

О.А.Назарова, Е.А.Шутемова, Ф.Ю.Фомин, Ю.В.Кадникова, М.В.Келеш

## НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ

ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России», Иваново, Россия

С целью изучения нейрогуморальной регуляции ритма сердца у пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда обследовано 72 пациента (62 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 61 до 80 лет, проведено стандартное исследование, включавшее спектральный анализ вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя и при выполнении активной ортостатической пробы.

**Ключевые слова:** нейрогуморальная регуляция, вариабельность ритма сердца, артериальная гипертензия, левый желудочек, ремоделирования миокарда, активная ортостатическая пробы.

*To study the mechanisms of neuro-hormonal control of the heart rate in elderly patients with arterial hypertension and different-type myocardial remodeling, 72 patients (62 women and 10 men) aged 61-80 years were examined. The standard examination was performed which included spectral analysis of the heart rate variability at rest and during the active orthostatic test.*

**Key words:** neuro-hormonal response, heart rate variability, arterial hypertension, left ventricle, myocardial remodeling, active orthostatic test.

Завершенные в последние 10-15 лет многоцентровые крупномасштабные исследования доказали значимость гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), как независимого предиктора риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ) [10,18]. В определенной степени изучены патофизиологические механизмы развития различных вариантов ремоделирования миокарда у разных контингентов больных [7, 9, 15]. Менее изученным является вопрос о взаимосвязи и взаимовлиянии активности нейрогуморальных механизмов регуляции синусового ритма и особенностей ремоделирования левого желудочка. Особенно актуальным этот вопрос становится в случае АГ у лиц пожилого возраста, когда оценка текущего функционального состояния и резервов адаптации регуляторных систем у конкретного пациента может позволить более адекватно определять интенсивность лечебного вмешательства на пути к достижению целевого уровня артериального давления. Поэтому целью исследования явилось изучение нейрогуморальной регуляции ритма сердца у пожилых больных АГ с различными типами ремоделирования миокарда.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 72 пациента (62 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 61 до 80 лет (средний возраст 67 лет) с АГ 1-3 степени без сопутствующих заболеваний, не получавших антигипертензивной терапии, давших добровольное согласие на участие в исследовании. Всем им было проведено стандартное обследование в соответствии с рекомендациями ДАГ 1 [5], анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) на аппаратно-программном комплексе Полиспектр-12 (Нейро Софт, Иваново), эхокардиография (ЭхоКГ) в М и В режимах на аппарате Logic-500 (General Elektric, США) с расчетом индекса массы миокарда (ИММЛЖ) по формуле R.G.Devereux и относительной толщины стенок (ОТС) левого желудочка [12]. За верхнюю границу нормы для установления наличия ГЛЖ принимали значения ИММЛЖ превышающие 110 г/м<sup>2</sup> у женщин и 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин [5]. По данным ЭхоКГ мы

выделяли пациентов с нормальной геометрией, концентрическим ремоделированием (КРЛЖ), концентрической (КГЛЖ) и эксцентрической (ЭГЛЖ) гипертрофией миокарда [16]. Запись ритмограмм для оценки ВРС проводилась в стандартных условиях в состоянии покоя и после проведения активной ортостатической пробы (АОП). Спектральному анализу с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье подвергались 5-ти минутные стационарные участки ритмограмм. Определялась общая мощность спектра (TP), мощность в диапазонах очень низких, низких и высоких частот по абсолютному значению (VLF, LF и HF соответственно), доля компонентов в спектре (VLF%, LF% и HF%), мощность низкочастотных и высокочастотных колебаний в нормализованных единицах (LFnu и HFnu) и соотношение нормализованной мощности низко- и высокочастотных колебаний, как мера симпато-парасимпатического баланса. Для оценки реактивности парасимпатического отдела нервной системы при АОП использовался коэффициент 30/15 (К30/15) [4, 20].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев Вилкоксона-Манна-Уитни, ANOVA Крускайла-Уоллеса, парного критерия Вилкоксона, точного метода Фишера. Числовые значения представлены в форме медианы и интерквартильного размаха.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-эхокардиографическая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Поскольку нормальная геометрия левого желудочка была обнаружена лишь в 3 случаях, эти пациенты из дальнейшего исследования были исключены. Из оставшихся 69 обследованных в группу КРЛЖ вошли 14 человек, в группы КГЛЖ и ЭГЛЖ - 31 и 24 пациента соответственно. Группы были сопоставимы по половому составу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Результаты изучения ВРС представлены в табл. 2. В покое значения большей части спектральных показа-

© О.А.Назарова, Е.А.Шутемова, Ф.Ю.Фомин, Ю.В.Кадникова, М.В.Келеш

Таблица 1.

