

С.С. Бунова, В.А. Остапенко, Н.А. Николаев, А.В. Нелидова, А.А. Кузюкова,
Т.Г. Трошкина, Ю.В. Москвина

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ: ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

В исследовании приняли участие 137 больных артериальной гипертензией I–II стадий 1–3 групп риска, средний возраст которых составил $41,8 \pm 1,3$ года, индекс массы тела (по Кетле) более $30,0 \text{ кг/м}^2$, а средняя длительность заболевания – $12,2 \pm 1,4$ года. Всем пациентам проводилось определение уровня бета-адренореактивности организма методом, основанным на оценке чувствительности адренорецепторов к эндогенным катехоламинам. Выполненное исследование продемонстрировало, что у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением повышен тонус симпатoadреналовой системы. Гиперактивность симпатической нервной системы у данной категории пациентов в большинстве случаев связана с полом, возрастом и поражением органов-мишеней. Оценка уровня адренореактивности может являться ранним маркером формирования осложнений у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, адренореактивность, ожирение

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), являясь крупнейшей неинфекционной пандемией в мире, представляет собой одну из серьезнейших проблем современной кардиологии [1]. Ее прогрессирование прямо коррелирует с увеличением риска развития тяжелых осложнений [2], а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества [3].

Симпатическая нервная система (СНС) рассматривается как важное звено патогенеза АГ. Доказано, что повышение тонуса СНС является одним из пусковых механизмов повышения артериального давления (АД) [4–6]. При этом многими исследованиями показано, что гиперадренореактивность СНС вносит существенный вклад в формирование таких грозных осложнений АГ, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [7, 8], часто реализующихся через активацию системы гемостаза на фоне повышенной активности СНС [9–12].

Важно отметить, что концентрация катехоламинов в плазме крови лишь относительно характеризует эту активность. Выраженность физиологического эффекта катехоламинов определяется степенью освобождения их из симпатических нервных окончаний и мозгового вещества надпочечников, нейрональным и экстранейрональным обратным захватом катехоламинов, экскрецией и связыванием с локализо-

ванными на мембранах клеток органов и тканей адренорецепторами [13]. Последнее свойство зависит от плотности распределения адренорецепторов и степени их родства с катехоламинами плазмы.

Исследования последних 30 лет позволили выделить и описать α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторы, из которых α_2 и β_2 присутствуют на мембранах клеток крови, в частности эритроцитов. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами количество и функциональное состояние адренорецепторов изменяется [14], что является маркером изменения способности ответа человеческого организма на проводимую антигипертензивную терапию. Выяснение особенностей функционирования СНС, в частности ее адренореактивности, позволит оптимизировать стратегию лечения больных АГ за счет более точного воздействия на основные звенья патологического повышения АД, оптимизировать его величину и снизить риск фатальных осложнений.

Материалы и методы

В исследование методом лотерейной рандомизации из генеральной совокупности (выборка пациентов, соответствующих критериям включения и госпитализированным в городской клинический кардиологический диспансер Омска с 2005 по 2006 г., в общем количестве 2027 человек) включено 137 пациентов (47 мужчин, 90 женщин) 17–60 лет (медиана 46 лет, средний

возраст $41,8 \pm 1,3$ года), больных АГ, диагноз поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследований согласно критериям ВОЗ и ВНОК с обязательным исключением симптоматических артериальных гипертензий. В исследовании участвовали только больные эссенциальной АГ I–II стадий 1–3 групп риска с индексом массы тела (по Кетле) более $30,0 \text{ кг/м}^2$. Средняя длительность заболевания составила $12,2 \pm 1,4$ года.

Клиническое обследование пациентов проводили в условиях специализированного стационара — отделения артериальной гипертензии городского клинического кардиологического диспансера Омска. Помимо общеклинического и лабораторного исследований проводили оценку состояния глазного дна, определяли уровень липидов, выполняли эхокардиографическое исследование сердца. Для уточнения степени субкортикальной артериосклеротической (гипертензивной) энцефалопатии все больные были консультированы неврологом. Для оценки адренореактивности симпатoadреналовой системы всем пациентам определяли уровень бета-адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокаторов (БАБ) [14]. Проведенные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета ОмГМА, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, давали информированное согласие.

