

Натрійуретична функція нирок у хворих на есенціальну гіпертензію з різними типами реакції артеріального тиску на сольове навантаження

К.А. Бобришев, В.В. Коломієць, Є.І. Моргун, О.Є. Супрун, М.І. Зінкович

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

КЛЮЧОВІ СЛОВА: есенціальна артеріальна гіпертензія, натрію хлорид, реакція артеріального тиску на сольове навантаження, натрійурез, канальцева реабсорбція натрію

Як у здорових осіб, так і в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) вплив натрію хлориду на рівень артеріального тиску (АТ) є гетерогенним [2, 10, 21, 30]. У деяких осіб уживання натрію хлориду спричинює значне підвищення АТ, що вказує на його сольову чутливість. В інших пацієнтів натрію хлорид суттєво не збільшує рівень АТ, тобто за цих умов діагностують сольову резистентність АТ. Проте іноді обмеження дієтичного уживання натрію хлориду обумовлює гіпертензивну відповідь, або парадоксальну реакцію АТ.

Прогностична значущість різних типів реакції АТ на сольове навантаження неоднакова. Зокрема встановлено, що у здорових осіб із сольовою чутливістю АТ збільшується ризик розвитку есенціальної АГ (ЕАГ) [30]. Окрім того, незалежно від наявності або відсутності АГ при сольовій чутливості АТ ймовірність фатальних і нефатальних серцево-судинних подій збільшується втричі [18, 30]. Ці дані дозволяють розглядати сольову чутливість АТ як незалежний фактор серцево-судинного ризику [14]. Прогноз у хворих з АГ і парадоксальною реакцією АТ окремо не вивчали, проте попередні дані дозволяють припустити її несприятливий вплив на гормональний і ліпідний профіль [12].

Теоретичною базою майже всіх робіт, що досліджують патогенез різних солереактивних форм ЕАГ, є концепція А. Guyton. Згідно з нею, формування того чи іншого типу сольової реакції АТ опосередковується механізмом пресорного натрійурезу [13]. Розвиваючи концепцію А. Guyton, G. Kimura і B. Brenner [15] запропонували модель «водяного резервуара», яка дозволила визначити головні ниркові детермінанти

сольової резистентності та сольової чутливості АТ. Вважають, що солерезистентна форма ЕАГ обумовлена збільшеною резистивністю прегломерулярних артеріол. З іншого боку, солечутлива форма ЕАГ вважається наслідком або зменшеної клубочкової фільтрації, або підвищеної канальцевої реабсорбції іонів натрію. Парадоксальна реакція АТ у концепції А. Guyton не передбачається, а отже, модель «водяного резервуара» не спроможна визначити її ниркові детермінанти.

Незважаючи на загальну визнаність концепції А. Guyton і моделі «водяного резервуара», їхнє клінічне обґрунтування недостатнє [9]. Проведено лише три дослідження, в яких канальцеву реабсорбцію іонів натрію оцінювали залежно від типу сольової реакції АТ [6, 8, 16]. Проте G. Barba і співавтори [6] та P. Kotanko і співавтори [16] вивчали механізми натрійурезу в осіб без АГ. З іншого боку, A. Chiolerio і співавтори [8] хоча і досліджували пацієнтів з АГ, але групу хворих з парадоксальною реакцією АТ вони не виділяли, ймовірно, розглядаючи їх як солерезистентних осіб. Отже, існує необхідність подальшого клінічного вивчення натрійуретичної функції нирок у пацієнтів з усіма солереактивними формами ЕАГ.

Мета роботи – дослідження залежності ниркової екскреції натрію від типу реакції артеріального тиску на сольове навантаження у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Матеріал і методи

У кардіологічному відділенні міської лікарні обстежено 59 пацієнтів (25 жінок і 34 чоловіки) віком 36–56 років (у середньому (47,1±4,4) року)

з ЕАГ II стадії (ВООЗ, 1993), з підвищенням АТ 1–2-го ступеня. ЕАГ діагностували при рівнях систолічного АТ 140 мм рт. ст. і вище та/або діастолічного АТ 90 мм рт. ст. і вище за відсутності очевидної причини збільшення АТ [4]. Три хворих з ЕАГ (1 жінка і 2 чоловіки) були виключені з дослідження: двоє – через незадовільну прихильність до низькосольового раціону, одна особа – через недотримання умов збору сечі. До контрольної групи увійшли 18 практично здорових добровольців (8 жінок і 10 чоловіків) віком 33–55 років (у середньому $45,5 \pm 4,6$) року без АГ та будь-яких інших захворювань.

