

## Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертонией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии

Х.Ф. Самедова, Н.М. Чихладзе, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, Л.М. Сергакова, Г.Н. Литонова, Е.Ш. Кожемякина, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

## Myocardial functional status in patients with arterial hypertension and hyperaldosteronism: orthogonal electrocardiography assessment

Kh.F. Samedova, N.M. Chikhladze, E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, L.M. Sergakova, G.N. Litonova, E.Sh. Kozhemyakina, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia.

**Цель.** Изучение параметров ортогональной электрокардиографии (ЭКГ) у больных артериальной гипертонией (АГ) в сопоставлении с функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

**Материал и методы.** Обследован 41 больной АГ, средний возраст  $45 \pm 2,8$  лет. Контрольную группу составил 41 здоровый человек, средний возраст  $41 \pm 7$  лет. Исследовались концентрация альдостерона (КАП) и активность ренина (АРП) в плазме крови в покое и после 4-часовой ходьбы. У всех больных регистрировались 12 отведений ЭКГ и ортогональная ЭКГ с оценкой критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): критерий Соколова-Лайона, корнельский показатель, суммарный показатель (Rx+Sz), а также модуль вектора ускорения реполяризации (G). Полученные результаты сопоставляли с показателями, характеризующими ГЛЖ по данным ЭхоКГ.

**Результаты.** У всех больных выявлена низкорениновая АГ при различном уровне КАП. Выделены 3 группы больных: I (n=16) с альдостеромой коры надпочечников, II (n=12) с гиперплазией коры надпочечников, III (n=13) АГ с нормальным уровнем КАП без патологии надпочечников. В среднем по группам систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), а также гиперальдостеронемия были достоверно выше, а гипокалиемия более выражена в I группе больных в сопоставлении с показателями в группах II и III ( $p < 0,05$ ). Средние значения корнельского показателя в III группе ( $1,6 \pm 0,2$  мВ) были достоверно меньше, чем в I ( $2,5 \pm 0,2$  мВ). Показатель G в III группе ( $71 \pm 9$  мс) был достоверно больше, чем в I ( $35 \pm 5$  мс) и II ( $47 \pm 6$  мс). По средним значениям остальных параметров достоверных различий между группами не наблюдалось.

**Заключение.** У больных с альдостеромой коры надпочечников отмечены достоверно более высокие АД, гиперальдостеронемия, гипокалиемия и частота ЭКГ признаков ГЛЖ по сравнению с показателями во II и III группах.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гиперальдостеронизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гипертрофия левого желудочка, ортогональная электрокардиография

**Aim.** To study orthogonal electrocardiography (ECG) parameters among arterial hypertension (AH) patients, in regard to renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) functional status.

**Material and methods.** The study included 41 AH patients, mean age  $45 \pm 2.8$  years, and control group of 41 healthy individuals, mean age  $41 \pm 7$  years. Plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma rennin activity (PRA) were measured at rest and after 4-hour walking. In all participants, 12-lead ECG and orthogonal ECG were registered, assessing left ventricular hypertrophy (LVH) criteria: Sokolow-Lyon criterion, Cornell index, Rx+Sz summary index, and repolarization acceleration vector module (G). Results were compared with echocardiography (EchCG) signs of LVH.

**Results.** All patients had low-renin AH with various PAC levels. Three groups were identified: Group I (n=16), with adrenal cortex aldosteroma; Group II (n=12), with adrenal cortex hyperplasia; Group III (n=13), with normal

PAC and no adrenal pathology. Comparing to Groups II and III, Group I had higher levels of systolic and diastolic blood pressure (BP), as well as more pronounced hyperaldosteronemia and hypokaliemia ( $p < 0.05$ ). Mean Cornell index in Group III was significantly lower than in Group I:  $1.6 \pm 0.2$  vs  $2.5 \pm 0.2$  mV, respectively. G index in Group III ( $71 \pm 9$  ms) was significantly greater than in Groups I ( $35 \pm 5$  ms) or II ( $47 \pm 6$  ms). Inter-group differences for other parameters were not observed.

**Conclusion.** Patients with adrenal cortex aldosteroma had significantly higher BP levels, more pronounced hyperaldosteronemia, hypokaliemia, and ECG signs of LVH, comparing to Groups II or III.

