

EVALUAREA BIOMARKERILOR NEUROHORMONALI ÎN DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA ADOLESCENȚI

*The research of neurohormonal biomarkers in arterial hypertension
diagnosis in adolescents*

Dr. Victoria Grosu¹, Dr. Victoria Melnicov²

¹Departamentul de Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

În prezent se consideră că hipertensiunea arterială (HTA) este una dintre patologiile cele mai răspândite ale sistemului cardiovascular și unul dintre factorii de risc al aterosclerozei și a disfuncțiilor cronice ale miocardului. Hipertensiunea arterială esențială este însoțită de tulburări metabolice, hipercatecolaminemie, hipertrigliceridemie, hiperinsulinemie, depozitare excesivă a lipidelor în adipocite la obezi precum și de alți factori. Pentru aprecierea gradului și al prognosticului hipertensiunii arteriale, este foarte important de utilizat diagnosticul precoce, în primul rând al semnelor de remodelare ale inimii, ale modificărilor metabolice și neurohormonale, precum și ale modificărilor în peretele arterial.

Obiectivele investigaționale. Evaluarea biomarkerilor neurohormonali în diagnosticul hipertensiunii arteriale la adolescenți.

Material și metode. În lucrare a fost estimat un studiu al parametrilor hemodinamici și al biomarkerilor neurohormonali la 137 de copii examinați clinico-paraclinic, care au fost divizați în 2 grupe: 1 grup a inclus 52 de bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale și al doilea grup a inclus 85 de copii sănătoși.

Rezultatele obținute. Modificările ecocardiografice la pacienții cu HTA au notat semne de hipertrofie a ventriculului stâng (VS) și a septului interventricular (SIV), modificări ale FEVS, FSVS. Determinarea testelor speciale biochimice cu aprecierea biomarkerilor catecolaminelor la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale a confirmat o majorare statistic semnificativă a conținutului seric a epinefrinei față de lotul martor ($p < 0,001$), precum și a norepinefrinei serice concludentă în raport cu martorul ($p < 0,05$). A fost identificat un nivel sporit al catecoaminelor în urină cu semnificație față de lotul martor ($p < 0,001$) cu menținerea nivelului sporit concentrațional în mediile biologice în dinamica terapiei.

Concluzie. În baza studiului clinic efectuat s-a constatat că în insuficiența cardiacă cronică se dezvoltă procese de hipoxie și ischemie a miocardului, care declanșează modificări esențiale ale parametrilor hemodinamici și biomarkerilor metabolici și neurohormonali.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, biomarkeri neurohormonali, hipertrofia miocardului ventriculului stâng

ABSTRACT

Arterial hypertension (AHT) is currently considered one of the most common pathologies of the cardiovascular system and one of the risk factors of atherosclerosis and chronic myocardial dysfunctions. Essential hypertension is accompanied by metabolic disorders, hypercatecholaminemia, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, excessive fat storage in adipocytes in obese patients as well as other factors. To assess the degree and prognosis of arterial hypertension, it is important to use early diagnosis, first of all the signs of heart remodeling, metabolic and neurohormonal disorders, and changes in the arterial wall.

Objectives of the study. Indices evaluation of neurohormonal biomarkers in arterial hypertension diagnosis in adolescents.

Material and methods. The hemodynamic parameters of cardiac performance and neurohormonal biomarkers have been evaluated in this study of 113 children, divided in two groups. The first group included 52 patients, having chronic heart failure secondary to arterial hypertension and the second control group included 85 children.

Adresa de corespondență:

Victoria Grosu, Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: victoria.grosu@usmf.md

Obtained results. The EcoCG parameters in patients with arterial hypertension detected left myocardial hypertrophy and the septum myocardial hypertrophy, and the modification of the LVEF, LVSF. The determination of specific biochemical tests assessing myocardial damage biomarkers in patients with congestive heart failure secondary to arterial hypertension confirmed a statistically significant increase in serum content epinephrine in comparison with the control group ($p < 0.001$), of the conclusive norepinephrine the control ($p < 0.05$) and increase in urine content catecholamine in activity significance compared to the control group ($p < 0.001$), with further increase concentrational level in the dynamic therapy ($p < 0.001$).

Conclusions. The investigation performed shows that the patients with chronic heart failure develop hypoxic and ischemic processes, that lead to modified of hemodynamic parameters and metabolic and neurohormonal biomarkers.