Із дослідження були виключені особи із захворюваннями або клінічними станами, що можуть погіршуватися на тлі високосольової дієти або впливати на натрійуретичну функцію нирок, змінюючи тим самим сольову реактивність АТ. Таким чином, критеріями виключення були вік 60 років і більше, наявність (на час госпіталізації чи в анамнезі) вторинної АГ, транзиторної ішемічної атаки, інсульту головного мозку, стенокардії напруження, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності II–IV функціональних класів за NYHA, ниркової недостатності (рівень креатиніну плазми крові більше 0,133 ммоль/л у чоловіків і 0,124 ммоль/л у жінок), будь-яких хвороб нирок без ниркової недостатності, набряку диска зорового нерва, крововиливів у сітківку ока, цукрового діабету, захворювань печінки з її функціональною недостатністю або набряково-асцитичним синдромом, приймання антигіпертензивних препаратів (в останні 14 діб), нестероїдних протизапальних засобів (в останні 3 доби), глюкокортикостероїдів, пероральних контрацептивів і препаратів естрогенів (в останні 3 міс), нітратів або нітратоподібних препаратів (в останні 7 діб).

Всіх обстежених знайомили із сутністю дослідження та одержували від них письмову форму інформованої згоди на залучення до цього дослідження. Протокол дослідження ухвалений комісією з біоетики при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького.

При надходженні до кардіологічного відділення для верифікації ЕАГ усім хворим проводили обов'язкове обстеження згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) [4].

Для визначення типу реакції АТ на сольове навантаження застосовували балансний (дієтичний) метод [25]. Протокол передбачає дві фази дослідження тривалістю по 5 діб кожна. У

низькосольовій фазі (LS) обстежені отримували раціон з 17–34 ммоль/доб натрію. У високосольовій фазі (HS) вони мали звичайний для індустріальних суспільств раціон, який містив 171–222 ммоль/доб натрію. Прихильність до кожного з раціонів оцінювали за величиною добової екскреції натрію [23]. Якщо вона не відповідає вказаним значенням, пацієнт не дотримувався призначеної дієти і виключався з дослідження. Послідовність фаз визначали рандомізовано.

Для вивчення сегментарної каналцевої реабсорбції іонів натрію використовували метод максимального підтримуваного водного діурезу (МПВД), який зменшує осмолярність плазми крові до рівня нижче 70 мОсм/л і тим самим пригнічує секрецію вазопресину [24]. За цих умов дистальний сегмент нефрону (висхідний відділ петлі Генле і дистальний каналець) стає непроникним для води, і реабсорбція електrolітів відбувається ізольовано. МПВД досягали пероральним прийманням дистильованої води із розрахунку 20 мл/кг маси тіла (МТ). Щонайменше через 1 год після водного навантаження на тлі мінімальних значень осмолярності сечі проводили збір трьох порцій сечі з інтервалом 15 хв [24]. У середині кожного з цих періодів проводили забір 10 мл крові з літкової вени.

До процедури рандомізації обстеженим вимірювали частоту скорочень серця (ЧСС), вихідні АТ і МТ, зріст (L). В останню добу LS і HS (тобто на 5-ту і 10-ту добу дослідження) вимірювали офісний АТ, добовий діурез і МТ, натщесерце проводили пробу з МПВД і здійснювали забір капілярної крові.

АТ вимірювали на плечовій артерії анероїдним сфігмоманометром у положенні обстеженого сидячи за методом М.С. Короткова згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [4]. Вимірювання проводили щонайменше двічі з інтервалом 3 хв. Результатом вважали середньоарифметичні значення систолічного і діастолічного АТ.

Збір сечі протягом доби здійснювали в умовах спонтанного діурезу. Як відомо, недотримання умов збору сечі зумовлює помилкову інтерпретацію одержаних результатів. Для запобігання таким помилкам у кожного обстеженого вивчали кліренс ендogenous креатиніну, після чого ділили його на розрахунковий кліренс креатиніну. Значення цього відношення менше 0,9 вказувало на неповний збір сечі. Навпаки,

при значенні більше 1,1 пацієнт починав збір сечі раніше вказаного часу. В обох випадках точне оцінювання добової екскреції натрію неможливе, тому такі результати з аналізу виключали [32].

Зріст (м) виміряли на медичному ростомірі, МТ (кг) – на медичних вагах ранком натщесерце, після випорожнення сечового міхура і дефекації. Площу поверхні тіла визначали за формулою R.D. Mosteller [19]. Визначення показника гематокриту (*Hct*) капілярної крові здійснювали мікрометодом у модифікації Й. Тодорова. При цьому капілярну кров центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 40 хв.

Концентрацію натрію і калію в плазмі крові та сечі (ммоль/л) вимірювали методом полум'яної фотометрії на апараті «Цейс-III» [5]. Рівень осмотично-активних речовин у плазмі крові та сечі визначали методом криоскопії на осмометрі Кнауер (Німеччина) [5]. Вміст креатиніну в плазмі крові (P_{Cr}) та сечі вивчали на спектрофотометрі «СФ-4А» за Н. Поррег з використанням кольорової реакції Яффе [5].

