вклад в прогипертензивный и просимпатический эффекты ожирения вносит гормон лептин, вырабатываемый адипоцитами.

Жировая ткань по современным представлениям отнюдь не является пассивным депо триглицеридов, как полагалось ранее. Она активно участвует в регуляции аппетита, термогенезе, активности прессорных и депрессорных систем, метаболизме жиров и углеводов. Количество гормонов и биологически активных веществ, самостоятельно вырабатываемых жировой тканью постоянно увеличивается. Основными из них сегодня считаются лептин, фактор некроза опухолей альфа, ангиотензиноген, адипонектин и резистин. Именно лептину отводится ведущая роль в осуществлении участия жировой ткани в регуляции параметров гемодинамики и активности СНС.

Лептин представляет собой белок массой 14 килодальтон, состоящий из 167 аминокислот, высвобождаемый из жировой ткани, секретируемый адипоцитами и принимающий участие в регуляции массы тела и аппетита, включая подавление термогенеза, обусловленного активацией СНС [24]. У здоровых лиц с нормальной массой тела лептин циркулирует в крови в достаточно низких концентрациях (5-15 нг/мл), при этом 50% находится в свободной форме. Свое название белок получил от греческого слова leptos, что означает «тощий», поскольку первоначально была открыта его функция

Рисунок 1. Схема патогенеза артериальной гипертензии при ожирении

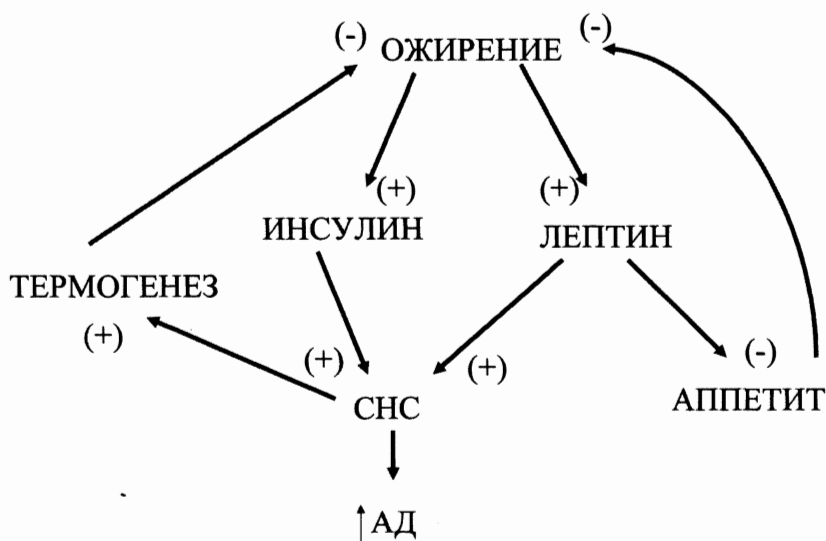


СЕКЦИЯ ВНОК «СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА»

подавления аппетита и осуществления обратной связи между жировой тканью и ЦНС.

К лептину существует специфический трансмембранный рецептор, который помимо ЦНС экспрессируется в жировой ткани, сердце, почках, печени, селезенке, островковом аппарате поджелудочной железы, гонадах. Уровень лептина повышен при ожирении, что потенциально ведет к увеличению активности СНС и повышению АД. Регуляция продукции лептина чрезвычайно сложна и предполагает наличие обратной связи с насыщением (рис. 2). Снижение массы тела у больных с ожирением приводит к уменьшению уровня лептина. Прием пищи, инсулин и глюкокортикостероиды увеличивают экспрессию лептина, тогда как катехоламины и низкая температура тормозят ее. Внутривенное введение лептина экспериментальным животным даже в небольших концентрациях вызывает повышение активности почечных и кожно-мышечных симпатических нервов, тогда как ЧСС практически не изменяется, что может указывать на отсутствие значимого увеличения активности СНС в сердце, что полностью соответствует профилю активности СНС при ожирении у человека [24]. Как системное, так и локальное введение лептина в желудочки мозга приводит к увеличению симпатической импульсации к

