

ГЕОМЕТРИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНОЮ СОЛЬОВОЮ РЕАКТИВНІСТЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

К.А. Бобришев

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, сольова реактивність артеріального тиску, ехокардіографія, лівий шлуночок, ремоделювання лівого шлуночка, гіпертрофія лівого шлуночка.

Вплив натрію на артеріальний тиск (АТ) визначає три типи сольової реактивності [5, 11]. Якщо такий вплив незначний або його немає, діагностують солерезистентність. У разі істотних коливань АТ на тлі змін у надходженні натрію говорять про солечутливість. Зріст АТ за умов інтенсивної екскреції натрію вказує на парадоксальну реактивність. Відомо, що найгіршим із фенотипів є сольова чутливість АТ. Так, у здорових осіб вона сприяє розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [15]. З іншого боку, в солечутливих хворих із АГ порівняно з солерезистентними ймовірність серцево-судинних подій збільшується втричі [5]. При цьому встановлено, що солечутливість підвищує смертність незалежно від рівня офісного АТ [13]. Однією з причин негативної значущості сольової чутливості вважають порушення добового ритму АТ [7]. Інших відомих чинників несприятливого прогнозу, зокрема структура лівого шлуночка (ЛШ), досі не досліджено. Проте є вагомі теоретичні підстави очікувати розбіжності у будові ЛШ у солечутливих та солерезистентних хворих. По-перше, в них відрізняються механізми циркуляторних розладів [2]. По-друге, солечутливим пацієнтам властиве більше навантаження високим АТ [7]. По-третє, сіль, крім пресорного, має ще й так званий плейотропний ефект, тобто вплив на організми, не пов'язаний зі збільшенням АТ [13]. Не виключають, що плейотропізм солі реалізується лише в осіб, які чутливі до її пресорної дії [4, 10]. Патогенезу парадоксальної реактивності майже не вивчено, тому прогнозувати геометричні властивості ЛШ у цих пацієнтів складно.

Мета роботи — дослідження структури ЛШ при есенціальній гіпертензії (ЕГ) залежно від типу сольової реактивності АТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 61 хворого на ЕГ I-II стадії (29 жінок і 32 чоловіків), середній вік — $(41,7 \pm 5,2)$ року. До

контрольної групи увійшов 21 практично здоровий доброволець (9 жінок і 12 чоловіків), середній вік — $(43,1 \pm 4,9)$ року, без АГ та інших серцево-судинних або ниркових захворювань.

Для визначення типу сольової реактивності АТ при ЕГ застосовували гострий тест Saline-Lasix — послідовне визначення АТ на тлі різних об'ємно-сольових фаз [8]. Перша фаза передбачає об'ємно-сольове навантаження (ОСН), яке проводили в першу добу. О 8⁰⁰ починали внутрішньовенне краплинне введення 2000 мл ізотонічного розчину NaCl зі швидкістю інфузії 500 мл/г. Друга фаза полягає в об'ємно-сольовому виснаженні (ОСВ). Для цього наступного ранку призначали всередину 120 мг фуросеміду, дозу якого розподілили на три прийоми по 40 мг (о 10⁰⁰, 14⁰⁰, 18⁰⁰). АТ у хворих вимірювали о 8⁰⁰ другої доби (АТ фази ОСН) та о 8⁰⁰ третьої доби (АТ фази ОСВ). Характер сольової реактивності АТ в гострому тесті визначали за зміною (Δ) середнього АТ (САТ) від ОСН (I) до ОСВ (II):

$$\Delta\text{САТ} = \text{САТ (I)} - \text{САТ (II)}.$$

Діагностичним критерієм сольової чутливості АТ вважали $\Delta\text{САТ}$, не менший як 10 мм рт. ст. [15]. Хворих було розподілено на солерезистентних ($n = 26$), солечутливих ($n = 24$) і парадоксальних реакторів ($n = 11$), тобто тих пацієнтів, у яких у фазу ОСВ підвищувався САТ. За віком, статевим складом, індексом маси тіла групи досліджених не відрізнялися між собою.

Структурно-функціональні властивості ЛШ оцінювали за допомогою ехокардіографії у М- і В-режимах на апараті «Аloka SSD 870» (Японія). Визначали такі показники: кінцеводіастолічний розмір (КДР), кінцевосистолічний розмір (КСР), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗС ЛШ_Δ), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП_Δ). Розраховували відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ (за формулою $(\text{ТЗС ЛШ}_\Delta + \text{ТМШП}_\Delta) / \text{КДР ЛШ}$),

масу міокарда (ММ) ЛШ (за методикою Penn Convention), індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) (як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла), а також кінцеводіастолічний об'єм (КДО) і кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ, індекс сферичності ЛШ в систолу (ІСС) та діастолу (ІС_Д), серцевий індекс (СІ) (за загальноприйнятими формулами). Площу тіла визначали за номограмою М. Mosteller.