Характер реакції АТ на сольове навантаження визначали за індексом сольової чутливості АТ (ІСЧАТ) [25]:

$$ІСЧАТ = \frac{\Delta CAT}{\Delta E_{Na}}$$

де Δ – приріст абсолютного значення відповідного показника в *HS* порівняно з *LS*, *CAT* – середній АТ (мм рт. ст.), E_{Na} – екскреція із сечею натрію за добу (ммоль/доб):

$$\Delta CAT = CAT(HS) - CAT(LS).$$

CAT розраховували за такою формулою [1]:

$$CAT = \text{діастолічний АТ} + \frac{\text{систолический АТ} - \text{діастолічний АТ}}{3}.$$

$$\Delta E_{Na} = E_{Na}(HS) - E_{Na}(LS).$$

E_{Na} обчислювали як:

$$E_{Na} = U_{Na} \times V_{24h},$$

де U_{Na} – концентрація натрію в сечі (ммоль/л), V_{24h} – добовий об'єм сечі (л/доб).

Залежно від величини ІСЧАТ хворих з ЕАГ розподіляли на солерезистентних, солечуливих і пацієнтів з парадоксальною реакцією АТ на сольове навантаження. Критерієм сольової резистентності АТ вважали ІСЧАТ у межах від $-0,5$ до $0,5$ мм рт. ст.·ммоль $^{-1}$ ·доб $^{-1}$; сольової чутливості АТ – ІСЧАТ більше $0,5$ мм рт. ст.·ммоль $^{-1}$ ·доб $^{-1}$; парадоксальної сольової реакції АТ – ІСЧАТ менше $-0,5$ мм рт. ст.·ммоль $^{-1}$ ·доб $^{-1}$ [21, 25].

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою [3]:

$$ІМТ = \frac{\text{вихідна МТ}}{L^2}.$$

Ефективний об'єм циркулюючої плазми крові (EPV) (мл) визначали за формулою [22]:

$$EPV = 65 \cdot МТ \cdot (1 - Hct).$$

Натрійуретичну функцію нирок вивчали, користуючись показником кліренсу (мл/хв) ендogenous креатиніну (C_{Cr}), натрію (C_{Na}), калію (C_K) і осмотично-активних речовин (C_{osm}). Кліренс розраховували за формулою [8]:

$$C_x = \frac{U_x}{P_x} \times V,$$

де C_x – кліренс відповідних речовин; U_x – їхня концентрація у сечі (ммоль/мл), P_x – їхня концентрація у плазмі крові (ммоль/мл), V – хвилинний об'єм сечі (мл/хв).

Максимальний кліренс вільної води (C_{H_2O} , мл/хв) розраховували як [24]:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}.$$

C_{Cr} вважали показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [27], яку приводили до стандартної площі поверхні тіла (мл·хв $^{-1}$ ·1,73 м $^{-2}$) [8, 11].

Для обчислення розрахункового C_{Cr} (eC_{Cr} , мл/хв) користувалися формулою Кокрофта-Голта [4]:

$$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{вік (роки)}) \cdot МТ}{810 \cdot P_{Cr}}.$$

Для обстежених жіночої статі отриману величину помножували на коефіцієнт, що дорівнює $0,85$ [4].

Обчислювали такі показники натрійуретичної функції нирок [20, 24]:

1) фракційну екскрецію натрію (FE_{Na} , %) – відсоток профільтованого натрію, що уникнув канальцевої реабсорбції:

$$FE_{Na} = \frac{C_{Na}}{ШКФ} \cdot 100\%;$$

2) фракційну проксимальну реабсорбцію натрію (FPR_{Na} , %) – відсоток профільтованого натрію, що був реабсорбований у проксимальному відділі нефрону:

$$FPR_{Na} = 1 - \frac{C_{Na} + C_K - C_{H_2O}}{ШКФ} \cdot 100\%;$$

3) фракційну дистальну реабсорбцію натрію (FDR_{Na} , %) – відсоток профільтованого натрію, що був реабсорбований поза проксимальним відділом нефрону:

$$FDR_{Na} = \frac{C_{H_2O}}{C_{Na} + C_K + C_{H_2O}} \cdot 100\%.$$

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика здорових осіб і хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з різною реакцією артеріального тиску на сольове навантаження

Показник	Величина показника (M±SD)			
	у здорових осіб (n=18)	у хворих з ЕАГ (n=56)		
		солерезистентних (n=20)	солечутливих (n=26)	з парадоксальною реакцією АТ (n=10)
Чоловіча стать, абс. (%)	10 (55,5)	11 (55,0)	12 (46,2)	7 (70,0)
Обтяжена спадковість за АГ, абс. (%)	–	6 (30,0)	8 (30,8)	8 (80,0)*°
Вік, років	45,5±4,6	47,2±4,3	48,6±4,9	38,3±4,0□*°
Тривалість ЕАГ, років	–	8,3±2,3	8,9±2,7	4,0±1,8*°
Вихідний систолічний АТ, мм рт. ст.	116,9±9,9	160,2±14,1□	162,6±14,3□	159,7±14,0□
Вихідний діастолічний АТ, мм рт. ст.	74,1±10,2	99,5±11,84□	94,5±11,9□	97,4±11,6□
ЧСС за 1 хв	76,4±7,4	71,8±7,9	72,0±7,4	75,2±9,8
ІМТ, кг/м ²	21,4±1,8	24,5±2,2□	29,4±2,5□*	20,9±2,0*°

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів: □ – контрольної групи; * – солерезистентних; ° – солечутливих (P<0,05).

