

# ВМІСТ МЕТАБОЛІТІВ КАТЕХОЛАМІНІВ У СЕЧІ ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Н.В. Губіна*

*Івано-Франківський державний медичний університет*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, катехоламіни, лікування.

Артеріальна гіпертензія (АГ), як правило, супроводжується порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, що частково зумовлено взаємодією центральних, зокрема катехоламінергічних, механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) [4]. Гіперсимпатикотонію розглядають як чинник, що пов'язує фізіологічну регуляцію тону судин, серцеву діяльність і надлишкову пресорну відповідь. Однак механізмів становлення АГ, які реалізуються з участю ендогенних катехоламінів, повністю не вивчено [1]. Незважаючи на високий інтерес до цього питання, значення рівня катехоламінів у становленні та перебігу АГ до кінця не з'ясовано, а літературні дані про їхню роль на різних етапах розвитку захворювання є суперечливими. Недостатньо вивчено зв'язок добового профілю АГ зі змінами рівня катехоламінів у плазмі крові й тканинах, зв'язок між систолічним і діастолічним АТ та екскрецією катехоламінів із сечею у хворих з АГ різних стадій.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок між рівнем кінцевого метаболіту обміну катехоламінів — ванілілмігдалевою кислотою (ВМК) в добовій сечі та середньодобовим значенням артеріального тиску у хворих з АГ і вплив на ці процеси метопрололу та йодомарину.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 64 хворих з АГ (34 жінки і 30 чоловіків) віком від 20 до 68 років (середній вік —  $53,8 \pm 1,6$  року), що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні центральної міської клінічної лікарні Івано-Франківська. Згідно з класифікацією залежно від уражень органів-мішеней, рекомендованою Українським науковим товариством кардіологів (1999) і ухваленою VIII Конгресом кардіологів України (2007), I стадію діагностовано у 15 хворих, II — у 32, III — у 17. Залежно від зазначеної терапії пацієнтів було поділе-

но на групи: I група — базисна терапія (діуретики, інгібітори АПФ, АРА II), II — на тлі базисної терапії «Йодомарином» у дозі 100 мкг на добу, III — на тлі базисної терапії та вживання «Йодомарину» — метопрололу у дозі  $(26,32 \pm 0,82)$  мг на добу.

Окрім загальноклінічних методів обстежень, усім хворим визначали концентрацію ВМК в добовій сечі імуноферментним методом за допомогою набору VMA Pantex 81.1 (USA) до і після лікування (на 14-у добу). Добове моніторування АТ проводили за допомогою апарата Cardiotens-01 (Meditech, Угорщина). За програмою, що додається до цього приладу, всім хворим до і після лікування обчислювали середньодобовий АТ. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistika 5.0 з обчисленням середньої арифметичної похибки, з використанням критерію Стьюдента і проведенням кореляційного аналізу.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ**

Визначення концентрації ВМК у добовій сечі залежно від стадії АГ (табл. 1) засвідчило, що у хворих з АГ I стадії достовірно підвищується її рівень порівняно зі здоровими — в 2,2 разу ( $P < 0,05$ ), а в пацієнтів із АГ II стадії — в 3,4 разу ( $P < 0,05$ ). При АГ III стадії спостерігався достовірно вищий ( $P < 0,05$ ) показник ВМК порівняно зі здоровими, однак він був нижчим, ніж у пацієнтів з II стадією захворювання. Отримані результати узгоджуються із даними J.G. Cleland, H.J. Dargie [7], які виявили більш значні показники добової екскреції продуктів симпатико-адреналової системи при АГ I та II стадій. Це можна пояснити посиленням активності симпатичної ланки і збільшенням екскреції норадреналіну на початку формування АГ, а при АГ II стадії — зниженням біосинтезу норадреналіну і посиленою його утилізацією шляхом синтезу адреналіну та утворенням ВМК [6].