**Рисунок 2. Гипотететические взаимодействия между инсулином, лептином, СНС и АД**

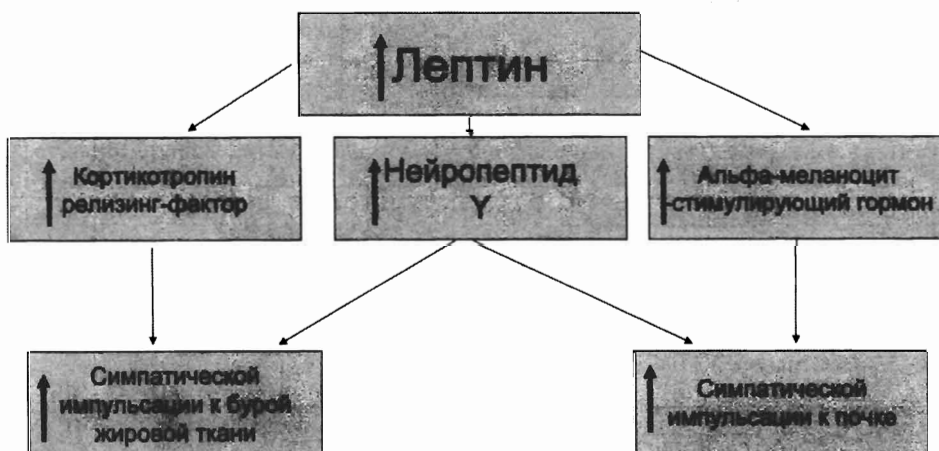


бурой жировой ткани, являющейся термогенной. У животных, лишенных гена рецептора к лептину, его введение не сопровождается изменением активности СНС, что доказывает реализацию эффектов продукции лептина в жировой ткани путем его проникновения через гематоэнцефалический барьер [24]. Однако, патофизиологическая роль лептина при ожирении сегодня еще точно не определена, его концентрация не всегда параллельна степени избытка массы тела, а его продукция сегодня описана в других тканях, включая непосредственно головной мозг [25]. При этом увеличение высвобождения лептина сопровождается ускорением метаболизма серотонина в мозге. Целый ряд других нейропептидов может иметь отношение к

центральному эффектам лептина и его взаимодействию с СНС, включая меланотонин-стимулирующий гормон, пропиеомеланокорцин, нейропептид Y и кортикотропин релизинг-фактор. Все эти пептиды стимулируются высокими концентрациями лептина и, в свою очередь, увеличивают активность СНС. Схематическое изображение предполагаемых взаимодействий между лептином, нейрогормонами и активностью СНС представлено на рисунке 3.

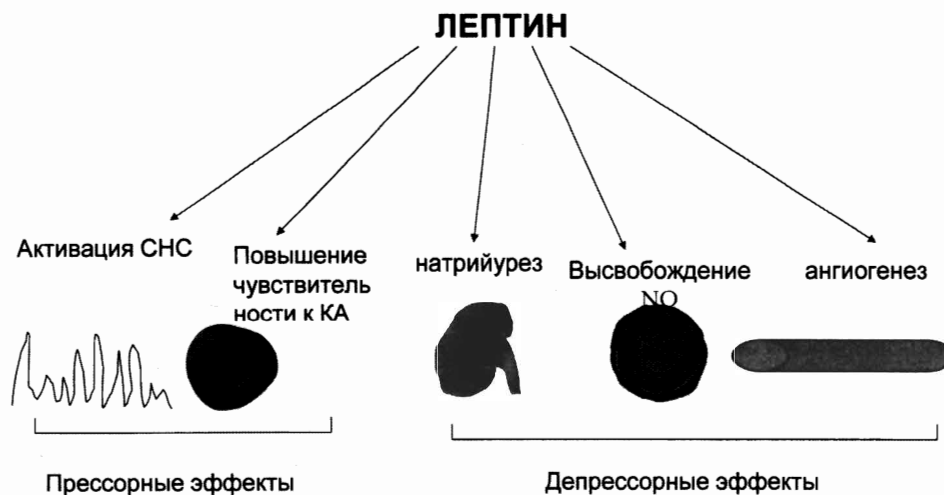
Не исключается, что симпатостимулирующий эффект лептина связан с периферической стимуляцией рецепторов белой

**Рисунок 3. Механизмы повышения активности СНС, связанные с действием лептина**



СЕКЦИЯ ВНОК «СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА»