Уведення C_K у формули для розрахунку FPR_{Na} і FDR_{Na} здійснювали для коригування C_{Na} на натрій-калієвий обмін у дистальному відділі нефрону [24].

Для створення бази даних використовували програму MS Excel (Microsoft Office XP Professional, 2002). Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз відповідності розподілу значень закону нормального розподілу проводили за методом Шапіро–Вілка. Для зіставлення кількісних показників у незалежних вибірках користувалися однофакторним ANOVA і непарним критерієм Стьюдента. Зіставлення кількісних показників у зв'язаних вибірках (порівняння значень показника в LS і HS) здійснювали за допомогою парного критерію Стьюдента. Для порівняння якісних ознак використовували критерій χ^2 ; якщо його критичне значення відповідало рівню значущості, перетворювали таблиці спряженості та вводили поправку Йейтса. Для уникнення ефекту множинних порівнянь в усіх відповідних випадках вводили поправку Бонферроні. За рівень значущості приймали 0,05. Дані наведені у вигляді $M\pm SD$.

Результати та їх обговорення

За результатами балансового дослідження, серед пацієнтів з ЕАГ 20 (35,7 %) осіб були солерезистентними, 26 (46,4 %) – солечутливими і 10 (17,9 %) – з парадоксальною реакцією АТ. Ці дані

збігаються з результатами дослідження А. Overlack і співавторів [21], у якому, вивчаючи поширеність різних солереактивних форм ЕАГ в європейській популяції хворих, виділяли групу пацієнтів з парадоксальною реакцією на сольове навантаження. У цьому дослідженні з 46 пацієнтів з ЕАГ 27 (58,7 %) осіб були солерезистентними, 11 (23,9 %) – солечутливими і 8 (17,4 %) – мали парадоксальну реакцію АТ.

За статевим складом і ЧСС жодна з обстежених груп не відрізнялася від інших (P>0,1) (табл. 1). Вихідні рівні систолічного і діастолічного АТ в усіх групах хворих на ЕАГ були зіставні між собою (P>0,05) і перевищували аналогічні показники в здорових (P<0,05) (див. табл. 1).

Солерезистентні і солечутливі хворі були однаковими за віком (P>0,05) і не відрізнялися за цим показником від здорових обстежених (див.табл. 1). Пацієнти з парадоксальною реакцією були молодшими порівняно з особами усіх інших груп (P<0,05), їхній вік був меншим, ніж у солерезистентних і солечутливих пацієнтів, – відповідно на (8,5±4,0) і (9,8±4,6) року. Очевидно, саме молодим віком пацієнтів з парадоксальною реакцією можна пояснити відносно нетривалий період існування у них ЕАГ (див. табл. 1). Тривалість ЕАГ у солерезистентних і солечутливих хворих не відрізнялася (P>0,05) і була удвічі більшою, ніж у пацієнтів з парадоксальною реакцією.

Можливо, початок ЕАГ у більш ранньому віці у пацієнтів з парадоксальною реакцією пов'язаний зі спадковістю, оскільки її обтяженість

Таблиця 2

Показники пресорного і об'ємного гомеостазу на тлі LS і HS у здорових осіб і хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з різною реакцією артеріального тиску на сольове навантаження

Показник		Величина показника (M±SD)			
		у здорових осіб (n=18)	у хворих на ЕАГ (n=56)		
			солерезистентних (n=20)	солечутливих (n=26)	з парадоксальною реакцією (n=10)
САТ, мм рт. ст.	LS	97,4±5,2	116,7±8,4□	108,7±7,7□	129,3±9,0□°
	HS	99,3±6,1	118,0±8,2□	124,7±8,7□△	116,0±8,5□△
МТ, кг	LS	67,4±4,5	72,5±4,6□	75,0±4,4□	64,9±4,3*°
	HS	67,9±4,6	73,1±4,6□	77,5±4,5□*△	66,3±4,3*°
EPV, мл	LS	2672±212	2827±251	3026±287□	2354±220□*°
	HS	2814±219	2962±246	3407±279□*△	2563±222*°△

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів: □ – контрольної групи; * – солерезистентних; ° – солечутливих; △ – у тій же групі в LS (P<0,05). Те саме у табл. 3.