Критерієм гіпертрофії ЛШ вважали ІММ ЛШ ≥ 110 г/м² для жінок та ≥ 125 г/м² для чоловіків. Нормальну геометричну модель ЛШ діагностували за відсутності гіпертрофії ЛШ і ВТС ЛШ $< 0,45$, концентричне ремоделювання ЛШ — за відсутності гіпертрофії ЛШ і ВТС ЛШ $\geq 0,45$, концентричну гіпертрофію ЛШ — за гіпертрофії ЛШ і ВТС ЛШ $< 0,45$, ексцентричну гіпертрофію ЛШ — за гіпертрофії ЛШ і ВТС ЛШ $\geq 0,45$ [1].

Дані обробляли з використанням комп'ютерної програми «Біостатистика 4.03» (США). Для порівняння показників різних груп використовували дисперсійний аналіз і критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні, а також критерій Данна. За рі-

вень значущості приймали 0,05. Дані наведено у вигляді $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

На відміну від здорових хворі на ЕГ мають неоднакову геометрію ЛШ, тип якої залежить від характеру сольової реактивності АТ (табл. 1, 2). За рівнем АТ пацієнти з ЕГ різних груп не відрізнялися.

При солерезистентній ЕГ показник ІММ ЛШ був збільшеним у трьох випадках (11,5%). Тому його середнє значення, хоч і відповідає нормі, але є вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,05$). ВТС ЛШ за умов солерезистентності перевищує пороговий рівень у 7 хворих (26,9%). Отже, середня величина ВТС ЛШ вірогідно відрізняється ($P < 0,05$) від такої в здорових, залишаючись нормальною. Наведені особливості ІММ ЛШ і ВТС ЛШ зумовлені, головним чином, товщиною міокарда. Справді, середні значення ТМШП_Д і ТЗС ЛШ_Д, з одного боку, відповідають нормальним, а з іншого — вірогідно більші, ніж у контрольній групі ($P < 0,05$ для обох порівнянь). КДР ЛШ, навпаки не відрізняється від

Таблиця 1. Структурно-функціональні показники лівого шлуночка в здорових і хворих на есенціальну гіпертензію з різними типами сольової реактивності артеріального тиску ($M \pm SD$)

| Показник | Контрольна група (n = 21) | Хворі на ЕГ (n = 61) | | |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| | | Солерезистентні (n = 26) | Солечутливі (n = 24) | Парадоксальні реактори (n = 11) |
| ІММ ЛШ, г/м ² | 98,9 \pm 11,9 | 121,3 \pm 14,4* | 172,6 \pm 15,8*# | 112,9 \pm 15,7& |
| ВТС ЛШ, ум. од. | 0,38 \pm 0,02 | 0,42 \pm 0,04* | 0,46 \pm 0,06*# | 0,46 \pm 0,07* |
| КДР ЛШ, мм | 49,4 \pm 3,1 | 48,7 \pm 4,0 | 52,8 \pm 4,2*# | 45,3 \pm 3,4*& |
| КСР ЛШ, мм | 30,6 \pm 2,2 | 31,5 \pm 2,0 | 34,3 \pm 2,3*# | 30,4 \pm 2,6& |
| КДО ЛШ, мл | 114,5 \pm 17,5 | 111,2 \pm 18,2 | 134,2 \pm 18,9*# | 93,9 \pm 17,8& |
| КСО ЛШ, мл | 36,7 \pm 11,7 | 39,4 \pm 11,0 | 48,4 \pm 11,8*# | 36,2 \pm 11,9& |
| ТМШП _Д , мм | 9,0 \pm 0,3 | 9,9 \pm 0,5* | 12,4 \pm 0,6*# | 10,1 \pm 0,6*& |
| ТЗС ЛШ _Д , мм | 8,3 \pm 0,3 | 10,4 \pm 0,6* | 11,7 \pm 0,5*# | 10,8 \pm 0,6*& |
| ІСС, ум. од. | 0,54 \pm 0,03 | 0,55 \pm 0,04 | 0,61 \pm 0,03*# | 0,53 \pm 0,04& |
| ІС _Д , ум. од. | 0,64 \pm 0,04 | 0,69 \pm 0,04* | 0,71 \pm 0,03* | 0,61 \pm 0,03*#& |
| СІ, мл/хв/м ² | 3023 \pm 484 | 2943 \pm 521 | 3366 \pm 522 | 2531 \pm 477& |

Примітка. * Величина статистично вірогідно відрізняється від аналогічної в контрольній групі, $P < 0,05$;

величина статистично вірогідно відрізняється від аналогічної в солерезистентних хворих, $P < 0,05$;

& величина статистично вірогідно відрізняється від аналогічної в солечутливих хворих, $P < 0,05$.