**Рисунок 4. Сердечно-сосудистые эффекты лептина**

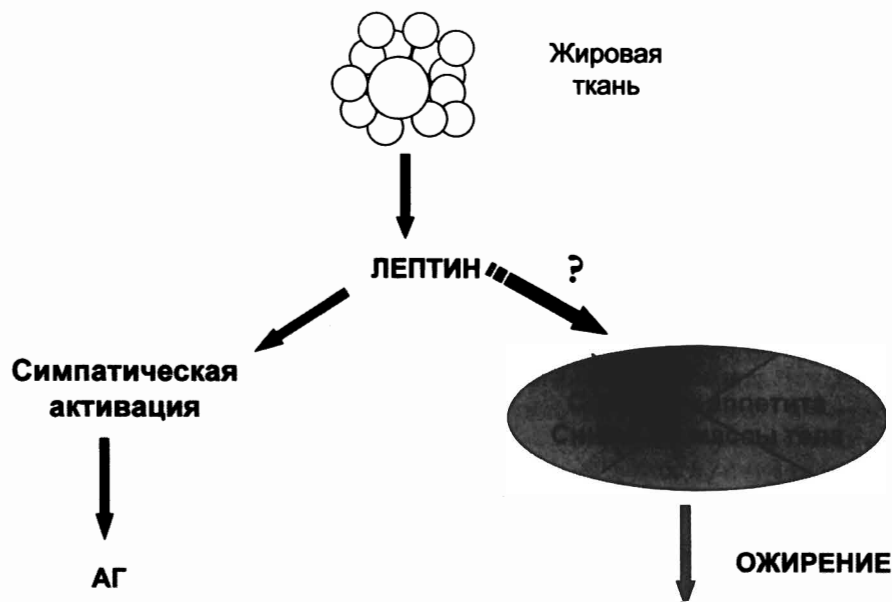


жировой ткани. Так, существуют данные о то, что локальное введение лептина в белую жировую ткань приводит к афферентной импульсации и последующей активации симпатического потока к бурой жировой ткани, стимулирующего термогенез и снижение массы тела, а также к надпочечникам, почке и другим органам [26]. Помимо повышения центрального симпатического тонуса лептин может увеличивать и периферический вазоконстрикторный ответ на норадреналин [27].

Следует отметить, что у лептина есть и другие эффекты, не связанные с модуляцией активности СНС, но имеющие отношения к регуляции уровня АД. В больших концентрациях лептин увеличивает высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток, стимулирует ангиогенез, натрийурез и диурез непосредственно на уровне почки [28]. В работе Frühbeck с соавторами [29] было показано, что лептин может оказывать двойное действие на уровень АД – прессорное через активацию СНС и депрессорное через увеличение продукции оксида азота. Рецепторы к лептину обнаружены даже на тромбоцитах, и в физиологических концентрациях он действует как стимулятор их агрегации. В целом физиологическая роль лептина

еще находится в стадии изучения. Основные эффекты этого гормона, имеющие отношение к сердечно-сосудистой регуляции, представлены на рисунке 4. Интересно, что у лиц с ожирением, но дефицитом лептина, что наблюдается крайне редко, имеются низкие уровни АД, что косвенно подтверждает роль лептина в развитии АГ [26]. Eikelis N с соавторами [30] показали, что уровень лептина тесно связан с региональной активностью СНС в почке, что еще раз доказывает его участие в патогенезе АГ при ожирении. Высокий уровень лептина у больных с ожирением предполагает наличие у этой категории пациентов лептинорезистентности. Существует множество гипотез механизма развития лептинорезистентности, кроме этого, сегодня становится очевидным, что имеющаяся резистентность касается лишь некоторых эффектов данного гормона, т.е. является селективной (рис. 5). На животных моделях показано, что резистентность наблюдается лишь к метаболическим эффектам лептина (уменьшение аппетита и снижение массы тела), тогда как гипертензивный эффект и стимуляция активности СНС сохраняются [31]. Селективность лептинорезистентности подтверждена и в ис-

**Рисунок 5. Концепция селективной лептинорезистентности**



СЕКЦИЯ ВНОК «СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА»

следованиях на человеке [32]. У человека отмечается прямая корреляция между уровнем лептина плазмы и активностью мышечных симпатических нервов. Таким образом, гиперлептинемия в сочетании с селективной лептинорезистентностью может иметь непосредственное отношение к задержке жидкости, АГ, гипертрофии сердца и сосудистой стенки и аритмиям у больных с ожирением, что реализуется посредством гиперактивности СНС. В исследовании Shek (1998) [33] показано, что инфузия лептина в течение 12 дней, несмотря на снижение аппетита, сопровождалась существенным приростом артериального давления. Помимо этого, имеются данные о роли гиперлептинемии в увеличении оксидативного стресса и ускорении атеросклероза [34].

Подобный взгляд в целом позволяет рассматривать АГ при ожирении как результат особенностей метаболизма у больных с избыточной массой тела.