Для проверки свойств распределения генеральной совокупности выдвигали статистические гипотезы. В качестве нулевой (H_0) выдвигали гипотезу о принадлежности показателей одной генеральной совокупности, в качестве альтернативной (H_1) — о принадлежности показателей различным генеральным совокупностям. Уровнем значимости α , определяющим размер критической области V_k , устанавливали вероятность α менее 0,05. В статистическом пакете SPSS 13.0 оценивали р-значение (p-level), принимая $p = P[Z > |z_b| | H_0]$. При $p > \alpha$ гипотезу H_0 принимали на уровне значимости p . При $p < \alpha$ гипотезу H_0 отклоняли (z_b попадала в критическую область). Гипотезы о виде распределения проверяли, используя Z-статистику критерия

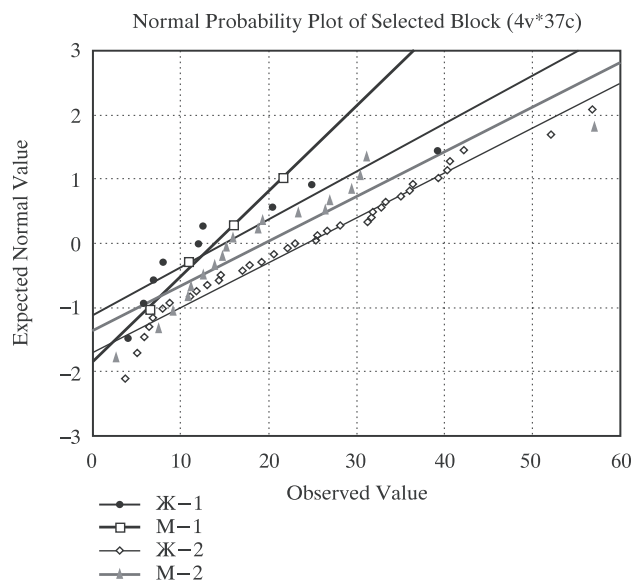


Рис. 1. Различия бета-адренореактивности у мужчин и женщин в зависимости от возраста

χ^2 Kolmogorov-Smirnov. Гипотеза H_0 признавалась согласующейся с результатами наблюдений при $\chi^2 < \chi^2_{1-\alpha}(r-l-1)$, где: $\chi^2_{1-\alpha}(r-l-1)$ — квантиль порядка $1-\alpha$ распределения χ^2 с $(r-l-1)$ степенями свободы, l — число неизвестных параметров распределения, оцениваемых по выборке. Гипотезу H_0 отклоняли при $\chi^2 \geq \chi^2_{1-0,05}(r-l-1)$. Для проверки гипотезы H_0 о принадлежности выборок однородным генеральным совокупностям использовали критерий Dgonckhier-Terpstr для независимых и критерий Wilcoxon для связанных выборок.

Результаты и обсуждение

При определении уровня бета-адренореактивности организма было установлено, что средний уровень адренореактивности у больных артериальной гипертензией составил $22,5 \pm 1,5$ оптических единицы (ОЕ), что свидетельствовало о наличии у данных пациентов повышенного тонуса симпатoadреналовой системы и демонстрировало гиперадренергическое состояние организма.

Для изучения гендерно-возрастных особенностей бета-адренореактивности участники исследования были дополнительно стратифицированы по полу в возрастные подвыборки 17–39 и 40–60 лет. Оказалось (рис. 1), что минимальные среднегрупповые величины показателей бета-адренореактивности были у женщин 17–39 лет (14,67 ОЕ), а максимальные — у женщин 40–60 лет (24,17 ОЕ), значимо различаясь между собой (Dgonckhier-Terpstr, $p = 0,0001$), в то