за АГ встановлена у переважної більшості пацієнтів цієї групи і лише у третини солерезистентних і солечутливих хворих (P=0,022) (див. табл. 1).

ІМТ у солерезистентних і солечутливих пацієнтів перевищував аналогічний показник у здорових осіб у середньому на (2,8±1,6) та (8,3±2,9) кг/м² (P<0,05) відповідно. Це збігається з даними, які свідчать про більшу поширеність надмірної маси тіла і ожиріння у хворих з АГ [3]. Порівняно із солерезистентними хворими у солечутливих пацієнтів ІМТ був більшим на (4,7±2,4) кг/м² (P<0,05). Лише ІМТ пацієнтів з парадоксальною реакцією відповідав такому у здорових осіб (P>0,05) і був меншим, ніж у хворих з ЕАГ інших груп (P<0,05).

Отже, у пацієнтів із солечутливою формою ЕАГ реєстрували більший ІМТ, ніж у хворих з солерезистентною формою, що узгоджується з результатами інших авторів [21, 23]. У свою чергу, на відміну від солерезистентних і солечутливих хворих у пацієнтів з парадоксальною реакцією ЕАГ починається в молодшому віці, має меншу тривалість перебігу, в них частіше виявляють обтяжену спадковість за АГ та їм властивий нормальний ІМТ.

Пресорна відповідь на кількісні зміни дієтичного натрію хлориду демонструвала гетерогенність хворих на ЕАГ за сольовою реакцією АТ (табл. 2). Так, у солерезистентних пацієнтів, як і у здорових осіб, не змінювався САТ від LS до HS (P>0,05). У солечутливих хворих збільшення в раціоні кількості натрію хлориду зумовлювало підвищення САТ на (15,5±2,7) мм рт. ст. (P<0,001) Навпаки, у пацієнтів з парадоксальною реакцією зростання САТ на (12,8±3,2)

мм рт. ст. (P=0,005) відбувалося при обмеженні дієтичного вживання натрію хлориду.

Ці зміни САТ відображали коливання об'єму рідини – позаклітинної взагалі й внутрішньосудинної зокрема. При цьому індикатором змін позаклітинного об'єму рідини була динаміка МТ (див. табл. 2). В обстежених контрольної групи і у хворих із солерезистентною формою ЕАГ достовірні зміни МТ у дослідженні не реєстрували (P>0,05), хоча за абсолютними величинами МТ у солерезистентних пацієнтів перевищувала такий показник у здорових осіб і в LS, і в HS (P<0,05). Навпаки, МТ у солечутливих хворих при переході до HS збільшувалася на (2,2±1,6) кг (P=0,044). При цьому у двох фазах дослідження МТ у солечутливих пацієнтів була більшою, ніж цей показник у здорових осіб (P<0,05), а в HS вищою, ніж у солерезистентних хворих (P<0,05). У пацієнтів з парадоксальною реакцією абсолютні значення МТ, як і її динаміка протягом дослідження, відповідали таким у здорових. Отже, МТ у хворих з парадоксальною реакцією у двох фазах не відрізнялася від цього показника у здорових осіб (P>0,05) і була меншою, ніж МТ у пацієнтів з ЕАГ інших груп (P<0,05). При переході з LS до HS МТ у хворих з парадоксальною реакцією не змінювалася (P>0,05).

Стан об'ємного гомеостазу внутрішньосудинного компартмента визначали за величиною показника EPV (див. табл. 2). EPV у здорових осіб і солерезистентних пацієнтів у дослідженні не змінювався (P>0,05), а абсолютні величини EPV між собою в обстежених цих груп не відрізнялися і в LS, і в HS (P>0,05). У солечутливих хворих при переході до HS відзначали збільшення EPV на (373±126) мл (P<0,001). При

Таблиця 3

Показники натрійуретичної функції на тлі LS і HS у здорових і хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з різною реакцією артеріального тиску на сольове навантаження

Групи обстежених		Величина показника (M±SD)					
		ШКФ, мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ⁻²	E _{Na} , ммоль/доб	FE _{Na} , %	FPR _{Na} , %	FDR _{Na} , %	
Здорові (n=18)		LS	99±9	22±8	0,41±0,12	85,4±6,3	98,5±9,0
		HS	102±10	202±15 ^Δ	1,06±0,14 ^Δ	74,7±6,1 ^Δ	91,5±8,6 ^Δ
Хворі на ЕАГ (n=56)	солерезистентні (n=20)	LS	97±9	20±9	0,38±0,11	86,2±7,0	97,8±9,2
		HS	98±8	211±13 ^Δ	0,98±0,12 ^Δ	75,4±6,8 ^Δ	90,7±8,7 ^Δ
	солечутливі (n=26)	LS	100±9	19±9	0,43±0,10	84,2±6,5	98,9±9,3
		HS	109±11* ^Δ	207±13 ^Δ	1,04±0,13 ^Δ	84,7±6,3 ^{□*}	92,0±8,9 ^Δ
	з парадоксальною реакцією (n=10)	LS	75±7 ^{□*}	21±8	0,58±0,08 ^{□*}	73,2±7,9 [°]	87,4±10,3 ^{□*}
		HS	90±8 ^{□Δ}	198±14 ^Δ	1,03±0,15 ^Δ	75,4±7,1 [°]	92,3±10,4