Keywords: arterial hypertension – heart failure – neurohormonal biomarkers – left myocardial hypertrophy

INTRODUCERE

În ultimii ani se accentuează tot mai frecvent faptul că insuficiența cardiacă reprezintă o tulburare complexă cu evoluție progresivă, în cadrul căreia la rând cu deteriorarea structurii și a funcției cardiace, activarea neurohormonală endogenă joacă un rol semnificativ. Rolul primordial în declanșarea insuficienței cardiace la copii revine disfuncțiilor cronice ale miocardului care mențin constant la un nivel înalt morbiditatea prin maladii cardiovasculare.

Hipertensiunea arterială actualmente se consideră una dintre patologiile cele mai răspândite ale sistemului cardiovascular și unul din factorii de risc al aterosclerozei și a disfuncțiilor cronice ale miocardului (1,2). Datele studiilor din domeniu reflectă participarea în patogenia HTA a multor factori patofiziologici, din cadrul cărora se evidențiază: (1) hiperreactivitatea sistemului simpato-adrenergic în stresul fizic și psihoemoțional (3); (2) hipersecreția factorilor humoralii, care rețin excreția Na^+ și posedă caracteristici de vasoconstrictori; (3) o sporire de durată de consum a clorurii de sodiu; (4) majorarea activității sistemului renină-angiotensină II-aldosteron; (5) defectul sintezei vasodilatatorilor (prostaciclinelor, oxidului nitric și a peptidelor N-uretice); (6) modificarea expresiei sistemului calicreïn-kininic; (7) tulburări ale funcțiilor arterelor musculare de tip restrictiv și a funcției de filtrare a rinichilor; (8) diabetul zaharat, rezistența către insulină și obezitatea; (9) accelerarea funcției inotrope ale inimii și dereglarea transmiterii în citozolul celular a cationilor monovalenți (4-6).

În prezent, patogenia formelor simptomatice ale HTA (sindromul Cron, feocromocitomul, stenoza arterelor renale) este mai bine cunoscută decât elementele patologice ale hipertensiunii arteriale esențiale, de aceea aceasta rămâne a fi una dintre problemele principale cu care continuă să se confrunte medicina contemporană (7).

Hipertensiunea arterială esențială este însoțită de tulburări metabolice, hipertrigliceridemie, hiperinsulinemie, depozitare excesivă a lipidelor în adipocite la obezi precum și de alți factori (8,9). În HTA, sub acțiunea diferitor verigi patologice se produc dereglări ale funcției diferitor organe – ale inimii, vaselor, rinichilor, creierului, ochilor (10).

Pentru aprecierea gradului și al prognosticului hipertensiunii arteriale, este foarte important de utilizat diagnosticul precoce, în primul rând al semnelor de remodelare ale inimii și ale modificărilor în peretele arterial. Astfel, s-a demonstrat faptul că, cel mai frecvent semn al afectării organelor-țintă în HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng cu remodelarea lui geometrică, în dezvoltarea căreia un rol prioritar îl deține expresia și durata prelungită a supravalorilor tensiunii arteriale (11, 12). Actualmente dezvoltarea hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în HTA se apreciază din poziția adaptării structurale ale miocardului ca răspuns la sporirea sarcinii fiziologice, însă în condițiile de prelungire ale supravalorilor tensionale, modificările de adaptare se transformă în cele de dezadaptare (13,14).

OBIECTIVUL INVESTIGAȚIONAL

Evaluarea biomarkerilor neurohormonali în diagnosticul hipertensiunii arteriale la adolescenți.

MATERIAL ȘI METODE

În lucrare a fost estimat un studiu al parametrilor hemodinamici și al biomarkerilor neurohormonali la 137 de copii examinați clinicoparaclinic, care au fost divizați în 2 grupe: 1 grup a inclus 52 de bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale, care au format 2 loturi de cercetare în funcție de tratamentul administrat și al doilea grup a inclus 85 de copii sănătoși. Astfel, lotul I de studiu l-au format 26 de copii: 6 fete

(23,1%) și 20 de băieți (76,95%), cu vârsta medie de $14,48 \pm 0,37$ ani, ce au administrat tratament cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Captopril în doze conform masei corporale, reieșind din calculul $1 \text{ mg/kg corp}/24$ ore divizat în 3 prize. Lotul II de studiu a inclus 26 de copii: 11 fete (42,3%) și 15 băieți de (57,7%) vârsta medie $14,59 \pm 0,42$ ani, cu ICC secundară hipertensiunii arteriale, ce au administrat tratament cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril în doză de $0,06 \text{ mg/kg}/24$ ore o dată pe zi. În studiul dat, diagnosticul clinic de HTA s-a bazat pe tensiometria repetată de control zilnică la bolnavii cu HTA în decursul întregii perioade de spitalizare și evidență a nivelului tensional în condiții de ambulator de către medicul de familie sau cardiolog cu înregistrare în cartela personală medicală. Nivelele tensionale constatate în urma examinării bolnavilor au fost verificate în baza tabelelor percentilice unificate din protocolul internațional de management al hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți (5).