Таблиця 2. Поширеність геометричних моделей лівого шлуночка у хворих на есенціальну гіпертензію з різними типами сольової реактивності артеріального тиску

| Геометрична модель лівого шлуночка | Солерезистентні (n = 26) | Солечутливі (n = 24) | Парадоксальні реактори (n = 11) |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Норма | 17 (65,4%) | 2 (8,3%)# | 2 (18,2%)# |
| Концентричне ремоделювання | 6 (23,1%) | 1 (4,2%)# | 9 (81,8%)#& |
| Концентрична гіпертрофія | 1 (3,8%) | 14 (58,3%)# | 0& |
| Ексцентрична гіпертрофія | 2 (7,7%) | 7 (29,2%) | 0& |

Примітка. # Частка статистично вірогідно відрізняється від аналогічної частки в солерезистентних хворих, $P < 0,05$;

& Частка статистично вірогідно відрізняється від аналогічної в солечутливих, $P < 0,05$.

показника у здорових ($P > 0,05$), тому не знайдено відмінностей і для КДО ЛШ. Показники КСР ЛШ і КСО ЛШ також порівнювані з контрольними ($P > 0,05$). Таким чином, нормальні величини ІММ ЛШ і ВТС ЛШ свідчать, що солерезистентній ЕГ властива нормальна геометрія ЛШ, але з тенденцією до дезадаптації. Аналіз поширеності окремих структурних моделей ЛШ підтверджує висновок: в більшості солерезистентних хворих міокард ЛШ є нормальним або концентрично ремодельованим. Відповідно при солерезистентній ЕГ немає сферизації ЛШ: ІСС такий же, як у контролі ($P > 0,05$), та наближається до «золотого перетину», а IC_{Δ} більший, ніж у здорових ($P < 0,05$), але не виходить за граничні значення.

У солечутливих пацієнтів маса міокарда є найбільшою: середній ІММ ЛШ в них вірогідно вищий, ніж в усіх інших групах ($P < 0,05$). Лише у 3 хворих (12,5%) цей показник відповідає нормі. ВТС ЛШ при солечутливій ЕГ не перевищує граничної межі лише у 8 пацієнтів (33,3%), тому вірогідно більша, ніж у здорових та солерезистентних ($P < 0,05$). Товщина міокарда (за TM_{Δ} і $T3C_{\Delta}$) у солечутливих більша за аналогічні показники не тільки здорових, а й парадоксальних реакторів та солерезистентних пацієнтів ($P < 0,05$). На відміну від останніх у солечутливих внесок КДР у структурну перебудову серцевого м'яза є суттєвим: цей показник (а з ним і КДО) більший, ніж у будь-якій іншій групі обстежених ($P < 0,05$). Те саме властиве й КСР і КСО. Отже, загалом солечутлива ЕГ характеризується збільшенням як маси міокарда ЛШ, так і товщини його стінок. Це вказує на домінування найгіршої з геометричних моделей ЛШ — концентричної гіпертрофії. Так, її діагностують у половини хворих, а ексцентричну гіпертрофію — менше, ніж у третини. За таких умов закономірною є сферизація ЛШ. На це вказує як ІСС, що набуває найбільших значень саме в солечутливих пацієнтів, так і IC_{Δ} , який виходить за фізіологічні межі лише при солечутливій ЕГ.

У парадоксальних реакторів ІММ ЛШ вірогідно не відрізняється від такого в здорових обстежених ($P > 0,05$). Водночас ВТС ЛШ не лише більша, ніж в контрольній групі ($P < 0,05$), а й набуває патологічних значень і за абсолютною величиною дорівнює ВТС ЛШ у солечутливих ($P > 0,05$). Проте збільшення цього показника в парадоксальних реакторів має інше походження. По-перше, КДР ЛШ і КДО ЛШ в них менші за відповідні величини у здорових і солечутливих пацієнтів ($P < 0,05$). По-друге, $T3C_{\Delta}$ і TM_{Δ} хоч і є вірогідно більшими, ніж у здорових ($P < 0,05$ для обох порівнянь), з одного боку, не виходять за фізіологічні межі, а з іншого — менші за аналогічні показники в солечутливих ($P < 0,05$ для обох порівнянь). КСР ЛШ і КСО ЛШ також порівнювали з такими в групі контролю ($P > 0,05$) і менші, ніж при солечутливій ЕГ ($P < 0,05$). Отже, ЛШ у парадоксальних реакторів зазнає, головним чином, концентричного ремодельовання, що повністю підтверджує аналіз поширеності окремих геометричних моделей.