Середньодобовий САТ у хворих з АГ I стадії перевищував показники у здорових на 13,2%, а ДАТ — на 11,4% ( $P < 0,05$ ), при II стадії ці показни-

Таблиця 1. Зміни рівня ВМК та середньодобового АТ при АГ різних стадій (М ± m)

| Показник                        | АГ I стадії   | АГ II стадії    | АГ III стадії   | Здорові       |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|
| ВМК, мкг/мл                     | 3,55 ± 0,69*  | 5,53 ± 0,66*#   | 3,82 ± 0,57*°   | 1,59 ± 0,09   |
| Середньодобовий САТ, мм рт. ст. | 141,17 ± 2,00 | 158,76 ± 1,56*# | 141,89 ± 1,61*° | 122,63 ± 2,36 |
| Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст. | 85,5 ± 1,64   | 94,55 ± 1,13*#  | 85,83 ± 1,28*°  | 75,8 ± 1,53   |

Примітка. \* Дані достовірні  $P < 0,05$  порівняно зі здоровими.

# Дані достовірні  $P < 0,05$  при порівнянні I і II групи.

° Дані достовірні  $P < 0,05$  при порівнянні II і III групи.

ки були більшими відповідно на 22,8 і 19,8% ( $P < 0,05$ ) і при III стадії середньодобові значення САТ і ДАТ теж були вищими, відповідно на 13,6 і 11,7% ( $P < 0,05$ ).

Враховуючи дані про те, що добовий ритм екскреції катехоламінів при АГ відрізняється від такого у здорових [8], проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнем ВМК у добовій сечі та добовим профілем АГ, а також між вмістом ВМК та середньодобовими значеннями САТ і ДАТ. При цьому встановлено зворотній середній кореляційний зв'язок між середньодобовим САТ у хворих із II та III стадіями АГ, відповідно  $r_1 = -0,32$ ,  $t = 1,84$ ;  $r_2 = -0,44$ ,  $t = 1,97$ . У пацієнтів з II стадією та профілем АГ night-rearker спостерігався зворотній середній кореляційний зв'язок між рівнем середньонічного САТ і ВМК —  $r = -0,65$ ,  $t = 1,92$ , а у хворих з II стадією з профілем non-dipper — прямий середній кореляційний зв'язок між середньонічним САТ та ВМК —  $r = 0,52$ ,  $t = 1,76$  і між ДАТ

і ВМК —  $r = 0,81$ ,  $t = 3,9$ . Аналогічний кореляційний зв'язок між варіабельністю АГ та концентрацією катехоламінів, а також рівнем катехоламінів і кінцевим діастолічним об'ємом у лівому шлуночку, встановили A. Bataineh et al. [5]. Отже, існує тісна кореляція між рівнем ВМК та ступенем підвищення АТ, особливо ДАТ, і середньонічним САТ. Оскільки обидві ці величини свідчать про високий ризик розвитку гострих ускладнень АГ (інфаркт міокарда, інсульт, гостра лівошлуночкова недостатність), то, очевидно, визначення ВМК може слугувати одним із маркерів розвитку гіпертензії.

Після лікування у хворих II групи, яким було призначено базисну терапію та йодомарин, спостерігалось зменшення екскреції ВМК (табл. 2) у пацієнтів з АГ I стадії — в 1,87 разу, II стадії — в 1,43 разу і III стадії — в 2,6 разу ( $P < 0,05$ ). У групах хворих, яким на тлі базисної терапії та йодомарину призначали метопролол 2 рази на добу, зменшення екскреції з сечею ВМК було найдосто-

Таблиця 2. Зміни рівня ВМК та середньодобового АТ при АГ різних стадій під впливом лікування (М ± m)