#### **Инсулин, инсулинорезистентность и гипергликемия**

Классическая гипотеза участия гиперинсулинемии в патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме основана на представлении об активации симпатической нервной системы [35]. АГ и гиперинсулинемия тесно соседствуют друг с другом. Возможно наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у пациентов с АГ даже при нормальной массе тела. Инсулину приписывается вазоконстрикторный эффект за счет стимуляции СН, в первую очередь в скелетной мускулатуре. Показана непосредственная роль инсулина в регуляции СНС, поскольку вызываемый стрептозотоцином СД у крыс снижает, а введение инсулина повышает мозговую симпатическую активность [36]. Считается, что центральным звеном регуляции данных процессов являются нейроны вентромедиального гипоталамуса. Сегодня факт увеличения симпатической активности в ответ на введение инсулина показан и на человеке с использованием техники эугликемического клэмп [37]. При этом следует иметь в виду, что инсулин обладает и вазодилаторным действием, опосредованным рецепторами на эндотелии, вызывая в норме инсулинзависимую вазодилатацию. При АГ, а в первую очередь у больных с МС, этот баланс сдвигается в сторону преобладания вазоконстрикции [35].

По-видимому, активация симпатической нервной системы в ответ на повышение уровня инсулина и лежит в основе так называемого феномена пищевого термогенеза. При этом при соблюдении диеты с ограничением белка наблюдается выраженная стимуляция СНС и, соответственно, увеличивается термогенез, а отложения жира практически не происходит. Следствием этой гипотезы является представление о том, что не только ожирение может предшествовать артериальной гипертензии и усиливать ее, но и артериальная гипертензия может предшествовать развитию ожирения, что также является звеньями одной цепи событий [38]. Подобный механизм увеличения симпатической активности может иметь место у больных с нормальной массой тела, в то время пока симпатическая стимуляция достаточна для борьбы с избыточным отложением жира. В дальнейшем этого компенсаторного механиз-

ма становится недостаточно и появляется ожирение. Иными словами, с возрастом теряется способность СНС в достаточной степени вызывать термогенез и противодействовать ожирению при избыточном потреблении калорий.

Считается, что симпатическая нервная система в свою очередь является существенным звеном патогенеза инсулинорезистентности. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и гликогеногенез в печени и ингибируют высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. В жировых клетках стимуляция  $\beta$ -рецепторов приводит к даун-регуляции инсулиновых рецепторов и снижению транспорта глюкозы внутрь клетки [39]. Инсулинорезистентность ведет к разрушению триглицеридов и выходу свободных жирных кислот. Как следствие этого, в печени укоряется синтез триглицеридов и их конвертация в ЛПОНП. СЖК еще более угнетают высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток и усугубляют нарушения толерантности к глюкозе. Рефлекторное повышение симпатической активности у здоровых лиц может приводить к острой инсулинорезистентности в мускулатуре предплечья [40].

Помимо эффектов на уровне печени,  $\beta$ -клеток поджелудочной железы симпатической активации отводится роль в ухудшении периферического кровотока и ухудшении доставки энергетических субстратов в ткани. Но существует и обратный процесс, а именно стимуляция симпатической активности в результате гиперинсулинемии.

Ассоциация степени инсулинорезистентности с вегетативной регуляцией сердца изучалась чрезвычайно мало. В одном из исследований было показано, что симпатическая активность, оцененная на основании сцинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), четко коррелирует с уровнем инсулинорезистентности у больных ГБ, что может вносить вклад в патогенез ГЛЖ у этой категории пациентов [41].

Инсулинорезистентность при ожирении также относительно гетерогенна (селективна). Важно, что больные с ожирением инсулинорезистентны в отношении потребления глюкозы в скелетной мускулатуре, но не имеют инсулинорезистентности в аспекте действия инсулина в ЦНС и активации СНС [42]. Косвенным доказательством участия инсулина в патогенезе АГ при ожирении является то, что при снижении уровня инсулина путем ограничения калорий, или остро при введении соматостатина происходит как снижение активности СНС, так и падение АД [43-45].

#### **Свободные жирные кислоты**

Увеличение жировой массы приводит к усилению процессов липолиза и повышению концентрации свободных жирных кислот (СЖК). Активация СНС еще более стимулирует высвобождение СЖК за счет активации липолиза и замедление их утилизации [46]. СЖК несколькими механизмами могут приводить к повышению АД. Они способствуют развитию дисфункции эндотелия и усугублению инсулинорезистентности [2]. Повышение уровня СЖК может в свою очередь способствовать активации СНС. Введение СЖК лицам с

нормальным АД приводит к увеличению вазоконстрикторного ответа на норадреналин, что связывают с активацией альфа-рецепторов [47]. Кроме этого, СЖК могут оказывать как прямое стимулирующее влияние на симпатические центры мозга, так и опосредованные через афферентные импульсы, поступающие из печени [2]. Введение олеата в систему портальной вены ведет к острому и хроническому повышению АД [48]. В связи с этими данными повышенное высвобождение СЖК за счет липолиза висцерального жира при абдоминальном ожирении [49] может объяснять связь между висцеральным ожирением и повышением активности СНС [15].

