

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЕГО ГИПЕРТРОФИИ

Терентьев В.П., Беловолова Е.В., Зонис Б.Я.

Кафедра внутренних болезней №1, РГМУ, г. Ростов-на-Дону

### Резюме

С целью определения характера взаимосвязи нарушения функционирования симпато-адреналовой системы и типа ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при его гипертрофии обследовано 80 пациентов гипертонической болезнью (ГБ). Определяли уровень суточной экскреции катехоламинов (КА), а также степень увеличения массы миокарда и характер нарушения геометрии ЛЖ. Установлено, что у пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) при различных вариантах его ремоделирования регистрировались нарушения функционирования симпатико-адреналовой системы (САС), которые имели общие закономерности и отличительные особенности. Как при эксцентрическом, так и при концентрическом типе гипертрофии ЛЖ наблюдалось увеличение суточной экскреции катехоламинов по мере нарастания массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), развитие гормонально-медиаторной диссоциации, которая достигала максимальных проявлений при выраженной ГЛЖ и снижение резервного потенциала синтеза КА при значительно увеличенной ММЛЖ, о чем свидетельствовало снижение экскреции ДОФА. Отличительной особенностью нарушения функционирования САС являлся разнонаправленный характер изменения экскреции катехоламинов в зависимости от варианта ремоделирования ЛЖ. При эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ регистрировалась резкая активация медиаторного звена, которая возникала уже на ранних этапах увеличения ММЛЖ и усугублялась по мере прогрессирования гипертрофии. При концентрической гипертрофии ЛЖ происходила активация гормонального звена при начальной и выраженной ГЛЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разнонаправленный характер нарушения функционирования САС при гипертрофии ЛЖ у пациентов ГБ зависит не столько от степени увеличения ММЛЖ, сколько от характера нарушения геометрии ЛЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, симпатоадреналовая система, гипертрофия левого желудочка.

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым прогностическим фактором развития различных сердечно-сосудистых катастроф и, что самое главное, влияет на продолжительность жизни лиц, страдающих артериальной гипертонией [4, 7, 9].

Несомненным является тот факт, что пусковым моментом в увеличении массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) является повышение гемодинамической нагрузки на миокард [3, 2]. С другой стороны, ГЛЖ рассматривается как многогранный процесс, регулирование которого осуществляется самыми разными факторами. Спорным остается вопрос о характере участия ряда нейрогуморальных систем в гипертрофии ЛЖ, в частности, симпато-адреналовой системы (САС), а также наличие взаимосвязи изменения симпатической активности и степени выраженности гипертрофии миокарда [1, 3, 8, 10-12]. Экспериментальными работами была показана взаимосвязь между содержанием норадреналина (НА) и наличием гипертрофии миоцитов ЛЖ [8, 10, 12]. В то же время, в некоторых клинических исследованиях указывалось на отсутствие взаимосвязи между ММЛЖ и содержанием адреналина (А) и НА в плазме больных, страдающих артериальной гипертонией [1]. Необходимо отметить, что в этих исследованиях учитывался только сам факт наличия гипертрофии ЛЖ без учета ее характера, т.е. не принималось во внимание изменение геометрии ЛЖ.

В связи с этим, целью настоящего исследования яви-

лось выявление возможных параллелей между функциональным состоянием САС и гипертрофией левого желудочка с учетом нарушения его геометрии и степенью выраженности патологического увеличения мышечной массы левого желудочка у больных гипертонической болезнью (ГБ).

### Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте  $55 \pm 6,7$  лет, из них 10 больных составили группу контроля, куда были включены пациенты с нормальной массой миокарда ЛЖ. Остальные больные имели признаки ГЛЖ, подтверждаемые эхографически и электрокардиографически. Лица, включенные в исследование, не имели каких-либо других серьезных сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на функциональное состояние САС. Всем пациентам проводилась двумерная эхокардиография и доплер-эхокардиография на ультразвуковом сканере "Sim-5000 plus" с механическим датчиком 3,5 МГц и углом развертки 90 градусов из парастернального и верхушечного доступов с последующим изучением трех позиций в М-режиме.