Metode de determinare a concentrației hormonilor

Pentru estimarea modificărilor hormonale ale sistemului simpato-adrenergic cu aprecierea concentrației epinefrinei (adrenalinei) și norepinefrinei (noradrenalinei) în mediile biologice (ser sangvin, urină) s-a utilizat metoda standardizată și unificată fluorimetrică (15).

Principiul metodei: absorbția adrenalinei și noradrenalinei cu oxid de aluminiu cu un pH 8,2-8,4 și cu diluția lor ulterioară cu acid acetic și oxidarea adrenalinei și noradrenalinei cu ferocianură de kalium în ascorbinatul alcalin pentru diferențierea catecolaminelor se folosește un nivel divers de fluorescență la pH diferit și lungimi de undă diferențiate pentru agitarea maximă și fluorescență.

Pentru a obține rezultate veridice cu privire la concentrațiile catecolaminelor în mediile biologice sunt necesare anumite recomandări dietetice și anume: din alimentația pacientului cu 2-3 zile înainte se exclud produsele – bananele, ananasul, cașcavalul, ceaiul tare, cafeaua, toate substanțele medicamentoase. Totodată, pacientului i se anulează investigațiile instrumentale și cele invazive în ziua de colectare a materialului biologic. Regula de colectare a materialului constă în următoarele: se examinează urina colectată în 24 de ore, precum și porționat (pentru ultima e necesar de cunoscut timpul exact când a fost colectată și cantitatea).

Pentru determinarea catecolaminelor în sânge se colectează 10-15 ml de sânge în eprubetă cu con-

servant (2 ml soluție fiziologică + 250 mg trilon B + 1 picătură heparină) și se păstrează în gheață. Sângele se centrifughează 15 minute, se izolează plasma cu pipeta într-o eprubetă separată din plastic și se determină cantitatea, apoi se adaugă o cantitate similară de 8% HClO₄ la fiecare probă, se amestecă și se pune în frigider pentru 30 de minute. După 30 de minute conținutul se elimină din frigider, se adaugă câte 5 ml de soluție de 8% HClO₄ la fiecare probă, se centrifughează și se toarnă în alte eprubete din plastic, sedimentul nu se întrebuițează. Ulterior se centrifughează la pH 3-4 cu ajutorul soluției de 5NK₂CO₃, se face spumă, se centrifughează 15 minute, între timp se pregătesc eprubete din plastic, în fiecare se pune câte 1 gr de oxid de aluminiu trilon B, nu se adaugă TK, deoarece el este conținut în conservantul pH. După aceea, mediul se aduce până la pH-8,4 cu NH₄ OH și se centrifughează 15 minute, după care urmează procedeele descrise ulterior.

Pentru determinarea catecolaminelor în urină se ia un vas gradat pentru colectarea urinei și se adaugă conservant 2N H₂SO₄ în proporție de 10 ml acid la 100 ml, se colectează urina timp de 24 de ore într-un vas întunecat, care se păstrează la loc răcoros. Urina acidă poate fi păstrată în frigider 2-3 zile. Procedeele constă în următoarele: se toarnă 1,75 ml de urină într-o eprubetă de plastic, se măsoară și se înregistrează diureza, se adaugă 1 gr de oxid de aluminiu după Brocman, se adaugă 250 mg trilon B, se aduce pH-8,4 NH₄OH și se centrifughează 15 minute. Sângele și urina aduse la pH-8,4 se centrifughează 15 minute, se toarnă diluția, sedimentul se spală cu apă de amoniu de 2 ori câte 10 ml, apoi iarăși se centrifughează, diluția se aruncă, analogic se spală și a doua oară. Ulterior se centrifughează diluția cu soluție de 0,25N acid acetic de 2 ori a câte 15 minute. Diluatul se toarnă în eprubetele numerotate și se amplasează pentru examinările ulterioare la 20°, dacă este necesar de a utiliza în aceeași zi se centrifughează proba 5 minute. Se pregătește stativ cu eprubete necesare pentru o investigație (1 – adrenalină probă, 2 – adrenalină probă de control, 3 – noradrenalină probă, 4 – noradrenalină probă de control). Adrenalina se toarnă în tampon cu pH 4,2 și noradrenalina cu pH 6,2 a câte 1 ml și diluatul a câte 1 ml în fiecare probă.

Metode statistice

Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science“ prin metode de analiză variațională, discriptivă. Dependența statis-

tică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „ THI^{2c} ” (χ^2). Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul *t* Student. A fost calculată semnificația diferenței dintre două valori medii sau două probabilități, obținute pe eșantioane.