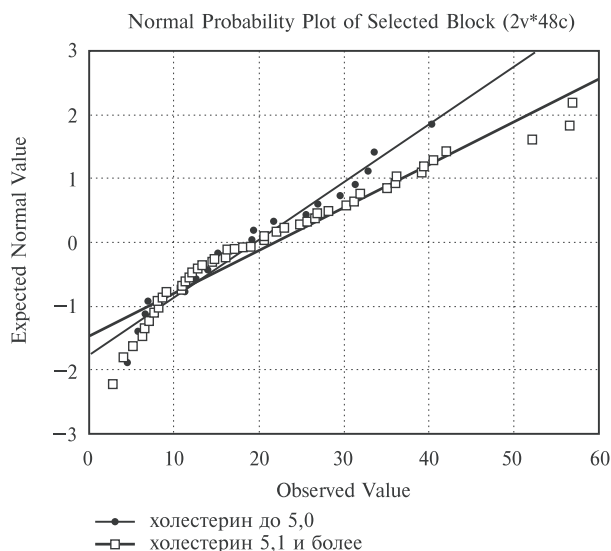


Рис. 2. Различия бета-адренореактивности участников исследования в зависимости от уровня холестерина крови

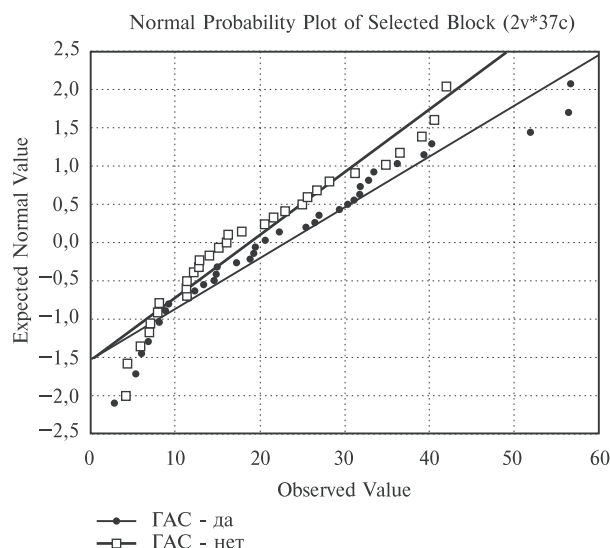


Рис. 4. Различия бета-адренореактивности участников исследования в зависимости от наличия гипертензивной ангиопатии сетчатки

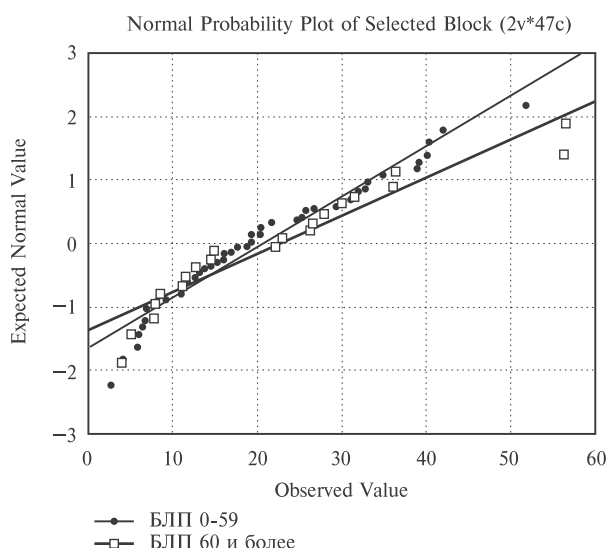


Рис. 3. Различия бета-адренореактивности участников исследования в зависимости от уровня β -липопротеидов крови

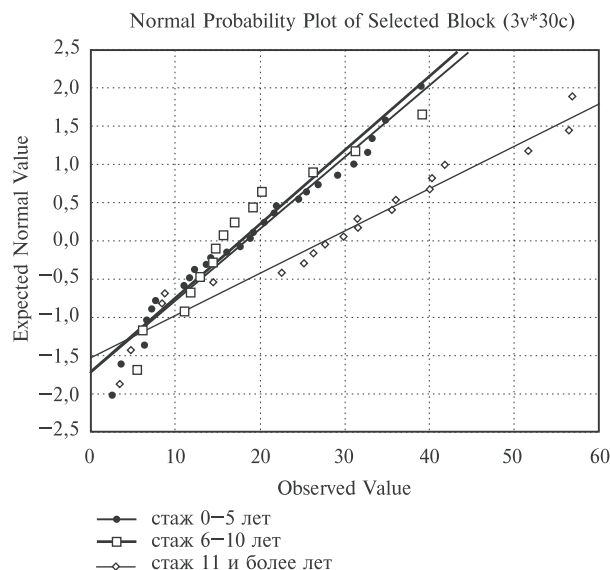


Рис. 5. Различия бета-адренореактивности участников исследования в зависимости от стажа артериальной гипертензии