ММЛЖ вычисляли по формуле N. Devereux et N. Reichek [6]. Индекс массы миокарда рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела ( $\text{в г/м}^2$ ). Признаками ГЛЖ считали увеличение ИММ свыше  $110 \text{ г/м}^2$  для женщин и  $134 \text{ г/м}^2$  для мужчин [5]. У всех пациентов рассчитывали коэффициент относительно толщины стенок (ОТС) как отношение суммы толщины задней стенки ле-

вого желудочка (ЗСЛЖд) и межжелудочковой перегородки (МЖПд) в диастолу к конечнодиастолическому размеру левого желудочка (КДРЛЖ) [6]:

$$ОТС = (ЗСЛЖд + МЖПд) / КДРЛЖ.$$

Величина ОТС < 0,45 соответствовала эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ЭГЛЖ). При ОТС > 0,45 диагностировали концентрический вариант гипертрофии (КГЛЖ).

Все пациенты, принимающие участие в исследовании, были условно разделены на три группы. В I группу вошли больные с умеренной гипертрофией ЛЖ, у которых ИММ превышал верхнюю границу нормальных значений не более, чем на 15% (для женщин - до 126 г/м<sup>2</sup>, для мужчин - до 154 г/м<sup>2</sup>). II группу составили пациенты с гипертрофией ЛЖ средней степени выраженности (ИММ от 126 г/м<sup>2</sup> для женщин и от 154 до 200 г/м<sup>2</sup> для мужчин). Пациенты III группы имели выраженную ГЛЖ с ИММ, превышающим 200 г/м<sup>2</sup>. В зависимости от характера ГЛЖ, каждая группа была разделена на две подгруппы: А и В, в которые вошли, соответственно, пациенты с эксцентрическим и концентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ.

Уровень суточной экскреции катехоламинов (КА) оценивали по методу Э.Ш. Матлиной (1966 г.). Измерение флуоресценции проводили на спектрофлуориметре фирмы "Хитачи", Япония. Определяли экскрецию суммы всех КА, выделение адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и ДОФА (Д) в абсолютном (ммоль/сутки) и процентном содержании, а также рассчитывали коэффициент А/НА, отражающий соотношение гормонального и медиаторного звеньев САС. Систематизация полученного материала и представление результатов расчета выполнялись с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft STATISTICA for windows. Сравнение средних значений двух выборок проводилось с помощью критерия Стьюдента. Исследование всем больным проводилось только в стационаре в одинаковых психофизических условиях.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с гипертрофией ЛЖ регистрировались существенные изме-

нения функционирования САС, которые характеризовались нарушением суточной экскреции и спектра КА.

У пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ отмечалось увеличение суммарной суточной экскреции КА, что проявлялось значительным ее возрастанием у пациентов IA группы, достижением максимальных значений во IIА группе и сохранением высокого уровня экскреции в IIIА группе больных (табл. 1). Аналогичная динамика отмечалась при исследовании суточного профиля А. Особого внимания заслуживает состояние экскреции НА. Выделение данного медиатора значительно возрастало у пациентов с начальными признаками эксцентрической гипертрофии ЛЖ, прогрессивно нарастало и имело наибольшие значения у пациентов IIIА группы с выраженной ЭГЛЖ. Более того, происходило и достоверное увеличение процентного содержания НА в суммарной экскреции КА при всех степенях ЭГЛЖ. У пациентов с эксцентрическим вариантом ГЛЖ интенсивность экскреции НА существенно превышала выделение А, что подтверждалось достоверным прогрессирующим снижением коэффициента А/НА во всех трех группах. Такое соотношение экскретируемых КА свидетельствовало о преобладании активации медиаторного звена над гормональным при развитии и прогрессировании ЭГЛЖ. Экскреция ДА имела тенденцию к увеличению в IA группе пациентов и достигала статистически значимой разницы у больных IIА и IIIА групп больных ГБ. Содержание ДОФА увеличивалось у пациентов ГБ с умеренной ЭГЛЖ, но существенно снижалось при выраженной ЭГЛЖ. Также отмечалось и уменьшение процентного содержания ДОФА в суммарной величине экскретируемых КА у пациентов IIIА группы.

Таким образом, при ЭГЛЖ регистрировалось нарушение функционирования САС с развитием гормонально-медиаторной диссоциации, которая характеризовалась преимущественным преобладанием активации медиаторного звена. Эти изменения отмечались уже на ранних этапах увеличения ММЛЖ и достигали максимальных проявлений при выраженной эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Об этом свидетельствует увеличение