REZULTATE

În evaluarea datelor anamnestice eredo-colaterale ale copiilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale s-a constatat o pondere importantă a unor factori de risc cum sunt sedentarismul, preferințele de utilizare a calculatorului, a televizorului, care au adus la fatigabilitate, oboseală, tulburări vegetative, toleranță scăzută la efort fizic, precum și greșelile dietetice cu consum excesiv de produse cu conținut sporit de glucide, lipide și al sării de bucătărie. În simptomatologia clinică la bolnavii cu hipertensiune arterială au predominat următoarele semne: tahicardie (palpitații cardiace) – la 46 de bolnavi (88,46%) cazuri ($p < 0,01$), cefalee – la 45 de bolnavi (86,5%) cazuri ($p < 0,001$), fatigabilitate – la 41 de bolnavi (78,8%) cazuri din 52 de persoane ale grupului. Pentru a identifica severitatea afectării rezervelor funcționale ale inimii și performanța miocardului în ICC secundară HTA la bolnavii estimați au fost determi-

nați următorii parametri: FEVS, FSVS, SIV, PPVS care au fost redați în Tabelul 1.

După cum este redat în tabel, funcția globală a inimii tradusă prin indicele fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) inițial a suferit modificări cu o reducere concludentă comparativ cu lotul – martor ($p < 0,001$) în ambele loturi și a notat o ameliorare semnificativă în perioada observației clinice cu o majorare la 6 luni de evidență până la 93% în lotul I de studiu și până la 92% în lotul II de studiu ($p < 0,001$). Astfel, indicele FEVS la 6 luni de observație în lotul I de studiu s-a majorat cu 14%, iar FEVS în lotul II respectiv cu 13%. Frația de scurtare ce caracterizează funcția sistolică s-a redus la 6 luni în ambele loturi identic cu 11% ($p < 0,001$). La bolnavii estimați cu ICC secundară hipertensiunii arteriale în cadrul examenului ecocardiografic au fost apreciate îngroșarea SIV inițial în ambele loturi investigaționale.

S-a apreciat o sporire a valorilor SIV în ambele loturi, astfel încât inițial la bolnavii din lotul I – cu 27% (SIV) și în al II-lea lot – cu 43%, în lotul II fiind diferențe autentice comparativ cu martorul ($p < 0,05$). Valorile SIV apreciate în dinamică în lotul I au rămas majorate cu 26% și în lotul II, respectiv cu 31%.

Grosimea PPVS a notat o sporire la bolnavii din lotul II cu 6% la etapa de includere în studiu cu normalizare în dinamică. Modificări semnificative ale PPVS la bolnavii din lotul I nu au fost determi-

TABELUL 1. Estimarea stării funcționale integrale a inimii la bolnavii cu hipertensiune arterială

Parametrul	Lotul	Inițial	6 luni	p	Lot martor
FEVS, %	I (HTA)	51,9 ± 1,0*** (79%)	59,7 ± 0,8 (93%)	<0,001	64,0 ± 2,4 (100%)
	II(HTA)	51,5 ± 1,4*** (79%)	59,0 ± 0,9 (92%)	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
FSVS, %	I (HTA)	34,6 ± 0,7 (102%)	30,7 ± 0,4 * (91%)	<0,001	33,6 ± 1,3 (100%)
	II (HTA)	34,3 ± 0,8 (102%)	30,8 ± 0,5* (91%)	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
SIV, mm	I (HTA)	8,8 ± 0,3 (127%)	8,7 ± 0,5 (126%)	>0,05	6,9 ± 1,1 (100%)
	II (HTA)	9,9 ± 0,4 * (143%)	9,1 ± 0,5 (131%)	>0,05	
	p	<0,05	>0,05		
PPVS, mm	I (HTA)	9,2 ± 0,4 (95%)	8,9 ± 0,56 (92%)	>0,05	9,6 ± 0,6 (100%)
	II (HTA)	10,2 ± 0,5 (106%)	8,8 ± 0,6 (91%)	>0,05	
	p	>0,05	>0,05		

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului martor:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

nate. În studiul dat au fost cercetați indicii hormonal ai sistemului simpato-adrenal la 85 de copii condiționat sănătoși fără semne de boli acute și cronice, normoponderali, omogeni după masa corporală și indice ponderal, care au constituit lotul mar-tor, fiind apreciat statutul hormonal fiziologic.