| Показник                               | I група (контрольна) |                 | II група       |                 | III група     |                 |
|--|----------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|
|  | До лікування         | Після лікування | До лікування   | Після лікування | До лікування  | Після лікування |
| <b>ВМК, мкг/мл</b>                     |                      |                 |                |                 |               |                 |
| I стадія                               | 3,06 ± 0,95          | 2,07 ± 0,25     | 3,32 ± 1,02    | 1,49 ± 0,13*    | 3,26 ± 1,08   | 1,09 ± 0,23**   |
| II стадія                              | 5,24 ± 0,72          | 3,89 ± 0,48     | 5,43 ± 0,97*   | 3,83 ± 0,44     | 5,19 ± 0,68*  | 2,66 ± 0,46**   |
| III стадія                             | 3,8 ± 1,1            | 1,93 ± 0,22     | 4,04 ± 0,91    | 1,55 ± 0,21     | 3,9 ± 0,8     | 1,55 ± 0,21     |
| <b>Середньодобовий САТ, мм рт. ст.</b> |                      |                 |                |                 |               |                 |
| I стадія                               | 140,9 ± 2,29         | 128,2 ± 2,23    | 139,9 ± 2,29*  | 123,4 ± 1,38*   | 138,0 ± 2,73* | 115,8 ± 2,71**  |
| II стадія                              | 160,2 ± 1,57*        | 135,0 ± 1,67*   | 162,0 ± 4,06   | 133,14 ± 1,67*  | 158,0 ± 1,52  | 129,6 ± 1,23**  |
| III стадія                             | 150,2 ± 1,38         | 141,18 ± 2,0    | 157,75 ± 1,07* | 132,0 ± 2,64*   | 149,2 ± 3,1*  | 131,5 ± 3,04*   |
| <b>Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.</b> |                      |                 |                |                 |               |                 |
| I стадія                               | 83,1 ± 1,42          | 80,2 ± 1,38     | 85,2 ± 1,81    | 79,9 ± 2,4*     | 85,0 ± 1,96*  | 74,8 ± 1,93**   |
| II стадія                              | 96,36 ± 1,56*        | 86,0 ± 1,95*    | 96,1 ± 3,05    | 85,3 ± 1,23*    | 94,5 ± 1,13   | 81,3 ± 1,66**   |
| III стадія                             | 90,46 ± 1,16         | 85,5 ± 1,64     | 87,2 ± 2,18*   | 80,7 ± 1,34*    | 86,6 ± 1,6*   | 77,4 ± 0,73**   |

Примітка. \* Дані достовірні  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

\*\* Дані достовірні  $P < 0,05$  при порівнянні II і III групи.

вірнішим при АГ II стадії (в 1,95 разу,  $P < 0,05$ ). У пацієнтів, які отримували базисну терапію, екскреція ВМК зменшилася на всіх стадіях, однак ця різниця була недостовірною.

Під впливом лікування простежувалася також позитивна динаміка середньодобових рівнів САТ і ДАТ. У хворих з АГ I стадії середньодобовий САТ знизився у II та III дослідних групах, відповідно — на 11,8 та 16,1% ( $P_{1,2} < 0,05$ ), а ДАТ — на 6,3 та 12% ( $P_2 < 0,05$ ). При АГ II стадії середньодобовий САТ зменшився у II групі на 20%, а при III стадії — на 15,8% ( $P_{1,2} < 0,05$ ), а ДАТ відповідно на 11,3 та 14% ( $P_{1,2} < 0,05$ ). В обстежених, яким було призначено базисну терапію, рівень середньодобового тиску (САТ і ДАТ) знизився меншою мірою. У пацієнтів з АГ III стадії також спостерігалось достовірне зниження середньодобових показників САТ і ДАТ у II та III групах ( $P < 0,05$ ).

Одержані нами дані збігаються з інформацією В.И. Маколкіна и соавт. [3] та С.Э. Лелюк и соавт. [2] про високу активність симпатичної частини вегетативної нервової системи з підвищеним перетворенням дофаміну на адреналін та збільшенням добової екскреції ВМК — основного метаболіту добової екскреції фракціонованих катехоламінів у хворих на ранніх стадіях розвитку АГ. Тому висока величина співвідношення норадреналін/дофамін [9], а за нашими даними, і вміст у сечі ВМК при АГ, можуть слугувати біохімічним маркером стійкої АГ, прогресування та виникнення ускладнень.

Додаткове призначення хворим з АГ «Йодомарину» як чинника, що стабілізує функції щитоподіб-

ної залози, котра, очевидно, координує ендокринні залози симпато-адреналового спрямування, нормалізує середньодобові, середньонічні рівні САТ і ДАТ, а також екскрецію ВМК.