Таблица 1

Экскреция КА при эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ

группы больных	ΣКА, (ммоль/сут)	А, (ммоль/сут) %	НА, (ммоль/сут) %	ДА, (ммоль/сут) %	ДОФА, (ммоль/сут) %	А/НА
группа контроля	1278,26±170,22	41,85±5,81	170,97±33,12	971,72±120,12	93,72±11,15	0,235±0,027
		2,79±0,47	13,12±3,12	76,01±4,37	7,89±1,47	
IA группа	1901,20±211,20	61,98±11,20*	448,51±28,40*	1198,03±154,7	192,70±34,75*	0,145±0,022*
		3,14±0,60	22,45±1,54*	866,11±2,88	8,22±3,51	
IIА группа	3132,18±521,0*	64,59±8,47*	523,23±100,89*	2231,98±456,40*	212,10±35,58*	0,149±0,022*
		2,37±0,31	19,36±3,95*	72,05±4,32	7,21±1,43	
IIIА группа	2704,31±686,10*	59,28±9,24	554,29±83,86*	1991,94±429,51	98,80±31,00	0,106±0,018*
		2,41±0,31	22,74±6,26*	75,33±6,97	3,45±1,1*	

Примечание: \* - p<0,05 в сравнении с группой контроля

Таблица 2

## Экскреция КА при концентрическом типе гипертрофии ЛЖ

группы больных	ΣКА, (ммоль/сут)	А, (ммоль/сут) %	НА, (ммоль/сут) %	ДА, (ммоль/сут) %	ДОФА, (ммоль/сут) %	А/НА
группа контроля	1278,26±170,22	41,85±5,81	170,97±33,12	971,72±120,12	93,72±11,15	0,235±0,027
		2,79±0,47	13,12±3,12	76,01±4,37	7,89±1,47	
IА группа	1752,30±340,80	53,39±8,35	209,71±50,35	1403,97±323,63	85,21±16,17	0,232±0,018
		4,32±0,88*	13,02±2,05	76,63±4,42	6,46±1,64	
IIА группа	2823,90±587,70*	60,35±8,38	209,33±60,25	2423,78±540,43*	154,30±40,39	0,378±0,076
		2,32±0,45	7,83±1,85	83,77±3,19	5,91±1,19	
IIIА группа	3393,50±224,42*	81,90±17,78*	254,42±40,91	2903,49±224,83*	153,68±17,44*	0,391±0,092*
		2,37±0,46	7,6±1,27	85,15±1,74	4,88±0,5*	

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля

экскреции НА и снижение коэффициента А/НА во всех трех группах пациентов.

У пациентов с концентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ также имело место нарушение функционирования САС. Суммарная экскреция КА существенно возрастала по мере прогрессирующего увеличения ММЛЖ, достигая наибольших значений при выраженной КГЛЖ (табл.2). Содержание А значительно увеличивалось только у пациентов III В группы, хотя перераспределение спектра КА в сторону процентного увеличения содержания А наблюдалось уже у пациентов с умеренной КГЛЖ. Представляется важным факт отсутствия повышения экскреции НА как в абсолютном, так и процентном соотношении у пациентов всех трех групп. Расчетный коэффициент А/НА не отличался от группы контроля, но при выраженной КГЛЖ наблюдалось увеличение данного показателя, что указывало на относительное преобладание активации гормонального звена САС над медиаторным. Динамика экскреции ДА и ДОФА была аналогична динамике суммарной суточной экскреции КА: существенно не отличалась от группы контроля при начальной КГЛЖ, возрастала во II В группе пациентов и достигала наибольших значений при выраженной КГЛЖ. Однако процентное содержание ДОФА при выраженной КГЛЖ достоверно уменьшалось в сравнении с группой контроля.

Таким образом, у пациентов с концентрическим типом гипертрофии ЛЖ отличительной особенностью нарушения функционирования САС являлось развитие гормонально-медиаторного дисбаланса в сторону преобладания активации гормонального звена при умеренной и выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ. Это проявлялось увеличением процентного содержания А при умеренной КГЛЖ и увеличением экскреции А и соотношения А/НА при выраженной концентрической ГЛЖ.

Анализ полученного фактического материала показал, что у пациентов с различными вариантами гипертрофии ЛЖ при разных вариантах его ремоделирования регистрировались нарушения функционирования симпато-адреналовой системы, которые имели общие закономерности

и отличительные особенности. Как при эксцентрическом, так и при концентрическом типах гипертрофии ЛЖ наблюдалось увеличение суточной экскреции КА по мере нарастания массы миокарда ЛЖ, развитие гормонально-медиаторной диссоциации, которая достигала максимальных проявлений при выраженной ГЛЖ и снижение резервного потенциала синтеза КА при значительно увеличенной ММЛЖ, о чем свидетельствовало снижение экскреции ДОФА при выраженной ГЛЖ. Отличительной особенностью изменения функционирования САС являлся совершенно разный тип ее активации. При эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ регистрировалась резкая активация медиаторного звена, которая возникала уже на ранних этапах увеличения ММЛЖ и усугублялась по мере прогрессирования гипертрофии. При концентрической гипертрофии ЛЖ происходила активация гормонального звена при начальной и выраженной КГЛЖ. Эти данные позволяют полагать, что разнонаправленный характер нарушения функционирования САС при гипертрофии ЛЖ у пациентов ГВ зависел не столько от степени увеличения ММЛЖ, сколько от характера нарушения геометрии ЛЖ.