*Клинико-инструментальная характеристика пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования левого желудочка*

Показатель	КРЛЖ (1) n=14	КГЛЖ (2) n=31	ЭГЛЖ (3) n=24	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Пол жен./муж.	10/4	29/2	21/3	н.д.	н.д.	н.д.
Возраст (лет)	69,0 (65,0-73,0)	68,0 (65,0-73,0)	66,0 (63,5-70,5)	н.д.	н.д.	н.д.
САД (мм.рт.ст.)	152,5 (140,0-159,0)	159,0 (147,0-190,0)	160,0 (142,0-180,0)	н.д.	н.д.	н.д.
ДАД (мм.рт.ст.)	80,0 (80,0-90,0)	89,0 (84,5-94,0)	80,0 (80,0-89,0)	н.д.	н.д.	н.д.
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,5 (25,9-29,4)	29,9 (25,0-32,1)	28,3 (24,9-31,4)	н.д.	н.д.	н.д.
ЛП (мм)	35,0 (33,0-36,0)	35,0 (31,0-36,0)	35,0 (34,0-37,0)	н.д.	н.д.	н.д.
КСР (мм)	30,5 (30,0-32,0)	30,0 (28,0-32,0)	33,0 (30,5-36,0)	н.д.	н.д.	0,009
КДР (мм)	47,0 (46,0-50,0)	48,0 (47,0-51,0)	53,5 (50,5-54,5)	н.д.	0,001	0,001
ТЗС (мм)	11,0 (10,0-11,0)	11,9 (11,0-12,5)	11,0 (10,5-11,0)	0,015	н.д.	0,001
ТМЖП (мм)	12,0 (11,0-12,0)	12,5 (12,0-13,0)	11,0 (11,0-12,0)	0,012	н.д.	0,001
УО (мл)	67,4 (61,4-72,5)	74,9 (67,8-80,6)	86,4 (81,3-96,9)	0,003	0,001	0,001
ФВ %	63,1 (61,1-65,8)	67,5 (65,0-72,5)	65,9 (63,2-70,8)	0,012	н.д.	н.д.
ΔS%	34,1 (32,6-36,2)	37,5 (35,9-41,7)	36,6 (34,6-40,4)	0,010	н.д.	н.д.
ОТС	0,47 (0,46-0,49)	0,48 (0,47-0,52)	0,43 (0,42-0,44)	н.д.	0,001	0,001
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	105,1 (103,2 - 111,8)	130,6 (117,3-143,1)	127,4 (118,8-139,1)	0,001	0,001	н.д.

Таблица 2.

*Показатели вариабельности сердечного ритма у пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования левого желудочка*