цьому незалежно від фази дослідження у хворих з ЕАГ цієї групи спостерігали гіперволемію, оскільки абсолютні величини показників *EPV* у них перевищували такі у здорових осіб в *LS* і *HS* ($P < 0,05$). Крім того, у *HS* (але не в *LS*) показник *EPV* у солечутливих пацієнтів був більшим, ніж такий у солерезистентних ($P < 0,05$). Навпаки, у пацієнтів з парадоксальною реакцією на сольове навантаження в *LS* реєстрували гіповолемію, причому в цій фазі абсолютні величини *EPV* у них були меншими, ніж в обстежених усіх інших груп ($P < 0,05$). При переході до *HS* спостерігали відновлення *EPV* у пацієнтів з парадоксальною реакцією, цей показник збільшувався на (215±117) мл ($P = 0,045$). У результаті *EPV* у пацієнтів з парадоксальною реакцією у *HS* був зіставним з таким у здорових осіб ($P > 0,05$) та меншим, ніж у солерезистентних і солечутливих хворих з ЕАГ ($P < 0,05$).

Отже, аналіз об'ємних показників позаклітинної і внутрішньосудинної рідини свідчить про порушення волюмічного гомеостазу в хворих на ЕАГ із сольовою чутливістю і парадоксальною реактивністю АТ. Оскільки основним механізмом волюморегуляції у звичайних умовах є ренальна екскреція натрію з еквівалентною кількістю води [15], у пацієнтів цих груп можна прогнозувати порушення натрійуретичної функції нирок.

Показники ШКФ у здорових і солерезистентних хворих на ЕАГ були зіставні в обох фазах дослідження ($P > 0,05$ для відповідних зіставлень), а при переході до *HS* не змінювалися ($P > 0,05$ для обох зіставлень) (табл. 3). ШКФ у солечутливих хворих у *LS* також не відрізнялася від аналогічного показника у здорових осіб ($P > 0,05$).

При переході до *HS* ШКФ у солечутливих хворих зросла на (8±3) мл/хв ($P = 0,004$) і стала перевищувати ШКФ у солерезистентних пацієнтів ($P < 0,05$). ШКФ осіб з парадоксальною реакцією в *LS* була меншою, ніж в усіх інших групах обстежених ($P < 0,05$ для всіх зіставлень). Перехід з *LS* до *HS* зумовлював збільшення ШКФ в осіб з парадоксальною реакцією на (15±5) мл/хв ($P < 0,001$). При цьому в *HS* ШКФ у хворих цієї групи залишалася меншою, ніж у здорових і солечутливих пацієнтів ($P < 0,05$ для обох зіставлень).

Показник E_{Na} відображав кількість уживаного натрію хлориду (табл. 3). Величини E_{Na} в усіх групах обстежених були зіставні між собою як в *LS*, так і в *HS* ($P > 0,05$ для всіх порівнянь). Зміна фази дослідження супроводжувалася вірогідною ($P < 0,05$) зміною E_{Na} і у здорових, і у хворих на ЕАГ усіх груп.

Вивчення FE_{Na} виявило, що її величини в здорових осіб, а також у солерезистентних і солечутливих хворих на ЕАГ були порівнянні в обох фазах дослідження ($P > 0,05$ для всіх відповідних зіставлень) (табл. 3). Окрім того, в цих групах обстежених перехід з *LS* до *HS* супроводжувався компенсаторним підвищенням FE_{Na} ($P < 0,001$ для всіх зіставлень), тобто збільшенням ниркового виведення натрію. В осіб з парадоксальною реакцією на тлі *LS* FE_{Na} була значно більшою, ніж в усіх інших осіб ($P < 0,05$ для всіх зіставлень). Навпаки, в умовах *HS* цей показник збільшувався на (0,45±0,20) % ($P < 0,05$), так що його значення вже не відрізнялося від відповідних значень FE_{Na} в інших групах ($P > 0,05$ для всіх зіставлень).