În rând cu aceasta a fost estimată concentrația hormonilor sistemului simpato-adrenal la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară HTA. Din indicii hormonal a fost apreciat nivelul concentrațional al catecolaminelor – al epinefrinei și norepinefrinei în ser și în urină, astfel fiind estimată activitatea lor biologică. Probele biologice sangvine au fost preluate preprandial dimineața după cel puțin 12 ore de foame, din vena cubitală. Nivelul concentrațional al hormonilor sistemului simpato-adrenal la bolnavii cu ICC din ambele loturi este prezentat în Tabelul 2.

Conform datelor obținute în tabel se observă un nivel sporit al epinefrinei și norepinefrinei în serul sangvin inițial în ambele loturi de studiu, astfel încât în lotul I conținutul este mai mare cu +57%, iar în lotul II cu +38% comparativ cu lotul de control. În dinamica observațională peste 6 luni, concentrația a avut o scădere în I lot doar cu -6%, iar în lotul II respectiv cu -5%, în general rămânând înalte comparativ cu controlul cu 51% (I lot) și cu 33% (II lot). Nivelul norepinefrinei în ser inițial în I lot a fost sporit cu +50%, iar în al II-lea lot cu +20% față de lotul de control, iar peste 6 luni conținutul a scă-

zut în I lot cu -22%, iar în al II-lea lot a crescut cu +21%.

Analiza nivelului epinefrinei în urină în lotul I de cercetare inițial a sporit cu +117%, iar în lotul II s-au notat nivele exagerat majorate cu +440%, iar peste 6 luni concentrația a sporit cu +31% în I lot și cu +95% în lotul al II-lea, comparativ cu valorile inițiale. Conținutul norepinefrinei în urină în I lot inițial a notat valori majorate cu +174% și cu +70% în lotul II. În dinamica observațională în I lot concentrația s-a redus cu -108%, iar în al II-lea lot de cercetare a sporit cu +41%. Analiza comparativă a concentrației epinefrinei în ser la etapa inițială de includere în studiu, precum și la 6 luni de observație a celor două grupe nu a prezentat diferențe semnificative ($p_{1,2} > 0,05$). Nivelul norepinefrinei în ser în cadrul estimării comparative a celor două loturi investigaționale la etapa inițială a notat diferențe veridice ($p_{1,2} < 0,001$). Estimarea comparativă a concentrației epinefrinei și norepinefrinei în urină la etapa inițială a celor două loturi investigaționale a avut diferențe semnificative ($p_{1,2} < 0,001$).

Așadar, datele studiului efectuat au confirmat însemnătatea evaluării statutului hormonal a sistemului simpato-adrenal, în special al catecolaminelor în mediile biologice (sânge, urină), la adolescenții cu HTA. Este necesar de menționat că la bolnavii cu ICC secundară HTA se observă o creștere a nivelului catecolaminelor în mediile biologice sus-numite cu diferite modificări concentraționale

TABELUL 2. Parametrii catecolaminelor în mediile biologice la pacienții cu hipertensiune arterială

Indicii/lotul	Inițial (M ± m)	6 luni	p	Control
Epinefrina ser, nmol/l, I lot	3,31 ± 0,15*** (157%)	3,19 ± 0,28** (151%)	pd >0,05	2,1 ± 0,3 (100%)
Epinefrina ser, nmol/l, II lot	2,90 ± 0,17* (138%)	2,82 ± 0,11* (133%)	pd >0,05	
	p 1,2 > 0,05	p 1,2 > 0,05		
Norepinefrina ser, nmol/l, I lot	7,83 ± 0,33 (150%)	6,66 ± 0,36* (128%)	pd < 0,05	5,2 ± 1,6 (100%)
Norepinefrina ser, nmol/l, II lot	6,25 ± 0,26 (120%)	7,37 ± ,38 (141%)	pd < 0,05	
	p 1,2 < 0,001	p 1,2 > 0,05		
Epinefrina în urină, nmol/24 ore, I lot	98,60 ± 3,38*** (217%)	112,13 ± 5,40*** (248%)	pd < 0,05	45,4 ± 8,4 (100%)
Epinefrina în urină, nmol/24 ore, II lot	243,46 ± 8,40*** (540%)	286,54 ± 17,75*** (635%)	pd < 0,05	
	p 1,2 < 0,001	p 1,2 < 0,001		
Norepinefrina în urină, nmol/24 ore, I lot	244,98 ± 10,92*** (274%)	148,77 ± 8,31*** (166%)	pd < 0,001	89,2 ± 11,3 (100%)
Norepinefrina în urină, nmol/24 ore, II lot	152,23 ± 6,88*** (170%)	188,50 ± 10,16*** (211%)	pd < 0,01	
	p 1,2 < 0,001	p 1,2 < 0,01		

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturi: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; pd – semnificația dinamică în grup

în medie pe grup. În dinamica observației clinice au avut loc oscilații neuniforme ale concentrațiilor catecolaminelor în ser și urină, notând valori exagerat sporite ale epinefrinei în urină. Probele biologice efectuate au evidențiat impactul deosebit de important al mediatorilor catecolaminergici în patogenia disfuncțiilor cronice ale miocardului la adolescenții cu HTA.