#### **Гипотезы происхождения метаболического синдрома вследствие гиперактивности СНС**

Существует несколько гипотез, объясняющих гиперсимпатикотонию при ожирении и метаболическом синдроме. Одна из них полагает, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются основными причинами стимуляции активности СНС [50]. Вторая гипотеза предполагает первичность наличия барорефлекторной дисфункции [51]. Однако за 16 недель гипокалорийной диеты происходит не только уменьшение активности СНС, но и восстановление чувствительности барорефлекса и уменьшение инсулинорезистентности [50]. Третья гипотеза предполагает, что повышение активности СНС связано с активацией гипоталам-гипофизарной оси [52].

Предположение об участии симпатической нервной системы в происхождении компонентов метаболического синдрома было высказано достаточно давно. При этом многие ученые еще в 50-е годы прошлого столетия полагали, что существует связь между развитием ожирения, гипертензии и активацией гипоталам-гипофизарной системы (ГГС). В настоящее время показано, что внутрицеребральное введение собакам кортикотропин-релизинг гормона увеличивает плазменный уровень адреналина и сопровождается подъемом АД, который можно предотвратить введением ганглиоблокаторов, что доказывает его связь с симпатической активацией [53]. В то же время подъем артериального давления у крыс, связанный со стрессом, может быть заблокирован дексаметазоном за счет уменьшения выделения данного релизинг-фактора [54]. Подобный эффект дексаметазона, блокирующего высвобождение релизинг-фактора и тормозящий увеличение активности симпатических нервов можно наблюдать и у человека, например при внутривенном введении алкоголя [55] или гиперинсулиемии на фоне эулипидемического клемпа [56]. Таким образом, сегодня имеются доказательства того, что увеличение активности СНС в ответ на ряд стимулов, по крайней мере, частично модулируется центральными механизмами с вовлечением ГГС. В хронической ситуации, например при тяжелом ожирении, гиперсимпатикотония также может быть уменьшена за счет торможения ГГС дексаметазоном, что доказывает участие данной системы в повышении симпатической активности при ожирении [57].

#### **Дополнительные факторы, способствующие симпатической активации при ожирении**

##### **Новые пептиды и гормоны**

Ряд исследований свидетельствует о возможной роли некоторых новых пептидов в развитии сердечно-сосудистой патологии при ожирении. Так, с артериальной гипертензией ассоциирован низкий уровень грелина [58] и адипонектина [59]. Грелин и адипонектин могут участвовать в регуляции артериального давления через различные механизмы, включая изменение активности симпатической нервной системы. Например, грелин действует в ядре солитарного тракта и уменьшает симпатическую импульсацию к почке [60]. Однако механизмы эффектов грелина и адипонектина в настоящее время изучены недостаточно.

Соотношение гормонов щитовидной железы (Т3/Т4) тесно связано с потреблением калорий, особенно углеводов. Оно быстро нарастает при еде и снижается при голодании [15]. Не исключается, что повышение активности СНС во время еды связано с изменением активности гормонов щитовидной железы, что, однако, требует проверки.

Не исключается также участие системы эндорфинов в модуляции симпатической активности при ожирении [61]. Опиоидные агонисты могут выступать как модуляторы активности СНС [62].

##### **Синдром обструктивного апноэ сна**

Множество других факторов может способствовать активации СНС при ожирении. Среди них в последние годы ведущее место отводится синдрому обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) встречается по разным данным у 4-25 % мужчин и 2-4 % женщин соответственно, при этом наиболее часто нарушения дыхания во сне наблюдаются у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет [63].

Обструктивное апноэ/гипопноэ характеризуется повторными эпизодами прекращения дыхания во время сна вследствие коллапса глотки, при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры и сопровождается снижением насыщения крови кислородом. Апноэ определяется как прекращение дыхания в течение 10 и более секунд. Гипопноэ, акустическим проявлением которого является храп, – это уменьшение ороназального потока и/или торакоабдоминальных движений не менее чем на 50% с понижением насыщения крови кислородом на 4 % и более. При СОАГС эпизоды апноэ и/или гипопноэ повторяются более 10 раз за час сна и сопровождаются громким храпом, беспокойным сном, ночным удушьем, головными болями по утрам и чрезмерной дневной сонливостью.