Крім того, ЛШ при цій формі ЕГ зберігає еліпсоїдну форму, оскільки обидва індекси сферичності не відрізняються від контрольних значень ($P > 0,05$).

Виявлені геометричні особливості ЛШ, які залежать від типу сольової реактивності АТ, до кінця не зрозумілі. Зокрема відомо, що солечутливій ЕГ властива гіперволемія [2], яка через збільшення СІ зумовлює ексцентричну гіпертрофію ЛШ [6]. Але, за нашими даними, в солечутливих пацієнтів СІ не відрізняється від норми, а домінуючим геометричним типом ЛШ є концентрична гіпертрофія. Це можна пояснити недостатньою чутливістю вимірів СІ або невеликими вибірками. Проте є дані, які дають змогу трактувати наші результати інакше. По-перше, СІ коректно відображає волемічний статус лише у співвідношенні з загальною судинною резистентністю, причому в умовах динамічного спостереження. Отже, статичний характер нашого дослідження, як і методика розрахунку загальної судинної резистентності, не виключають можливості гіперволемії в солечутливих. По-друге, надмірне споживання кухонної солі, яке підвищує об'єм плазми на 1—2 л, асоціюється саме з концентричною гіпертрофією ЛШ [3]. Інакше кажучи, гіперволемія зумовлює не лише ексцентричну, а й концентричну гіпертрофію ЛШ. По-третє, цей геометричний тип має найгірші серцево-судинні наслідки, що відповідає прогностичному значенню сольової чутливості АТ [5, 12]. Можливо, при солечутливій ЕГ існує не абсолютна, а відносна гіперволемія, на користь чого, між іншим, свідчить збільшення в солечутливих пацієнтів КДР ЛШ і КДО ЛШ. Таким чином, це питання потребує подальших досліджень.

Альтернативне пояснення геометричних особливостей ЛШ дають М. Fukuda et al. [7], які виявили в солечутливих хворих зменшення добового індексу, яке є предиктором ураження серця. Проте низький добовий індекс обумовлюється високим нічним АТ, а концентрична гіпертрофія ЛШ пов'язана з високим денним АТ [7, 13]. Отже, крім пресорного навантаження, мають бути й інші фактори, відповідальні за геометричні властивості ЛШ.

З цієї точки зору привертає увагу серцево-судинний плейотропізм солі, зокрема її вплив на міокард. Так, в експериментальних дослідженнях встановлено, що сіль провокує ур-регуляцію ангіотензинових рецепторів 1-го типу (AT_1) й down-регуляцію рецепторів 2-го типу (AT_2). За цих умов гіпертрофію ЛШ спричинює як активація «трофічних» AT_1 , так і пригнічення протекторних AT_2 [9]. Крім того, сіль стимулює серцеві міобласти — або безпосередньо, або через нейрогуморальні фактори та вільнорадикальні механізми. Зокрема сіль підвищує міокардіальну експресію $CYP11B2$, активність альдостерон-синтази та продукцію альдостерону, структурні ефекти якого нівелює спіронолактон [3, 14]. Сіль збільшує й плазмову концентрацію ендogenousного інгібітору азоту оксиду — асиметричного диметиларгініну, який є ростовим фактором кардіоміоцитів [4]. Утворення інших

стимуляторів росту, супероксидів також залежить від солі, на що вказує підвищення в крові ізопропанів у разі її надмірного споживання [10]. Та хоч і припускають, що плейотропні ефекти солі властиві лише солечутливим станам [4, 10], переконливих доказів цього немає. Отже, поки що немає підстав пояснювати концентричну гіпертрофію ЛШ при солечутливій ЕГ серцево-судинним плейотропизмом солі.

Особливості структури ЛШ у парадоксальних реакторів вказують або на менше навантаження високим АТ, або на відносний чи абсолютний дефіцит циркулюючої плазми. Оскільки можливий патогенетичний механізм парадоксальної реактивності АТ полягає у вторинній активації пресорних систем, роль об'ємного фактора є найвірогіднішою. На це вказує і зменшення в цих пацієнтів КДО, і рівень офісного АТ, що не перевищує від-

повідних значень в інших групах хворих. Проте для з'ясування генезу геометрії ЛШ в парадоксальних реакторів потрібні подальші дослідження.