**Key words:** Arterial hypertension, hyperaldosteronism, renin-angiotensin-aldosterone system, left ventricular hypertrophy, orthogonal electrocardiography

Функциональное и структурное состояния миокарда у больных артериальной гипертензией (АГ), протекающей с гиперальдостеронизмом, представляют особый интерес с теоретической и практической точек зрения. Исследования последних лет показали, что не только активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), но и альдостерон приводят к формированию гипертрофических и фиброзных изменений миокарда – развитию интерстициального фиброза [1]. Поскольку гиперсекреция альдостерона ведет к развитию ряда метаболических изменений, в первую очередь связанных с гипокалиемией, особый интерес представляет разработка диагностических подходов к выявлению функциональных нарушений в миокарде и изучение особенностей его структурных изменений у больных АГ.

Исследование состояния миокарда у больных АГ с гиперсекрецией альдостерона при супрессии РАС позволяет оценить изолированное влияние альдостерона на состояние миокарда, что представляется важным для анализа характера и особенностей существующих изменений на фоне гиперальдостеронизма.

Целью настоящего исследования являлось изучение электрокардиографических (ЭКГ) параметров, характеризующих процессы де- и реполяризации, а также параметров характеризующих гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных АГ в сопоставлении с функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

## Материал и методы

В исследование был включен 41 больной АГ, 8 мужчин и 33 женщины, с клинико-биохимическими проявлениями гиперальдостеронизма, средний возраст  $45 \pm 2,8$  лет. Контрольную группу составил 41 здоровый человек, 10 мужчин, 31 женщина, средний возраст  $41 \pm 7$  лет. Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме с учетом рекомендаций ВНОК [2]. Всем пациентам определяли концентрации альдостерона (КАП) и активности ренина (АРП) в плазме крови в покое утром в 9:00,

натощак, в клиностазе и после 4 часов ходьбы в прогулочном темпе в 13:00. КАП и АРП определяли методом радиоиммунологического анализа, с использованием коммерческих наборов фирмы «Immunotek» (Чехия); оценивали содержание электролитов (калий, натрий) в плазме крови. Артериальное давление (АД) измеряли по методу Н.С. Короткова в положении сидя. За 10-14 дней до гормонального обследования исключалась вся медикаментозная терапия, влияющая на показатели КАП и АРП. Структурные изменения в надпочечниках уточнялись методом компьютерной томографии (КТ).

У всех обследованных лиц при помощи кардиорегистратора фирмы ATES MEDICA Device (Италия) были получены и введены в компьютер ортогональные ЭКГ (система отведений МакФи-Парунгао). При помощи программного обеспечения, разработанного в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова, в каждом комплексе QQRST 10-секундной записи в автоматическом режиме (при необходимости с ручной коррекцией) определялись границы зубца Р, комплекса QRS и конец зубца Т. После этого при помощи программного обеспечения, разработанного в ИППИ РАН, для каждого комплекса QQRST вычислялся ряд векторкардиографических и дэкартографических параметров. В работе изучались суммарный показатель  $R_x + S_z$  (мВ), являющийся одним из критериев ГЛЖ ( $R_x + S_z > 2,7$  мВ), и параметры, характеризующие карту ускорения реполяризации. Суммарная дэкартограмма реполяризации, или карта ускорения реполяризации, отражает распределение длительностей процесса восстановления поляризованного состояния миокарда желудочков (процесса реполяризации). Она дает интегральную характеристику периода QRST в целом. На такой карте показаны два полюса, между которыми существует максимальная разность в длительностях процесса реполяризации, и дана величина этой разности в миллисекундах. Чем больше значение ускорения реполяризации в данной области, тем процесс реполяризации в этой области миокарда короче, чем в противоположной. Для количественной характеристики этой дэкартограммы использовались амплитуда G (в мс) и пространственные компоненты  $G_x, G_y, G_z$  вектора «ускорения реполяризации», направленные, соответственно, влево, вниз и вперед.

Всем больным регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях. Анализировались критерии ГЛЖ – критерий Соколова-Лайона  $R_{V_5} + S_{V_1} > 3,5$  мВ и корнельский показатель  $R_{aVL} + S_{V_3} > 2,8$  мВ у мужчин и  $> 2,0$  мВ у женщин. Также анализировались признаки гипокалиемии – наличие волны U с амплитудой  $> 0,1$  мВ.