Количество эпизодов гипопноэ и апноэ, регистрируемых за час сна носит название индекса апноэ/гипопноэ (ИА/Г). Чем выше значение это индекса, тем тяжелее заболевание: ИА/Г менее 5/час – норма, ИА/Г от 5 до 15/час – легкая степень, ИА/Г 15-30/час – средняя степень, ИА/Г более 30/час – тяжелая степень СОАГС (American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep Related Disorders in Adults:

Recommendations for Syndrome. Definition and Measurement Techniques in Clinical Research, 1999).

Еще в 80-х годах прошлого столетия стали появляться данные о взаимосвязи СОАГС, заболеваемости и смертности от ССЗ [64]. В 1988 J. He et al [65] при проспективном наблюдении 385 больных с СОАГС обнаружили, что при индексе апноэ более 20 общая смертность в течение 8 лет достигала 37 % по сравнению с 4 % у пациентов с индексом апноэ менее 20 за час сна. В то же время, в некоторых исследованиях была отмечена большая частота СОАГС при ишемической болезни сердца (ИБС) [66-67], в других – ассоциация между СОАГС и различными проявлениями ИБС, включая нарушения ритма [68-70]. В 1995 году стартовало многоцентровое клиническое исследование Sleep Heart Health Study, в которое было включено 6424 пациента с нарушениями дыхания во сне. Полученные результаты свидетельствовали о наличии связи СОАГС и ССЗ (odds ratio от 2,1 до 2,5), которая сохранялась даже при устранении влияния ожирения и других факторов риска.

Все это позволило рассматривать СОАГС как самостоятельный фактор риска ССЗ, и в 1998 году Ян Вилкоккс предложил объединить СОАГС с другими известными факторами риска и преобразовать метаболический синдром X в синдром Z [71].

По литературным данным, среди основных механизмов влияния СОАГС на развитие метаболических нарушений и АГ рассматривается повышение активности СНС вследствие эпизодов гипоксии и гиперкапнии во время сна и частых пробуждений [72-74]. Это было продемонстрировано в экспериментальных условиях, когда повторные эпизоды гипоксии у крыс в течение 35 дней приводили к повышению активности СНС и увеличению среднесуточного АД на 10 мм рт.ст.[75]. Повышение активности СНС у больных с СОАГС также подтверждается данными клинических исследований с использованием микронефрографии симпатических нервов, оценки вариабельности сердечного ритма и измерением концентрации катехоламинов в плазме крови и моче [72, 74,76]. При этом в некоторых исследованиях было отмечено уменьшение активности СНС на фоне лечения СИПАП-терапией в течении 6 месяцев [77].

Существует мнение, что наличие синдрома обструктивного апноэ объясняет повышение активности СНС при ожирении [12]. Оно основывается на том, что вне синдрома апноэ активность СНС при ожирении остается нормальной. В то же время некоторые авторы предполагают, что, напротив, повышение активности СНС у больных с нарушением дыхания во сне связано с сопутствующим ожирением [78]. Однако, по данным популяционных исследований больные с СОАГС характеризуются значительно большей мышечной симпатической активностью и суточной экскрецией метанефринов с мочой по сравнению с сопоставимыми по массе тела пациентами без нарушений дыхания во сне [72, 79]. Более того, у больных с СОАГС повышение активности СНС сохраняется и в течение дня, когда эпизодов апноэ и гипоксии не возникает [72].

Данные НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова свидетельствуют о том, что у пациентов с СОАГС наблю-

дается более значимое повышение активности симпатической нервной системы по сравнению с больными без СОАГС. Повышение активности симпатической нервной системы ассоциировано с индексом апноэ/гипопноэ, гемодинамическими параметрами, уровнем инсулина и лептина, что может говорить о роли СОАГС в развитии различных компонентов метаболического синдрома.

Таким образом, все известные компоненты метаболического синдрома так или иначе ассоциированы с гиперактивностью СНС. При этом показано, что симпатическая активность повышена у больных с МС и нормальным АД [1], тогда как наличие АГ сопровождается еще более выраженной активацией СНС у таких пациентов.