Показатель	КРЛЖ (1) n=14	КГЛЖ (2) n=31	ЭГЛЖ (3) n=24	p 1-2	p 1-3	p 2-3
В покое						
ЧСС (уд./мин)	66,1 (61,0-74,0)	68,7 (65,1-75,1)	69,2 (60,7-73,2)	н.д.	н.д.	н.д.
TP (мс <sup>2</sup> /Гц)	613,65 (401,00-738,42)	444,00 (332,00-797,94)	733,50 (401,34-1110,00)	н.д.	н.д.	н.д.
VLF (мс <sup>2</sup> /Гц)	329,05 (173,00-472,00)	298,57 (162,99-403,00)	407,00 (204,20-584,00)	н.д.	н.д.	н.д.
LF (мс <sup>2</sup> /Гц)	125,50 (103,00-184,00)	114,00 (61,34-145,50)	107,65 (76,05-160,50)	н.д.	н.д.	н.д.
HF (мс <sup>2</sup> /Гц)	119,50 (45,20-240,00)	81,30 (32,04-134,61)	167,00 (48,71-320,00)	н.д.	н.д.	0,042
LF nu	52,35 (42,52-61,23)	61,70 (45,30-72,24)	44,80 (22,93-64,20)	н.д.	н.д.	0,043
HF nu	47,65 (38,77-57,49)	38,30 (27,76-54,70)	55,20 (35,80-77,07)	н.д.	н.д.	0,043
LF/HF	1,10 (0,74-1,58)	1,61 (0,83-2,60)	0,81 (0,30-1,79)	н.д.	н.д.	0,043
VLF%	50,35 (43,22-68,69)	60,50 (42,81-70,10)	58,40 (40,30-68,90)	н.д.	н.д.	н.д.
LF%	19,24 (17,20-26,60)	21,74 (12,65-34,90)	16,00 (11,40-21,15)	н.д.	н.д.	н.д.
HF%	22,52 (11,04-30,10)	13,97 (9,05-24,50)	20,60 (13,89-44,92)	н.д.	н.д.	н.д.
После АОП						
ЧСС (уд./мин)	69,6** (64,0-80,9)	77,7** (68,6-85,2)	72,9** (66,5-77,8)	н.д.	н.д.	н.д.
TP (мс <sup>2</sup> /Гц)	647,00 (328,00-854,77)	550,22 (292,00-663,78)	693,90 (475,00-1151,00)	н.д.	н.д.	0,008
VLF (мс <sup>2</sup> /Гц)	437,00 (247,00-718,84)	289,09 (164,00-416,99)	363,37 (267,00-581,00)	н.д.	н.д.	0,045
LF (мс <sup>2</sup> /Гц)	79,80* (50,02-138,00)	87,31 (51,80-166,00)	180,47** (94,30-260,00)	н.д.	0,029	0,016
HF (мс <sup>2</sup> /Гц)	47,90** (29,91-103,00)	35,54** (12,19-77,22)	99,40* (29,30-193,81)	н.д.	н.д.	0,008
LFnu	65,30* (55,30-74,30)	75,50** (53,90-83,72)	63,50** (46,80-80,58)	н.д.	н.д.	н.д.
HFnu	34,70* (25,70-44,70)	24,50** (16,28-46,10)	36,50** (19,42-53,20)	н.д.	н.д.	н.д.
LF/HF	1,88* (1,24-2,89)	3,08** (1,17-5,14)	1,74** (0,88-4,15)	н.д.	н.д.	н.д.
VLF%	76,70 (68,24-82,50)	64,18 (55,76-75,39)	57,90 (46,70-67,40)	0,041	0,003	н.д.
LF%	12,70 (8,92-22,60)	22,34 (13,55-30,97)	22,33* (13,70-31,80)	0,040	0,036	н.д.
HF%	9,61** (5,48-11,10)	7,25** (4,44-17,55)	13,40** (5,89-22,50)	н.д.	н.д.	н.д.
K30/15	1,15 (1,08-1,25)	1,18 (1,11-1,29)	1,20 (1,16-1,26)	н.д.	н.д.	н.д.

где, \* - p<0,05, \*\* - p<0,01 в сравнении с состоянием покоя

телей в изучаемых группах не отличались. Были выявлены лишь различия в показателях, характеризующих активность симпатического и парасимпатического звеньев нервной системы у пациентов с разными формами ГЛЖ. При ЭГЛЖ была выше мощность высокочастотных колебаний по абсолютному значению и, соответственно, соотношение низко- и высокочастотных колебаний оказалось смещенным в сторону преобладания последних.

Мы оценили также вегетативный баланс у отдельных пациентов каждой группы. Оказалось, что преобладание парасимпатических влияний (отношение LF/HF менее 0,55) достоверно чаще встречалось в группе ЭГЛЖ по сравнению с КГЛЖ (8 из 24 против 3 из 31,  $p=0,027$ ). Ситуация с относительной симпатикотонией (отношение LF/HF более 1,5) была обратной (6 из 24 в группе ЭГЛЖ против 18 из 31 в группе КГЛЖ,  $p=0,018$ ). В целом же, чаще всего среди обследованных встречалась симпатикотония либо уравновешенный вегетативный баланс (56 случаев), а относительная ваготония была констатирована лишь у 13 пациентов.

В ответ на АОП во всех трех группах произошло значимое увеличение ЧСС, уменьшение мощности высокочастотных колебаний по абсолютному значению, в нормализованных единицах и доли HF компонента в спектре, возросла нормализованная мощность низкочастотного компонента и, соответственно, увеличилось значение соотношения LF/HF. Обратила на себя внимание динамика мощности низкочастотных колебаний: она уменьшилась на 32,6% (4,76%-59,4%) в группе КРЛЖ, значимо не изменилась (с тенденцией к уменьшению на 12,2%) у пациентов с КГЛЖ и достоверно возросла на 41,3% (0,2%-78,7%) в группе ЭГЛЖ (общая тенденция в трех группах достоверна,  $p=0,003$ ). Также при анализе трех групп ремоделирования была достоверна и динамика доли LF компонента в спектре (ANOVA Крускайла-Уоллеса,  $p=0,013$ ) (рис. 1).