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard SONOS 2000 (США) в одномерном, двухмерном и доплер-кардиографии режимах.

При статистической обработке результатов использовали статистические программы STATISTICA 6.0. Результаты для изучаемых показателей представлены в виде сред-

него значения и ошибки среднего значения ( $M \pm m$ ). Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Критериями отбора больных для обследования служили клинические признаки гиперальдостеронизма – мышечная слабость, никтурия, парестезии, гипокалиемия – содержание калия в плазме крови  $< 3,8$  ммоль/л, низкий нестимулируемый уровень АРП  $< 0,1$  нг/мл/ч, признаки гипокалиемии на ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

По результатам исследования показателей РААС на фоне 4-часового ортостатического теста в сопоставлении с исходным уровнем, все больные были разделены на группы низкорениновой АГ: с гиперальдостеронизмом и с нормальным уровнем КАП. После КТ и уточнения структурного состояния надпочечников были выделены 3 группы с различными формами низкорениновой АГ: I группа ( $n=17$ ) с первичным гиперальдостеронизмом, обусловленным аденомой клубочковой зоны коры надпочечников; II группа ( $n=12$ ) с идиопатическим гиперальдостеронизмом на фоне гиперплазии коры надпочечников; III группа ( $n=13$ ), в которой низкая АРП сочеталась с нормальным уровнем КАП, без структурных изменений в надпочечниках. Продолжительность анамнеза АГ у обследуемых больных –  $13 \pm 1,4$  лет. Среднее систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) в группах составили: I группа –  $185 \pm 6 / 112 \pm 3$  мм рт.ст., II –  $167 \pm 6 / 104 \pm 2$  мм рт.

ст., III группа –  $150 \pm 4 / 96 \pm 2$  мм рт.ст. САД и ДАД достоверно ( $p < 0,05$ ) были выше в I группе больных по сравнению со II и III группами. Среднее содержание калия в плазме крови в I группе составило  $3,6 \pm 0,2$  ммоль/л; во II и III группах –  $4,2 \pm 0,2$  и  $4,6 \pm 0,1$  ммоль/л соответственно. Таким образом, гипокалиемия была достоверно более выражена у больных I группы по сравнению со II и III группами. Величина АРП в покое и на фоне 4-часового ортостатического теста во всех 3 обследуемых группах не превышала  $0,1$  нг/мл/ч. Уровень КАП в I и II группах был достоверно выше, чем в III ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

ЭхоКГ была выполнена у всех больных. Нарушения сократительной функции миокарда у больных отсутствовали. Признаки умеренной и выраженной ГЛЖ, для диагностики которой в качестве критерия нормальных величин индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) принят показатель  $125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $110$  г/м<sup>2</sup> для женщин [2], выявлены у 14 пациентов I группы и у 12 II группы. В III группе отмечались только начальные признаки ГЛЖ у 8 пациентов из 13. Средние показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в группах соответственно составили: I группа –  $314 \pm 18$  г и  $172 \pm 13$  г/м<sup>2</sup>; II –  $301 \pm 15$  г и  $163 \pm 8$  г/м<sup>2</sup>; III –  $203 \pm 11$  г и  $112 \pm 7$  г/м<sup>2</sup>. Таким образом, ММЛЖ и ИММЛЖ достоверно были выше в I и II группах по сравнению с III ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе амплитуда G составила  $77 \pm 3$  мс,  $G_x$   $43 \pm 2$  мс,  $G_y$   $29 \pm 2$  мс,  $G_z$   $23 \pm 2$  мс. При индивидуальном анализе установили, что в I группе критерий Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 6 пациентов (33%), коронарный показатель – у 11 (61%), суммарный показатель – у 16 больных (89%). Во II группе

Таблица 1

Клиническая характеристика показателей АД, калия плазмы, КАП и АРП у больных с различными формами низкорениновой АГ