время как у мужчин в возрасте 17–39 лет (18,65 ОЕ) и 40–60 лет (18,44 ОЕ) межвозрастных различий выявлено не было (Dgonckhier-Terpstr, $p = 0,73$).

Для оценки связи с адренореактивностью метаболизма липидов изучили показатели бета-адренореактивности у лиц с нормальным уровнем общего холестерина (до 5,0 ммоль/л) и избыточным (5,1 ммоль/л и более). Оказалось, что показатели бета-адренореактивности у участников исследования с избыточным уровнем холестерина (21,9 ммоль/л УЕ) значимо (Dgonckhier-

Terpstr, $p = 0,033$) превосходили таковые у лиц с нормальным (19,3 ммоль/л ОЕ) содержанием липидов (**рис. 2**).

В то же время при оценке зависимости уровня бета-адренореактивности от количественного содержания в крови бета-липопротеидов (до 59 ОЕ и 60 и более ОЕ) межгрупповых различий установлено не было (20,4 ОЕ и 21,4 ОЕ соответственно), хотя и прослеживалась аналогичная тенденция (**рис. 3**).

Для оценки связи осложнений АГ и бета-адренореактивности изучили ее особенности у боль-

ных в зависимости от наличия или отсутствия ангиопатии сетчатки и дисциркуляторной энцефалопатии. Оказалось (рис. 4), что у больных с наличием ангиопатии сетчатки среднегрупповые величины показателей бета-адренореактивности (22,9 ОЕ) значимо ($D_{\text{gonckhier-Terpstr}}$, $p = 0,002$) превосходили таковые у больных без ангиопатии (19,8 ОЕ), в то время как наличие или отсутствие дисциркуляторной энцефалопатии значимо не влияло на показатели бета-адренореактивности (21,2 ОЕ и 21,1 ОЕ соответственно).

Безусловный интерес представляло изучение изменения бета-адренореактивности в зависимости от длительности гипертонической болезни. Было установлено, что у больных АГ со стажем заболевания до 5 лет и 6–10 лет не было выявлено статистически значимых различий бета-адренореактивности, при этом ее среднегрупповые показатели не превышали нормальных значений (18,4 и 17,6 ОЕ соответственно). Однако у больных с длительностью АГ 11 лет и более ситуация кардинально менялась (рис. 5).

Среднегрупповые величины бета-адренореактивности сместились в патологическую область (27,8 ОЕ), и значимо превосходили показатели у больных со стажем АГ до 5 лет ($D_{\text{gonckhier-Terpstr}}$, $p = 0,001$) и 6–10 лет ($D_{\text{gonckhier-Terpstr}}$, $p = 0,0001$).

В результате проведенного исследования у большинства больных выявлена гиперактивность СНС. Оказалось, что важными факторами, влияющими на величину бета-адренореактивности, являются пол и возраст пациента. В исследуемых выборках у мужчин в возрасте до 40 лет индивидуально показатели бета-адренореактивности не превышали 29,6 ОЕ, в то время как у ровесниц-женщин достигали 39,1 ОЕ. В выборках больных старше 40 лет максимальные показатели бета-адренореактивности практически выравнивались (56,9 и 56,7 ОЕ соответственно), однако если у мужчин близкие к максимуму значения встречались фрагментарно, то у женщин носили массивный характер. Таким образом, у больных АГ с возрастом наблюдается увеличение бета-адренореактивности, при этом у женщин этот процесс имеет опережающий характер.