Таким образом, дифференцированный подход к оценке функциональной взаимосвязи разных типов ремоделирования ЛЖ при его гипертрофии и изменения функциональной активности САС позволили получить новые данные, указывающие на патогенетическую связь этих процессов. Вместе с тем, в работе не получено убедительных данных о предполагаемой зависимости между уровнями экскреции КА, в частности А и НА, и наличием или степенью гипертрофии ЛЖ без учета характера его ремоделирования. Это не противоречит данным литературы, как подтверждающим, так и отрицающим присутствие такой взаимообусловленности, поскольку в указанных работах рассматривалась гипертрофия ЛЖ без учета характера нарушения архитектоники его полости.

#### Выводы

1. Гипертрофия ЛЖ у больных ГВ сопровождается активацией САС. Уровень экскреции ее гормонов и медиаторов сопряжен, прежде всего, с видом ремоделирова-

ния, нарушением архитектоники ЛЖ, а не со степенью увеличения его массы.

- У пациентов ГБ с ЭГЛЖ регистрируется гормонально-медиаторная диссоциация в сторону активации медиа-

торного звена САС.

- Формирование КГЛЖ сопровождается активацией преимущественно гормонального звена САС, которая становится максимальной при выраженной КГЛЖ.

### Литература

- Парфенова Е.В. Нейро-гуморальные и рецепторные характеристики больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка., 1994г.
- Б.А. Сидоренко, Преображенский А.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии// Кардиология - 1998;5:80-85.
- Bristow M. R. Mechanisms of development of heart failure in the hypertensive patient.// J. Cardiology - 1999;92 (suppl 1):3-6.
- Burke A.P., Fard A., Liang Y et al. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary morphology in sudden cardiac death.// Circulation - 1996; 94:138-145
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man Anatomic validation of the method // Ibid. - 1977 - Vol.55:613-618.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992; 1500-1558.
- Kannel W.B., Dauenberg A. L., Levy D. Population implication of electrocardiographic left ventricular hypertrophy.// Am. J. Cardiol. - 1987; 60: 851-931.
- Kelm M., Schafer S., Miners S. et al: Left Ventricular Mass us linked to cardiac noradrenaline in normotensive and in Hypertensive patient.// J. Hypertens - 1996; 14: 1357:1364.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.// N. Engl. J. Med. - 1990; 322:1561-1566.
- Morimoto A; Nishikimi T; Yoshinara F et al. Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent hypertrophy in rats./ Hypertension - 1999 May; 33 (5): 1146-1152.
- Phillips R.A.. Diamond J.A. Hypertensive heart disease - In Atherosclerosis and Coronary Artery disease.// Edited by U. Fuster and E.J. Topol. New York: Raven Press - 1995; 275-302.
- Simpson P., McGrath A. Norepinephrine - stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha1 adrenergic response.// J. Clin. Invest. - 1983; 72:732-738.

### Abstract

*80 patients with essential hypertension were studied to evaluate the relationship between impaired sympathetic function and the way of LV remodeling in its hypertrophy. We measured daily catecholamines excretion, the degree of LV mass increase and the character of LV geometry alterations. We have found that in LVH with different ways of remodeling impairments in the sympathetic function were registered having common principles and peculiar features. In both excentric and concentric ways of LVH daily catecholamines excretion was observed to increase as LV mass grew, as well as the development of hormonal-mediator dissociation reaching its peak in marked LVH, and decreased reserve potential of catecholamines synthesis in significantly increased LV mass, as proved by decreased DOPA secretion. The peculiar feature of altered sympathetic function are different inclines in catecholamines excretion depending on the variant of LV remodeling. In the excentric variant we observed a pronounced activation of the mediator branch, appearing in early stages of increased LV mass and progressing alongside LVH. In concentric hypertrophy the hormonal branch was activated in early and marked LVH. The results point that the nature of sympathetic impairments in LVH depended on LV geometry rather than the increase of LV mass in patients with essential hypertension.*

**Keywords:** arterial hypertension, sympathetic system, LVH.

Поступила 06/04-2001

\* \* \*