DISCUȚII

Pentru prima dată, savantul clasic Packer M., căruia îi aparțin studii experimentale și clinice fundamentale de pionierat în domeniu, a susținut importanța tulburărilor reglării neuroendocrine și a introdus termenii de disfuncție sistolică și diastolică, considerând că „insuficiența cardiacă cronică reprezintă un proces clinic complicat, în care se deteriorează funcția ventriculului stâng și reglarea neurohormonală a circulației sangvine, care este însoțită și de toleranța scăzută la efort fizic, retenția lichidului și reducerea longevității vieții” (16).

Consecința negativă a activării neurohormonale în disfuncțiile cronice ale miocardului prezintă activarea simpatică, indiferent că se manifestă printr-un nivel crescut al catecolaminelor serice sau prin creșterea activității simpatică intracardiacă și are un efect toxic direct asupra mușchiului cardiac. Aceste mecanisme fundamentale au fost confirmate în studii clinice clasice de către Packer M. (16). În insuficiența cardiacă cronică mecanismele patogenetice nu sunt încă în întregime descifrate, dar în mod cert intervine încărcarea excesivă cu calciu a fibrei musculare, ca și descreșterea nivelului sintezei proteinelor contractile, ambele efecte având ca urmare deteriorarea continuă a contractilității miocardice. Este de remarcat că catecolaminele reprezintă grupa de amine aromate, care acționează ca hormoni neurotransmițători. În acest fel, adrenalina acționează asupra mușchiului cardiac și asupra metabolismului, iar noradrenalina răspunde de circulația periferică, ambele ajutând la depășirea stresului acut și cronic. Conform structurii sale chimice, catecolaminele reprezintă derivați ai pirocatechinei – 3, 4 – dioxifenol, sau altfel denumit catecol, de unde și provine denumirea întregului grup, care include epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) și dopamina, ce se produc în mod fiziologic numai în țesuturile sistemului nervos și în țesuturile ce provin din celulele nervoase, precum stratul medular al suprarenalelor și organele Tükkerkandl. Luând în considerație structura chimică a catecolaminelor, este necesar de evidențiat și esența fiecărui component al acestui grup. Adre-

nalina reprezintă un hormon, biosinteza căruia se produce și se depozitează în stratul medular al suprarenalelor. Evolutiv, acesta este primul hormon care a fost identificat și sintetizat chimic, iar noradrenalina este un neuromediator adrenergic al sistemului nervos central și simpatic, biosinteza și depozitarea căruia se petrec în neuronii respectivi. Eliberarea noradrenalinei are loc în neuroni, în urma căreia sistemul nervos acționează fiziologic local. Este necesar de menționat că una dintre calitățile de diferențiere a catecolaminelor de alți hormoni este faptul că eliberarea lor în terminațiile nervilor simpatici în stratul medular al suprarenalelor se află sub controlul direct al sistemului nervos central. Astfel, catecolaminele acționează în mod fiziologic la nivelul creierului, cordului și hemodinamicii musculaturii netede a sistemului gastrointestinal, uterului, ochilor și bronșiilor, splinei, musculaturii scheletale, sistemului de coagulare a sângelui și asupra unui șir de funcții fiziologice.

În cercetările fundamentale a fost dovedit faptul că mecanismele patogenetice care se declanșează în disfuncțiile cronice ale miocardului includ neurotoxicitatea indusă de catecolamine, care este susținută de autooxidarea neenzimatică a catecolaminelor cu formarea hinonilor (4). În acest sens, s-a determinat mecanismul neurotoxicității catecolaminelor, unde în prim plan s-a studiat procesul de dezaminare a catecolaminelor care este reprezentat prin două etape: 1 – inițial, formarea metaboliților intermediari de reactivitate înaltă sub formă de aldehide sub acțiunea monoaminoxidazei; 2 – transformarea metaboliților intermediari de reactivitate înaltă sub formă de aldehide în metaboliți dezaminați stabili și inerti. În studiile experimentale și clinice s-a constatat că în situațiile de epuizare a surselor energetice se reduce pH-ul intracelular, ceea ce este caracteristic pentru ischemie și hipoxie, totodată, se produce o eliberare rapidă și semnificativă a catecolaminelor în citoplasma neuronilor, iar gradul de afectare este direct proporțional majorării concentrației metaboliților, ceea ce contribuie la includerea proceselor de dezaminare a catecolaminelor în mecanismele de afectare celulară. Un al doilea efect cardiac al hiperactivității simpatică este cel de desensibilizare a receptorilor β -adrenergici, receptori prin intermediul cărora se exercită activitatea catecolaminelor de modulare a contractilității miocardice. În realizarea desensibilizării receptorilor β -adrenergici intervin mai multe mecanisme, iar primul dintre acestea constă în scăderea numărului de receptori β 1- adrenergici „down regulation” (17).