При анализе показателей ВРС после проведения АОП в группе КРЛЖ доля VLF волн в спектре оказалась выше, а LF волн – ниже, чем у пациентов с той или иной формой ГЛЖ. При ЭГЛЖ по сравнению с КРЛЖ была выше абсолютная мощность низкочастотных колебаний. Наличие КГЛЖ было ассоциировано с меньшей относительно группы ЭГЛЖ мощностью всех компонентов спектра.

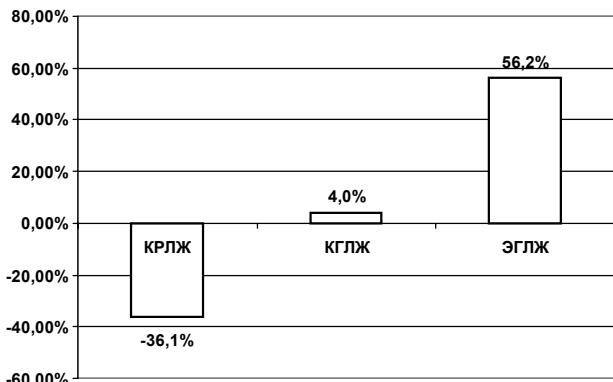


Рис. 1. Динамика доли LF колебаний в спектре ВРС при проведении АОП у пожилых больных АГ с различными типами ремоделирования ЛЖ.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении данного исследования мы еще раз подтвердили мнение ряда авторов о высокой распространенности изменений геометрии левого желудочка у пациентов пожилого возраста с АГ [17]. Обращает на себя внимание тот факт, что группы с различными типами ремоделирования оказались сопоставимы по возрасту, ИМТ и уровню АД, что позволяет сделать предположение об отсутствии выраженного влияния этих факторов на форму и степень гипертензивного поражения сердца в изучаемой группе. В этом отношении наши данные несколько расходятся с мнением ряда исследователей, указывающих на значимую связь ремоделирования миокарда с возрастом, массой тела и уровнем САД [3, 13, 19]. В то же время, исследования Agabity Rosei E. 2001 и Cuspidi C. et al. 2003 не подтвердили наличия выраженной связи между уровнем САД и ИММЛЖ [8, 11]. Отсутствие явных демографических и клинических детерминант ремоделирования левого желудочка у пациентов пожилого возраста может служить косвенным подтверждением роли генетического фактора в определении степени и варианта гипертензивных изменений сердечной мышцы [14].

Тем не менее, каковы бы ни были патофизиологические механизмы развития ГЛЖ, она, являясь достаточно инертным во времени, хотя и поддающимся частичной коррекции, состоянием, определяет стратегию лечебного воздействия на пациента. В клинических условиях не менее важным является решение тактических, то есть краткосрочных задач. На этом уровне оценка активности нейрогуморальных систем и их адаптационных резервов методом ВРС является ценным инструментом контроля за текущим функциональным состоянием [4]. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении фона нейрогуморальной регуляции в покое у всех пожилых больных АГ, независимо от типа ремоделирования ЛЖ, тогда как у лиц среднего возраста такая зависимость прослеживается более четко [6].

Среди обследованных нами пациентов у большинства наблюдалось относительное преобладание активности симпатической нервной системы, что описано в литературе, как особенность изменения нейрогуморальной регуляции при старении, обусловленная более быстрыми темпами угасания вагусного тонуса по сравнению с активностью симпатоадреналовой системы [1, 2]. Исключением стала группа ЭГЛЖ, где в большинстве случаев имело место смещение баланса в сторону парасимпатического звена регуляции, причем преобладание вагусных влияний было абсолютным. И, если реактивность парасимпатического отдела нервной системы во всех группах была однородной и сопоставимой по силе, то симпатическая реакция была наибольшей именно в группе ЭГЛЖ, при инертности и парадоксальности реакции у пациентов с КГЛЖ и КРЛЖ соответственно.