ВИСНОВКИ

Солерезистентна ЕГ характеризується переважно нормальною геометрією ЛШ зі збереженням його еліпсоїдної форми.

Солечутлива ЕГ має дезадаптивну структуру ЛШ: концентричну або (меншою мірою) ексцентричну гіпертрофію ЛШ з тенденцією до його сферизації.

ЕГ з парадоксальною реактивністю властиве концентричне ремоделювання ЛШ, який не втрачає еліпсоїдної форми.

Наступним завданням є дослідження системної гемодинаміки та функції ЛШ залежно від типу сольової реактивності АТ при ЕГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Борткевич О.П. Эссенциальная артериальная гипертензия // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 2.— С. 5—34.
2. Bie P., Wamberg S., Kjolby M. Volume natriuresis vs. pressure natriuresis // Acta Physiol. Scand.— 2004.— Vol. 181.— P. 495—503.
3. Cordaillat M., Rugale C., Casellas D. et al. Cardioresnal abnormalities associated with high sodium intake: correction by spironolactone in rats // Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol.) — 2005.— Vol. 289.— P. R1137—R1143.
4. Fang Y., Mu J.J., He L.C. et al. Salt loading on plasma asymmetrical dimethylarginine and the protective role of potassium supplement in normotensive salt-sensitive asians // Hypertension.— 2006.— Vol. 48.— P. 724—729.
5. Franco V., Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival // J. Am. Coll. Nutr.— 2006.— Vol. 25.— P. 247S—255S.
6. Fujita T., Ando K. Salt, blood pressure, and kidney // Contrib. Nephrol.— 2004.— Vol. 143.— P. 16—31.
7. Fukuda M., Goto N., Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm // Med. Hypotheses.— 2006.— Vol. 67.— P. 802—806.
8. Galletti F., Ferrara I., Stinga F. al. Evaluation of a rapid protocol for the assessment of salt sensitivity against the blo-

od pressure response to dietary sodium chloride restriction // Am. J. Hypertens.— 1997.— Vol. 10.— P. 462—466.

9. Gonzales M., Lobos L., Castillo F. et al. High-salt diet inhibits expression of angiotensin type 2 receptor in resistance arteries // Hypertension.— 2005.— Vol. 45.— P. 853—859.

10. Laffer C.L., Bolterman R.J., Romero J.C. et al. Effect of salt on isoprostanes in salt-sensitive essential hypertension // Hypertension.— 2006.— Vol. 47.— P. 434—440.

11. Luft F.C., Weinberger M.H. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm // Am. J. Clin. Nutr.— 1997.— Vol. 65 (suppl.) — P. 612S—617S.

12. Mimran A., du Cailar G. Dietary sodium: the dark horse amongst cardiovascular and renal risk factors // Nephrol. Dial. Transplant.— 2008.— Vol. 23.— P. 2138—2141.

13. Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D. Salt-sensitive hypertension — update on novel findings // Nephrol. Dial. Transplant.— 2007.— Vol. 22.— P. 992—995.

14. Takeda Y., Yoneda T., Demura M. et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy // Endocrinology.— 2000.— Vol. 141.— P. 1901—1904.

15. Weinberger M.H., Fineberg N.S., Fineberg S.E., Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans // Hypertension.— 2001.— Vol. 37 (part 2).— P. 429—432.

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СОЛЕВОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

К.А. Бобрышев

Обследован 21 здоровый доброволец и 61 больной с эссенциальной гипертензией (ЭГ), которую разделили на солерезистентную, солечувствительную и ЭГ с парадоксальной реактивностью. Солерезистентная ЭГ характеризуется преимущественно нормальной геометрией левого желудочка (ЛЖ) с сохранной эллипсоидной формой. Солечувствительная ЭГ имеет дезадаптивную структуру: концентрическую или (в меньшей мере) эксцентрическую гипертрофию ЛЖ и тенденцию к его сферизации. ЭГ с парадоксальной реактивностью свойственно концентрическое ремоделирование ЛЖ, который не теряет эллипсоидной формы.

**LEFT VENTRICULAR GEOMETRY IN PATIENTS
WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT TYPES
OF SALT REACTIVITY OF BLOOD PRESSURE**

К.А. Bobrishev

It has been investigated 21 healthy volunteers and 61 patients with essential hypertension (EH). The patients were divided into salt resistant, salt sensitive and paradoxical reactive subjects. Salt resistant EH is characterized by normal left ventricular (LV) geometry with preserved ellipse shape. Salt sensitive type has got maladaptive structure – concentric or (more rarely) eccentric LV hypertrophy with tendency to LV spherical shape. Paradoxical reactive type is characterized by LV concentric remodeling with ellipse shape of LV.