În mod normal, la nivelul celulei miocardice domină receptorii β_1 – adrenergici, receptorii $-\beta_2$ reprezentând doar 20-30% din numărul total al receptorilor. În insuficiența cardiacă cronică și pe măsura progresării acesteia, numărul receptorilor β_1 -adrenergici scade, în același timp crescând relativ proporția receptorilor β_2 , a căror stimulare realizează o contracție mai redusă comparativ cu stimularea receptorilor β_1 , care ajung la 30-40% din numărul total al receptorilor $-\beta$ -adrenergici.

O semnificație importantă se oferă mecanismului patogenetic al declanșării disfuncțiilor cronice ale miocardului reprezentat de sistemul RGC (receptor-G-protein-adenilciclaze complex), rezultând într-o diminuare a activării adenilciclazei și a formării de adenilmonofosfat, având ca rezultat scăderea forței de contracție (18).

Un al treilea mecanism se referă la însuși funcționarea sistemului RGC în cadrul căruia formarea cAMP (adenosinmonofosfatului ciclic) este stimulată de proteina *G_s* (proteina G stimulatorie) și inhibată de proteina *G_i* (proteina G inhibitorie) (18).

Astfel, în unele studii efectuate în insuficiența cardiacă s-a depistat un nivel scăzut al funcției proteinei *G_s*, dar normal în altele. În mare parte, în cercetările realizate s-a găsit o creștere cu 30-40% a activității proteinei *G_i* care conduce la scăderea forței de contracție. În consecință, toate aceste mecanisme de dereglare a receptorilor β -adrenergici conduc la un răspuns contractil diminuat în cazul stresului și în primul rând al efortului fizic, răspuns redus cu aproximativ 50% față de răspunsul contractil normal la administrarea exogenă de β -agoniști (18).

În mod teoretic, dar și practic, administrarea β -adrenoblocantelor poate reface pe termen lung sensibilitatea receptorilor β -adrenergici la catecolaminele exogene, endogene sau tisulare, chiar dacă pe termen scurt administrarea β -adrenoblocantelor poate determina o scădere a contractilității cardiace și a toxicității catecolaminice directe. În plus, administrarea β -adrenoblocantelor este benefică și din punctul de vedere al hiperactivității simpatică și anume, de creștere a frecvenței cardiace care conduce la creșterea consumului de oxigen și de scădere a debitului coronarian, conducând în condițiile insuficienței cardiace la alterarea ulterioară a performanței contractile. Reducerea frecvenței cardiace prin β -adrenoblocante micșorează consumul de oxigen, sporește diastola și, posibil, debitul sistolic și coronarian, contribuind astfel, pe termen lung, la ameliorarea statusului contractil cardiac, precum și la îmbunătățirea calității vieții a acestor pacienți. Aceste date au fost confirmate în studii clinice pe-

diatrice randomizate cu administrarea β -adrenoblocantelor la copiii bolnavi cu ICC (19-21).

Efectele stimulării pentru eliminarea aldosteronei și vasopresinei sunt benefice în etapa inițială, când se majorează presarcina în rezultatul măririi volumului circulator sangvin, iar efectele nedorite sunt legate de retenția Na și a apei în organism, precum și de hiponatriemie, vasoconstricție coronariană și periferică. Activarea compensatorie a neurohormonilor în timp se transformă în hiperactivare cronică, susținută de dezvoltarea și progresarea disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng cu remodelarea lui, ce declanșează apariția simptomelor insuficienței cardiace cronice în unul sau în ambele circuite sangvine (18). În urma legăturii patologice strânse a sistemelor renină-angiotensină-aldosteron și a celui simpato-adrenergic se petrece potențarea reciprocă a activării lor, precum și a eliminării peptidului natriuretic și a vasopresinei. Astfel, mărirea concentrației angiotensinei II favorizează eliberarea noradrenalinei și blochează captarea ei, dar și sporirea activității sistemului simpato-adrenergic potențează eliberarea reninei. Hiperactivarea de durată a sistemelor neurohormonale provoacă o ischemie a miocardului pe contul măririi necesităților în oxigen în rezultatul vasoconstricției periferice, măririi pre- și postsarcinii, precum și a spasmului arterelor coronariene (18).