Выраженная реакция симпатической нервной системы в ответ на функциональные пробы может расцениваться неоднозначно. В работе А.Л.Сыркина, 2003 г. избыточная активация симпатических влияний у пациентов среднего возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с АГ и ЭРЛЖ была расценена как признак срыва компенсаторных реакций [6]. В нашем слу-

чае, исходя из комплексной оценки всех показателей ВРС, складывается мнение о лучшей адаптированности данной группы пациентов, поскольку у них оказываются более сохранными механизмы быстрой адаптации системы кровообращения к функциональным нагрузкам. Можно предположить, что при КРЛЖ функциональные механизмы адаптации системы кровообращения работают на пределе своих возможностей, тогда как ЭГЛЖ, проявляя на определенном этапе роль дополнительного морфологического механизма компенсации, позволяет сохранить резервы систем регуляции и обеспечивать их адекватную реакцию на функциональную нагрузку.

## ВЫВОДЫ

1. В нейрогуморальной регуляции у значительной части пожилых пациентов с артериальной гипертензией сохра-

няются закономерности возрастной инволюции регуляторных систем с формированием относительной симпатикотонии.

2. В покое у пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования ЛЖ активность механизмов регуляции синусового ритма существенно не отличается.
3. Реакция вегетативной нервной системы на функциональную нагрузку у пожилых пациентов с артериальной гипертензией находится во взаимосвязи с характером ремоделирования миокарда.
4. Выявлены лучшие адаптационные возможности организма у пожилых больных артериальной гипертензией с эксцентрической гипертрофией миокарда в сравнении с группами с концентрическим типом ремоделирования или гипертрофии левого желудочка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ортостатические реакции кровообращения и вегетативной регуляции у здоровых людей разного возраста // Физиол. Журн., 1989, т. 35, № 1, с. 3-8.
2. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека // Физиология человека. 1991, т. 17, № 2, с. 31-39.
3. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милюкова О.М. Систолическая артериальная гипертония у пожилых // РМЖ, 1997, т 5, № 20, с. 6-9.
4. Михаилов В.М Вариабельность ритма сердца: Опыт практического применения метода. Иваново, 2000, 200 с.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. (ДАГ 1) // Клиническая фармакология и терапия, 2000, т. 9, № 3, с 5-30.
6. Сыркин А.Л., Вейн А.М., Ибатов А.Д. и др. Особенности вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией и различными типами гипертрофии левого желудочка// Артериальная гипертензия. 2003, т 9, № 3, с. 121-123.
7. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце. 2002, т.1, №5, с 232-234.
8. Agabiti Rosei E. Assesment of preclinical target organ damage in hypertension:Left ventricular hypertrophy. //European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2001, v.2, p. 10-12.
9. Berkin K. E. Essential hypertension: the heart and hypertension //Heart., 2001, v. 86, p. 467-475.
10. Bots M.L., Nikitin Y., Salonen J.T., et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe//J Epidemiol Community Health. 2002, v. 56 Suppl 1, p. 8-13.
11. Cuspidi C., Michev I., Meani S., et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. // Cardiovascular ultrasound 2003 1:1
12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al. Echocardiographic assesment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings// Am. J. Cardiol. 1986, v. 57, p 450-458
13. Devereux R. B., Roman M. J., de Simone G. et al. Relations of Left Ventricular Mass to Demographic and Hemodynamic Variables in American Indians //Circulation. 1997, v. 96, p.1416-1423.
14. Diamantopoulos E.J., Andreadis E.A., Vassilopoulos C.V. et al. HLA phenotypes as promoters of cardiovascular remodelling in subjects with arterial hypertension. //J. Hum. Hypertens. 2003, v. 17(1), p 63-68.
15. Ganau A., Devereux R.B., Pickering T.G., et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension// Circulation., 1990, v.81, p.25-36.
16. Ganau A., Devereux R.B., Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. //J. Am. Coll. Cardiol. 1992, v. 19, p. 1550-1558.
17. Heesen W.F., Beltman F.W., May J.F. High prevalence of concentric remodelling in elderly individuals with ISH from a population survey//Hypertension. 1997, v. 29, p 539-543.
18. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality—results from the Framingham Study// Cardiology. 1992, v. 81(4-5), p. 291-298.
19. Roman M. J.; Pickering Th.G.; Pini R., et al. Prevalence and Determinants of Cardiac and Vascular Hypertrophy in Hypertension//Hypertension. 1995, v.26, p. 369-373.
20. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical use//Circulation. 1996. v. 93, p. 1043-1065.