### ВИСНОВКИ

Хворі з есенціальною АГ I та II стадій мають підвищену екскрецію ВМК, що свідчить про високу активність симпато-адреналової системи й підвищене перетворення дофаміну в норадреналін.

У хворих з АГ III стадії, очевидно, у зв'язку із блокуванням біохімічних перетворень чи виснаженням ферментних систем, перетворення дофаміну в норадреналін зменшується і екскреція ВМК знижується, не досягаючи рівня у здорових осіб.

Існує тісний кореляційний зв'язок між рівнями екскреції ВМК та середньодобового САТ, середньонічного САТ і ДАТ.

Визначення екскреції ВМК може слугувати біохімічним маркером прогресування АГ і виникнення її ускладнень.

Включення до базисної терапії АГ «Йодомарину» та метопрололу сприяло зменшенню екскреції одного з метаболітів розпаду катехоламінів та зниженню активності симпато-адреналової системи.

Перспективи подальших досліджень: подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення рівня катехоламінів у плазмі хворих з АГ, їхній взаємозв'язок з варіабельністю серцевого ритму, артеріального тиску, а також на дослідження ролі пресорних і депресорних систем у пролонгованні гіперсимпатикотонії та їхню медикаментозну корекцію.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Содержание катехоламинов у больных эссенциальной и цереброваскулярной артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 4.— С. 53—58.
2. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Комплексная ультразвуковая оценка церебральной гемодинамики при артериальной гипертензии // Клиническая физиология.— М.: Аирарт, 1998.— С. 114—118.
3. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Большакова В.И. Состояние метаболизма катехоламинов у пациентов в начальной стадии артериальной гипертензии // Тер. арх.— 1997.— № 9.— С. 23—27.
4. Маслова Л.Н., Шишкина Г.Т., Булыгина В.В., Маркель А.А. Катехоламины мозга и гипоталамо-гипофизарно-адренортикальная система при наследственной артериальной гипертензии.— 1996.— № 4.— С. 30—38.
5. Bataineh A., Raji L. Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension // *Kidney Int.*— 1998.— Vol. 68 (suppl 1).— P. 14—19.
6. Cabassi A., Vinci S., Calzonari M. et al. Regional sympathetic activity in pre-hypertensive phase of spontaneously hypertensive rats // *Life Science.*— 1998.— N 62 (12).— P. 1111—1118.
7. Cleland G., Dargie H.J. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes // *American J. Cardiology.*— 1998.— N 62.— P. 55—59.
8. Guasti L., Marino F., Gaudio G., Cosentino M. et al. Ambulatory blood pressure, nocturnal blood pressure reduction and plasma catecholamines // *Acta Cardiology.*— 1999.— N 52 (6).— P. 485—494.
9. Nazar K., Kaciuba-Uscilko H., Ziemba W. et al. Physiological characteristics and hormonal profile of young normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise // *Clin. Physiol.*— 1998.— N 17 (1).— P. 1—18.

**СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЧЕ  
БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****Н.В. Губина**

У больных с артериальной гипертензией I—III ст. изучали взаимосвязь между экскрецией ванилминдальной кислоты в суточной моче и уровнем артериального давления. Установлено, что при I—II ст. экскреция ванилминдальной кислоты увеличивается, а при III ст. несколько снижается, не достигая уровня здоровых. Включение в базисную терапию АГ «Йодомарина» и метопролола способствует уменьшению экскреции одного из метаболитов распада катехоламинов и снижению активности симпато-адреналовой системы.

**URINE LEVEL OF CATECHOLAMINES' METABOLITES IN HYPERTENSIVE PATIENTS****N.V. Gubina**

The relationship between vanillylmandelic acid excretion in daily urine and arterial pressure level was studied in patients with arterial hypertension of I—III stages. It has been established that at I—II stage vanillylmandelic acid excretion was increased and at III stage it was slightly lowered. The level did not achieve those of healthy subjects in patients. The inclusion of iodomarin and metoprolol in the basic therapy of arterial hypertension promoted the decrease of excretion of one of the metabolites of catecholamines disintegration and decrease of sympathoadrenal system activity.