Важной нам представляется обнаруженная связь бета-адренореактивности и ангиопатии сетчатки. Значимо худшие показатели бета-адренореактивности у больных с клинически выраженной ангиопатией сетчатки, по нашему мнению, могут свидетельствовать о дополни-

тельном неблагоприятном влиянии дисфункции СНС на этот процесс, включаясь в порочный круг прогрессирования ангиопатии за счет β_1 - и α_2 -ассоциированной вазоконстрикции.

Выявленное увеличение бета-адренореактивности с увеличением длительности АГ подтверждает имеющиеся сведения [6] о фазовой инволюции бета-адренорецепторов под действием медиаторов СНС, причем у больных АГ этот процесс декомпенсируется и приобретает клинически выраженное значение более чем через 10 лет от регистрации заболевания.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют, что бета-адренореактивность эритроцитов у больных АГ является показательным маркером дисфункции СНС. Данные факты требуют пристального внимания со стороны врачей проводящих лечение пациентов АГ, в первую очередь – женщин старше 40 лет с зарегистрированным стажем АГ приближающимся к 10 годам.

Выводы

1. Больные АГ в сочетании с ожирением в большинстве случаев имеют гиперактивность СНС.

2. Уровень бета-адренореактивности связан с полом и возрастом пациентов. Бета-адренореактивность выше у женщин и у пациентов в возрасте старше 40 лет.

3. Уровень адренореактивности значимо выше у пациентов, имеющих поражения органов-мишеней.

4. Оценка уровня адренореактивности методом исследования кислотной осморезистентности эритроцитов может являться ранним маркером формирования осложнений у пациентов с АГ в сочетании с избыточной массой тела.

ARTERIAL HYPERTENSION AND ADRENOREACTIVITY: CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH OBESITY

S.S. Bunova, V.A. Ostapenko, N.A. Nikolaev, A.V. Nelidova, A.A. Kuzukova, T.G. Troshkina, U.V. Moskvina

137 participants of the study suffered from arterial hypertension grade I–II, with low, moderate and high overall cardiovascular risk. Average age of patients was $41,8 \pm 1,3$ years, body mass index (index of Kettle) was more than $30,0 \text{ kg/m}^2$ and average disease duration was $12,2 \pm 1,4$ years. All patients were tested for beta-adrenoreactivity by a method based on detection of adrenoreceptor sensitivity to endogenous catecholamines. The study showed that hypertensive patients with obesity had increased

sympathetic tone. In most cases hyperactivity of sympathetic nerve system in such patients correlates with gender, age and target organs damage. Evaluation of adrenoreactivity in patients suffering from arterial hypertension combined with obesity can be used as an early marker of developing complications.

Литература

1. Профилактика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации / ДАГ-1 // Клиническая фармакология и терапия. 2000. 3. 5–30.
2. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР) // Кардиология. 2003. 11. 23–26.
3. Маколкин В.И., Полозков В.И. Гипертоническая болезнь. М., 2000. 96 с.
4. Esler M. Sympathetic activity in experimental and human hypertension // In: Mancia G. edc. Handbook of hypertension. Amsterdam, Elsevier. 1997. 17. 628–673.
5. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension // J. Hypertens. 1990. 8. 59–65.
6. Saab P.G., Llabre M.M., Ma M., et al. Cardiovascular responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure // J. Hypertens. 2001. 19. 21–27.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. М., 2001. 208 с.
8. Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость // Неврол. журнал. 2000. 3. 47–53.
9. Cirrillo S., Laurensi M., Trevisan M., et al. Hematocrit, blood pressure and hypertension. The Gubbio Population Study // Hypertension. 1992. 20. 319–326.
10. Julius S., Pascual A.V., Abercht A., et al. Effect of bea-adreergic blockade on plasma volume in human subjects // Proc. Sic. Exp. Biol. Med. 1972. 140. 982–985.
11. Kjeldon S.E., Gjesdal K., Eide A., et al. Incresed beta-thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids // Acta Med. Scand. 1983. 213. 369–373.
12. Tibblin G., Bergents S., Bjure J., et al. Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in earthly hypertensive disease // Am J. Heart J. 1966. 72. 165–176.
13. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М., 1987. 400 с.
14. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. 160 с.