În acest sens, rezultatele primite în studiile randomizate pediatrie au demonstrat convingător, că indicii mortalității în insuficiența cardiacă cronică sunt strict dependenți de nivelul de angiotensină II, aldosteron, noradrenalină și adrenalină (19-21).

În studii experimentale fundamentale s-a demonstrat că necroza și apoptoza induse de hiperactivarea noradrenalinei, oxidului nitric și a angiotensinei II compromit funcția globală a miocardului în urma pierderii suplimentare a cardiomiocitelor. Epuizarea elementelor contractile, precum și stimularea neurohormonală a proceselor de hipertrofie și fibroză a miocardului induc dezvoltarea remodelării inimii, ceea ce, în final, complică evoluția insuficienței cardiace prin apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului (3,16,17).

Astfel, evoluția viziunilor contemporane asupra patologiei insuficienței cardiace cronice a determinat faptul că modelul neurohormonal, acceptat actualmente, servește drept reper științific pentru elaborarea și aplicarea agenților terapeutici, capabili să influențeze activitatea sistemelor neurohormonale care au rolul principal în dezvoltarea patologiei. Este necesar de accentuat faptul că utilizarea în tratamentul patogenetic al insuficienței cardiace cronice a remediilor gen inhibitori ai enzimei de

conversie a angiotensinei II, β -adrenoblocantelor, a inhibitorilor aldosteronei are o însemnătate clinică primordială în cardiologia pediatrică în vederea ameliorării evenimentelor clinice și a calității vieții pacienților, fapt care a fost confirmat în studiile de specialitate la copii (19-21).

CONCLUZII

În diagnosticul insuficienței cardiace cronice secundare hipertensiunii arteriale, un rol de bază îl deține evaluarea concentrației catecolaminelor în

diferite medii biologice (sânge și urină). Monitoring-ul clinico-biochimic cu aprecierea biomarkerilor neurohormonali la bolnavii cu HTA constituie actualmente un standard de aur în aprecierea evoluției evenimentelor hipoxice și ischemice ale miocardului, a eficacității tratamentului de suport patogenetic. Markerii biochimici studiați constituie indici informativi extrem de prețioși, care permit consolidarea substanțială a criteriilor prognostice de dezvoltare și evoluție a complicațiilor, de apreciere a severității bolii și de alegere a tacticii de tratament la bolnavii cu ICC.

BIBLIOGRAFIE

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. Seventh report of the Joint national Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hipertension*. 2003; 42:1206-1252.
2. Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106:143-160.
3. Титов В.Н., Ельчанинова С.А. и др. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертония. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 12:3-15.
4. Dzau V. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J. Cardiol*. 1992; 70:4C-11C.
5. Empar Lurbe, Cifkova R., Kennedy J. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2009; 27:1719-1742.
6. Ponda M.P., Hostetter T.H. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin. L. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1(4):668-677.
7. Mary M., Stephens M.D., Lisa Maxwell M.D. Therapeutic options for the treatment of hypertension in children and adolescents. *Clin. Respir. Pulm.Med*. 2012; 6:13-25.
8. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis of children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N.Engl.J. Med*. 1998; 338:1650-1656.
9. Ross M.D. Medical management of chronic heart failure of children. *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2001; 1 (1): 37-44.
10. Belsha C. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertensive target-organ damage of children. *Blood pressure monitoring*. 1999; 4:161-164.
11. Brown D., Giles W., Croft J. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am. Heart J*. 2000; 140 (6): 848-856.
12. Daniels S.R. et al. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998; 97:1907-1911.
13. Mary M., Stephens M.D., Lisa Maxwell M.D. Therapeutic options for the treatment of hypertension in children and adolescents. *Clin. Respir. Pulm.Med*. 2012; (6):13-25.
14. Paul F. Kantor et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29:1535-1552. [http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(13\)01363-9/fulltext](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(13)01363-9/fulltext).
15. Крылин В.В. Катехоламины: биосинтез. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 3:21-37.
16. Packer M. Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure. *Circulation*. 1990; 82 (Suppl.1):1-6.
17. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am. J. Cardiol*. 1993; 71:3C-11C.
18. Jefferies J., Chang A. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol. Young*. 2005; 15:333-344.
19. Lipshultz Steven E., Lipshultz R. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2000; 12(1)1-28.
20. Rosenthal D., Chrisant N.R., Edense E. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J. Heart Lung Transplant*. 2004; 23(12):1313-1333.
21. Shaddy R.E, Curtin E.L, Sower B. The pediatric randomized Carvedilol trial in children with heart failure: rationale and design. *Am. Heart J*. 2002; 144:383-389.