Показатели	Группа I, n=17	Группа II, n=12	Группа III, n=13
Возраст, годы	$47 \pm 3$	$48 \pm 2$	$42 \pm 3$
Длительность заболевания, годы	$13 \pm 2$	$16 \pm 9$	$10 \pm 5$
САД, мм.рт.ст.	$185 \pm 6$	$167 \pm 6$	$150 \pm 4$
ДАД, мм.рт.ст.	$112 \pm 3$	$104 \pm 2$	$96 \pm 2$
ЧСС, уд/мин	$65 \pm 3$	$66 \pm 3$	$68 \pm 3$
Калий, ммоль/л	$3,6 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,1$
АРП нг/мл/ч	$0,11 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,03$
КАП, пг/мл	$487 \pm 7$	$157 \pm 10$	$62 \pm 5$

Примечание: 1 –  $p < 0,05$  по сравнению с группой I; 2 –  $p < 0,05$  по сравнению с группой II; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Значения показателей ЭКГ у больных с низкорениновой АГ

Показатели	Группа I, n=17	Группа II, n=12	Группа III, n=13
Корнельский показатель, мВ	2,5±0,2	2,4±0,3	1,6±0,21
Критерий Соколова-Лайона, мВ	3,3±0,2	3,2±0,3	2,8±0,4
RX+SZ, мВ	4,0±0,3	4,0±0,4	3,1±0,4
G, мс	35±5	47±6	71±91,2
GX, мс	18±5	18±6	30±7
G <sub>Y</sub> , мс	6±2	14±4	26±31,2
GZ, мс	3±3	13±5	29±71

Примечание: 1 – p < 0,05 по сравнению с группой I; 2 – p < 0,05 по сравнению с группой II.

критерий Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 3 пациентов (25%), корнельский показатель – у 6 (50%), суммарный показатель – у 10 больных (83%). В III группе критерий Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 2 пациентов (15%), корнельский показатель – у 2 (15%), суммарный показатель – у 6 больных (46%). При сопоставлении с данными ЭхоКГ количество ложноотрицательных и ложноположительных заключений о наличии у больного ГЛЖ составило для критерия Соколова-Лайона 61% и 2%, соответственно; для корнельского показателя – 44% и 5%; для суммарного показателя  $R_x+S_z$  – 17% и 7%. Волна U с амплитудой > 0,1 мВ в 12 отведениях на ЭКГ наблюдалась у 12 больных (71%) в I группе и у 4 (33%) – во II (таблица 2).

Среди всех обследованных больных установлена достоверная корреляционная зависимость между АД (САД и ДАД) и ММЛЖ, а также АД (САД и ДАД) и ИММЛЖ ( $r=0,5$ ;  $p<0,05$ ). ИММЛЖ коррелировал с КАП ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ).

Коэффициенты корреляции между ЭКГ и некоторыми клинико-биохимическими пара-

метрами, а также показателями ЭхоКГ у обследованных больных представлены в таблице 3.

### Обсуждение

При обследовании больных с различными формами низкорениновой АГ установлено, что группу больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом, обусловленным альдостеромой коры надпочечников (группа I) отличало по сравнению с группами II и III более высокое АД, выраженные гиперальдостеронемия и гипокалиемия. С целью выработки диагностических подходов к исследованию возможных нарушений в функциональном и структурном состоянии миокарда на фоне зафиксированных метаболических и гормональных изменений проведен анализ информативности показателей ортогональной ЭКГ в сопоставлении с данными ЭКГ-12 и ЭхоКГ.

Полученные результаты более высокой чувствительности суммарного показателя ортогональной ЭКГ  $R_x+S_z$  при ГЛЖ по сравнению с корнельским показателем и критерием Соколова-Лайона совпадают с данными литературы

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между ЭКГ и некоторыми клинико-биохимическими параметрами, а также показателями ЭхоКГ

Показатели	$R_x+S_z$	G	G <sub>x</sub>	G <sub>y</sub>	G <sub>z</sub>
ММЛЖ	0,4*	-0,3	-0,5*	-0,3	0
ИММЛЖ	0,4*	-0,4*	-0,5*	-0,4*	-0,1
ЧСС	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Длительность заболевания	0,2	-0,3	-0,1	-0,2	0
САД	0,5*	-0,4*	-0,3*	-0,4*	-0,6*
ДАД	0,5*	-0,4*	-0,4*	-0,4*	-0,4*
Калий	0	0,3*	0	0,3	0,5*
КАП	0,1	-0,3	-0,2	-0,3	-0,4*

Примечание: \* – p < 0,05.