Величини FPR_{Na} у здорових і солерезистентних пацієнтів були порівнянні між собою як в *LS*,

так і в *HS* ($P > 0,05$ для обох зіставлень) (табл. 3). При цьому в обох групах *HS* зумовлювала вірогідне ($P < 0,001$) і однакове ($P > 0,05$) зниження FPR_{Na} . В *LS* значення FPR_{Na} у солечутливих хворих відповідало такому в попередніх групах обстежених ($P > 0,05$ для обох зіставлень). Проте при переході до *HS* величина FPR_{Na} у солечутливих хворих не змінювалася ($P > 0,05$). Як наслідок, у цих пацієнтів на тлі *HS* реєстрували вищі значення FPR_{Na} , ніж в осіб контрольної групи і солерезистентних хворих ($P < 0,001$ для обох зіставлень). У осіб з парадоксальною реакцією величина FPR_{Na} в умовах *LS* була меншою, ніж у здорових і солечутливих пацієнтів ($P < 0,05$ для обох зіставлень). З іншого боку, в осіб з парадоксальною реакцією *HS* не змінювала ($P > 0,05$) FPR_{Na} , середнє значення якої було в цю фазу таким, як і в контрольній групі та у солерезистентних хворих ($P > 0,05$ для обох зіставлень), і нижчим, ніж у солечутливих пацієнтів ($P < 0,001$).

Величина FDR_{Na} у різних фазах дослідження була однаковою у здорових осіб, солерезистентних і солечутливих хворих на ЕАГ ($P < 0,001$ для всіх відповідних зіставлень) (табл. 3). При переході з *LS* до *HS* в усіх цих групах відбувалося вірогідне зменшення показника FDR_{Na} : у здорових на $(6,6 \pm 2,4) \%$ ($P = 0,027$), у солерезистентних хворих на $(6,9 \pm 1,8) \%$ ($P = 0,019$), у солечутливих хворих на $(6,8 \pm 2,2) \%$ ($P = 0,009$). У той же час у пацієнтів з парадоксальною реакцією перехід до *HS* не супроводжувався динамікою FDR_{Na} , так що її значення в цю фазу не відрізнялося від такого в *LS* ($P > 0,05$) і було більшим, ніж у попередніх групах обстежених ($P < 0,001$ для всіх зіставлень).

Таким чином, у хворих на солерезистентну форму ЕАГ відсутні ниркові детермінанти сольової чутливості АТ – зменшення ШКФ або збільшення каналцевої реабсорбції іонів натрію. Саме тому пацієнти цієї групи здатні екскретувати адекватну кількість натрію і води. В результаті на тлі *HS* ці речовини не затримуються в організмі хворих і не спричинюють у них підвищення позаклітинного об'єму рідини. Оскільки в умовах рівноважного об'ємно-сольового балансу позаклітинний об'єм води визначає *EPV*, а останній при збереженому серцевому викиді визначає рівень системного АТ [13], у хворих на солерезистентну форму ЕАГ уживання високосольової дієти не індукує пресорної відповіді.

У солечутливих пацієнтів з ЕАГ в умовах *LS* механізми натрійурезу відповідають таким у здорових осіб і в солерезистентних хворих. Проте на тлі *HS* солечутливі пацієнти не здатні модулювати

проксимальну реабсорбцію іонів натрію, величина якої залишається такою ж, як і при низькосольовому раціоні. Інакше кажучи, в солечутливих хворих проксимальна реабсорбція іонів натрію не адаптується до нових умов уживання кухонної солі. Як наслідок, у цих пацієнтів виникає затримка натрію і води, що збільшує об'єм позаклітинної рідини, поглиблює гіперволемію і сприяє підвищенню АТ. Це збігається з даними А. Chiolero і співавторів [8], які досліджували хворих на ЕАГ, і з результатами G. Varba і співавторів, які вивчали осіб без АГ [6]. Причини порушення натрійуретичної функції нирок при солечутливій формі ЕАГ не з'ясовані. З огляду на це, привертає увагу зростання ШКФ у солечутливих хворих при переході до *HS*. Якщо це відображає гіперфільтрацію, яка, за даними деяких авторів [7, 26], властива солечутливим особам на тлі *HS*, то збільшення проксимальної реабсорбції у них можна пояснити гломерулярно-тубулярним дисбалансом [17]. Дійсно, гіперфільтрація супроводжується підвищенням фільтраційної фракції, а отже, і збільшенням онкотичного тиску в еферентних артеріолах клубочка та перитубулярних капілярах [17]. З іншого боку, гідростатичний тиск в останніх зменшується. В результаті градієнти онкотичного і гідростатичного тиску між перитубулярними капілярами і проксимальними каналцями сприяють пасивній реабсорбції іонів натрію і води [31]. Проте існують і альтернативні пояснення. Наприклад, відомо, що вживання солечутливими хворими на ЕАГ високосольової дієти асоціюється з недостатньою супресією ренін-ангіотензинової (РАС) і симпатoadреналової систем (САС) [16, 28]. Водночас ці нейрогуморальні чинники є досить потужними стимуляторами каналцевої реабсорбції іонів натрію, зокрема в проксимальних відділах нефрону [17], і тому їхня гіперактивація, навіть відносна, спричинює сольову чутливість АТ [29].