Исходя из роли гиперактивности СНС в патогенезе АГ и других ассоциированных с ожирением факторов риска, применение препаратов, уменьшающих активность СНС, у данной категории пациентов следует считать патогенетически обоснованным. Этому требованию в большей степени отвечают препараты, уменьшающие симпатическую центральную импульсацию. Появление селективных агонистов имидазолиновых рецепторов совместно с развитием исследований в области роли СНС в патогенезе инсулинорезистентности и других факторов риска ССЗ привело к настоящему ренессансу антигипертензивных средств центрального действия.

#### Литература

- Hugget RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary D. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004; 44:847-852.
- Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Obesity* 2002; 26 (Suppl. 2):S28-S38.
- Triosi RL, Weiss ST, Parker DR et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 14:669-677.
- Sowers JR, Nyby M, Stern N et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982; 4:686-691.
- Tuck M. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19:167-177.
- Young JB, MacDonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity if finding since 1980. *Int J Obesity* 1992; 16:959-967.
- Vas M, Jennings G, Turner A et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96:3423-3429.
- Rumantir MS, Vas M, Jennings G et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1125-1133.
- Grassi G, Colombo M, Seravalle G et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in hypertension, obesity, and heart failure. *Hypertension* 1998; 31:896-899.
- Scherrer U, Randin D, Tappy DR et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 82:2634-2640.
- Grassi G. Debating sympathetic overactivity as a hallmark of human obesity: a proposition. *J Hypertension* 1999; 17:1059-1060.
- Somers VK. Debating sympathetic overactivity as a hallmark of human obesity: an opposite position. *J Hypertension* 1999; 17:1061-1064.
- Grassi G, Servalle G, Dell'Oro R et al. Participation of the hypothalamus-hypophysys axis in the sympathetic activation of human obesity. *Hypertension* 2001; 38:1316-1320.



14. Grassi G, Dell'oro R, Facchini A. *Et al. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. J Hypertens 2004; 22:2363-2369.*
15. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. *Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation 2002;106:2533-2536.*
16. Landsberg L. *Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 1986; 236:1081-1090.*
17. Landsberg L, Young JB. *Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. N Eng J Med 1978; 298:1295-1301.*
18. Verwaerde P, Senard JM, Galiener M *et al. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high-fat fed dogs. J Hypertension 1999; 17:1135-1143.*
19. O'Dea K, Esler M, Leinard P *et al. Noradrenaline turnover during under- and overeating in normal weight subjects. Metabolism 1982; 31:896-899.*
20. Ravussin E, Bogardus C. *A brief overview of human energy metabolism and its relationship to essential obesity. Am J Clin Nutr 1992; 55(suppl):242S-245S*
21. Poehlmann ET, Gardner AW, Goran MI, *et al. Sympathetic nervous system activity, body fatness, and body distribution in younger and males. J Appl Physiol 1995; 78: 802-806.*
22. Paolisso G, Manzella D, Ferrana N, *et al. Glucose ingestion affects cardiac ANS in health subjects with different amounts of body fat. Am J Physiol 1997; 273:E417-E478.*
23. Di Bona GF. *Sympathetic neural control of the kidney in hypertension. Hypertension 1992; 19:1-28-1-35.*
24. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA *et al. Sympathetic and cardiac actions of leptin. Hypertension 1997; 30:619-623.*
25. Weisner G, Vaz M, Collier G *et al. Leptin is released from the brain: influence of adiposity and gender. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84:2270-2274.*
26. Tanida M, Iwashita S, Ootsuka Y *et al. Leptin injection into white adipose tissue elevates renal sympathetic nerve activity dose-dependently through the afferent nerves pathway in rats. Neurosci Lett 200; 293; 107-110.*
27. Osei SY, Ahima RS, Krupinski J *et al. Augmentation of renal vasoconstrictor response to norepinephrine and angiotensin II by leptin. Am J Hypertens 1999; 12:32A.*
28. Lembo G, Vecchione C, Fratta L *et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. Diabetes 2000; 49:293-297.*
29. Fruhbeck G. *Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. Diabetes 1999; 48:903-908.*
30. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. *Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. Hypertension 2003;41:1072-1079.*
31. Correia MLG, Haynes WG, Rahmouni K *et al. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. Diabetes 2002; 51:439-442.*
32. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. *Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced-obese mice. Endocrinology 2004;145:4880-4889.*
33. Shek EW, Brands MW, Hall JE. *Chronic leptin infusion increases arterial pressure. Hypertension 1998; 31:409-414.*
34. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M *et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. FASEB J 1999; 13:1231-1238.*
35. Landsberg L. *Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. Hypertension 1992; 19:161-166.*
36. Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC *et al. Insulin in the brain. Ann Rev Physiol 1987; 49:335-347.*
37. Vollenweider P, Tappy L, Randin D *et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. J Clin Invest 1993; 92:147-154.*
38. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. *Sympathetic nerve hyperactivity preceded hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, non-obese Japanese population. Am J Hypertens 1997;10:77-83.*
39. Modan M, Halkin H, Almog S, *et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest. 1985;75:809-817.*
40. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandson T *et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. Hypertension 1993; 21:618-623.*
41. Watanabe K., Sekiya M., Takashi T. *et al. Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. Hypertension 1999;17:1153-1160.*
42. O'Hare JA, Minaker KL, Meneilly GS, Rowe JW, Pallotta JA, Young JB. *Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men. Metabolism 1989;38:322-329.*
43. Carretta R, Fabris B, Fischetti F, Costantini M, *et al. Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinemic hypertensive patients during somatostatin infusion. J Hypertens 1989; 7(Suppl 6):S196-197.*
44. Tuck ML. *Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. Hypertension 1992;19:167-177.*
45. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bola, G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. *Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. Circulation 1998;97:2037-2042.*
46. Steffens AB, Van der GL, Godeke *et al. Meal-induced increase in parasympathetic and sympathetic activity elicit simultaneous rises in plasma insulin and free fatty acids. Physiol Behav 1986; 37:119-122.*
47. Egan BM, Schork NJ, Weder AB. *Regional hemodynamic abnormalities in overweight men. Focus on alpha-adrenergic vascular responses. Am J Hypertens 1989; 2:428-434.*
48. Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP *et al. Mechanisms of the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion. Am J Physiol 1997; 273:R324-R330.*
49. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. *Splanchnic lipolysis in human obesity. J Clin Invest. 2004;113:1582-1588.*
50. Scherrer U, Sartori C. *Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. Circulation 1997;96:4104-4113.*
51. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, *et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. Hypertension. 2000;36:538-542.*
52. Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. *Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? Blood pressure 2000; 9:71-82*
53. Brown MR, Fisher LA, Spiess J *et al. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. Endocrinology 1982; 111:928-931.*
54. Brown MR, Fisher LA. *Corticotropin-releasing factor: effects on the autonomic nervous system and visceral systems. Fed Proc 1985; 44:243-248.*
55. Randin D, Vollenweider P, Tappy L *et al. Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethazone N Eng J Med 1995; 332:1733-1737.*
56. Scherrer U, Vollenweider P, Randin D *et al. Suppression of insulin-induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans. Circulation 1993; 88:388-394.*
57. Grasi G, Seravalle G, Dell'Oro R *et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. Hypertension 2000; 36:538-542.*
58. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. *Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:2546-2553.*
59. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, *et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension 2004; 43:1318-1323.*

60. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004;43:977-982.

61. Paquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Boroluzzi L, Boschi S, Capelli M, Melchionda N, Barbara L. The role of opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal fat distribution. *Metabolism* 1992;41:763-767.

62. McCubbin JA, Surwit RS, Williams RB, Nemeroff CB, McNeilly M. Altered pituitary hormone response to naloxone in hypertension development. *Hypertension* 1989;14:636-644.

63. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-1235.

64. Partinen M. Ischaemic stroke, snoring and obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 1995;4:156-159.

65. He J., Kryger M.H. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 96:480-488.

66. Andreas S., Shulz R., Werner G.S. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea among patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 1996;7:541-545.

67. De Olazabal JR, Miller MJ, Cook WR. et al. Disordered breathing and hypoxia during sleep in coronary artery disease. *Chest* 1982;82:548-552.

68. Guilleminault C, Conolly SJ, Winkle R.A. et al. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-494.

69. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y. et al. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.* – 1991. – V. 19. -P. 938-941.

70. Moee T., Rabben T., Wiklund U. et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-653.

71. Wilcox I., McNamara S.G. et al. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53(Suppl. 3):S5-S28.

72. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;97:943-945.

73. Phillips B.G., Kato M., Narkiewicz K. et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol* 2000;279:H234-H237.

74. Phillips B.G., Somers V.K. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000;119:181-187.

75. Fletcher E.C. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000;23 (Suppl 4):S127-131.

76. Salvador J., Iriarte J., Silva C. et al. The obstructive sleep apnea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48:55-62.

77. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Pesek C.A. et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;99: 1183-1189.

78. Coy T.V., Dimsdale J.E., Ancoli I.S. et al. Sleep apnea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res* 1996;5:42-50.

79. Elmasry A., Lindberg E., Berne C. et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2000; 249:153-161.