о высокой информативности ортогональной ЭКГ в диагностике указанных изменений [3]. В группе обследованных больных суммарный показатель  $R_x + S_z$  обладал достоверными корреляционными связями средней силы не только с параметрами ЭхоКГ – ММЛЖ, ИММЛЖ, но и с величиной САД и ДАД.

Значения модуля и компонент вектора ускорения реполяризации в контрольной группе были сопоставимы с полученными ранее данными о характеристиках вектора ускорения реполяризации у здоровых лиц [4]. В I и II группах больных отмечалось уменьшение значений  $G$ ,  $G_x$  и  $G_y$ , особенно выраженное в I группе. Подобные изменения, хотя и менее выраженные, наблюдались и у больных с ГЛЖ на фоне АГ разной этиологии: гипертоническая болезнь, симптоматическая АГ при хроническом пиелонефрите и др. [5]. Особенностью I группы было также достоверное уменьшение значений  $G_z$ . Параметры  $G$ ,  $G_x$  и  $G_y$  имели обратные корреляционные связи с показателями ЭхоКГ и АД. Параметр  $G_z$ , помимо обратных корреляционных связей с АД, имел прямую корреляцию средней силы с концентрацией калия крови и обратную – с уровнем КАП, что представляет практический интерес и требует дальнейшего изучения.

Анализируемый вектор ускорения реполяризации близок по смыслу к так называемому «желудочковому градиенту». Этот показатель ЭКГ, описывающий площадь под кривой QRST, был предложен в 1934г Ф. Вильсоном с соавторами для характеристики эффектов локальных изменений процесса возбуждения миокарда, в частности локальных измене-

ний длительности возбужденного состояния. В дальнейшем было показано, что желудочковый градиент зависит от пространственного градиента площади под кривой потенциала действия [6]. Известно, что гипокалиемия вызывает сложные и неоднозначные изменения формы, амплитуды и длительности потенциала действия. Однако изменения на ЭКГ, типичные для гипокалиемии, возникают, как правило, при уровне калия  $< 2,7$  ммоль/л, а при концентрации калия 3–3,5 ммоль/л встречаются лишь у 10% больных [7]. Среди обследованных больных значения калия  $< 3,0$  ммоль/л (2,8 ммоль/л и 2,9 ммоль/л) регистрировались лишь у двух больных из I группы. По-видимому, на параметры вектора ускорения реполяризации в I и II группах влияли как электролитные сдвиги, так и возможное изменение электрофизиологических свойств миокарда в связи с ГЛЖ.

### Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что у больных с первичным гиперальдостеронизмом на фоне супрессии РАС наблюдались достоверно более высокие показатели АД, гиперальдостеронемия и более выраженная гипокалиемия по сравнению с больными идиопатическим гиперальдостеронизмом на фоне гиперплазии коры надпочечников, а также больными с нормальным уровнем альдостерона. В этой же группе больных были отмечены более выраженные функциональные и структурные изменения миокарда по данным ЭхоКГ и ортогональной ЭКГ.

### Литература

1. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83(6): 1849-63.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004.
3. Milliken JA, Macfarlane PW, Lawrie TDV. Enlargement and hypertrophy. In: *Comprehensive electrocardiology*. Eds. P.W. Macfarlane, T.D.V. Lawrie. New-York: Pergamon Press 1988; 631-70.
4. Blinova EV, Sakhnova TA, Atkov OYu, et al. Mapping of repolarization duration in normal subjects by Decarto technique. *Internat J bioelectromagn* 2002; 4(2): 323-4.
5. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Сергакова Л.М. и др. Применение декартографических характеристик реполяризации для диагностики гипертрофии левого желудочка. *Кардиология СНГ* 2005; 3(2): 40.
6. Barr RC. Genesis of the electrocardiogram. In: *Comprehensive electrocardiology*. Eds. P.W. Macfarlane, T.D.V. Lawrie. New-York: Pergamon Press 1988; 129-51.
7. Harumi K, Chen CY. Miscellaneous electrocardiographic topics. In: *Comprehensive electrocardiology*. Eds. P.W. Macfarlane, T.D.V. Lawrie. New-York: Pergamon Press 1988; 671-728.

Поступила 23/01-2006