В осіб з парадоксальною реакцією розлади натрійурезу, навпаки, реєструються на тлі *LS*. При вживанні низькосольової дієти як проксимальна, так і дистальна реабсорбція іонів натрію парадоксальним чином падає, що зумовлює надмірний, тобто неадекватний сольовому режиму, натрійурез. У результаті баланс рідини стає негативним, об'єм позаклітинного компартмента зменшується і формується гіповолемія. Очевидно, що пресорна відповідь за цих умов є дезадаптивною реакцією, яка підтримує негативний баланс натрію і води. Можливо, редукція ШКФ, яку реєстрували в цих хворих на тлі *LS*,

деякою мірою амортизує несприятливі наслідки підвищення АТ. Причини пресорної реакції в період *LS* не з'ясовані. Найбільш вірогідно, що основну роль тут відіграє гіперактивація *PAC* і *SAC* у відповідь на гіповолемію [12]. У той же час канальцева дисфункція, яка спричинює інвертовану натрієву реабсорбцію на тлі *LS*, зумовлює і недостатню чутливість механізмів трансбулярного транспорту натрію до стимулюючої дії *PAC* і *SAC*. *HS* коригує натрійуретичну функцію нирок хворих з парадоксальною реакцією, хоча рівень клубочкової фільтрації в них залишається меншим, ніж в інших обстежених.

Висновки

1. У солерезистентних хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію натрійуретична функція нирок збережена на тлі як низько-, так і високосольового раціону. Тому при вживанні будь-якої кількості натрію хлориду цим хворим властиві постійний об'єм позаклітинної рідини, стан еуволемії та відсутність коливань артеріального тиску.

2. У солечутливих хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію натрійуретична функція нирок збережена в умовах низькосольового раціону, але погіршується при вживанні великої кількості натрію хлориду. При цьому високосольовий раціон індукує збільшення клубочкової фільтрації та посилення реабсорбції іонів натрію в проксимальних канальцях, що призводить до затримки позаклітинної рідини, поглиблення гіперволемії і значного підвищення артеріального тиску.

3. У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з парадоксальною реакцією артеріального тиску низькосольовий раціон спричинює збільшення натрійурезу внаслідок недостатньої реабсорбції іонів натрію у проксимальних і дистальних канальцях нефрону. В результаті, незважаючи на різке зниження клубочкової фільтрації, знижується об'єм позаклітинної рідини, формується гіповолемія та зростає артеріальний тиск. Перехід до високосольового раціону коригує в цих пацієнтів натрійуретичну функцію нирок, відновлює об'єм позаклітинної і внутрішньосудинної рідини, зменшує артеріальний тиск.

Наступним кроком повинно стати дослідження залежності натрійуретичної функції нирок від ренальної гемодинаміки і нейрогуморально-го профілю у хворих на різні солерактивні форми есенціальної артеріальної гіпертензії.

Література

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология. – Т. 1. – К.: Здоровья, 1997. – 704 с.
2. Бобришев К.А. Характеристика сольовой реактивности артериального тиску при есенційній гіпертензії // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 11-15.
3. Горбась І.М., Казмірук В.І. Епідеміологічні аспекти артеріальної гіпертензії серед сільського населення Черкаської області // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 2. – С. 6-10.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38-75.
5. Чиж А.С., Пилотович В.С., Колб В.Г. Нефрология и урология. – Минск: Книжный дом, 2004. – 464 с.
6. Barba G., Cappuccio F. P., Russo L. et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 1160-1164.
7. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 195-199.
8. Chioloro A., Maillard M., Nussberger J. et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of the blood pressure response to salt // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 631-637.
9. Chioloro A., Würzner G., Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 452-458.
10. Franco M., Sanchez-Lozada L.G., Bautista R. et al. Pathophysiology of salt-sensitive hypertension: a new scope of an old problem // Blood Purif. – 2008. – Vol. 26. – P. 45-48.
11. Geddes C.C., Woo Y.M., Brady S. Glomerular filtration rate – what is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 4-6.
12. Graudal N.A., Galløe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. A meta-analysis // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1383-1391.
13. Guyton A.C. Blood pressure control – special role of the kidneys and body fluids // Science. – 1991. – Vol. 252. – P. 1813-1816.
14. Katori M., Majima M. Are all individuals equally sensitive in the blood pressure to high salt intake? // Acta Physiol. Hung. – 2008. – Vol. 95. – P. 247-265.
15. Kimura G., Brenner B.M. The renal basis for salt sensitivity in hypertension // Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management / Ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner. – N.Y.: Raven Press, 1995. – Vol. 1. – P. 1569-1588.
16. Kotanko P., Skrabal F., Gruber G. et al. Adrenergic receptors and sodium reabsorption in normotensive subjects as related to salt sensitivity // Clin. Exp. Hypertension. – 1987. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 307-318.
17. Loutzenhiser R., Griffin K., Williamson G., Bidani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms // Amer. J. Physiology (Regul. Integr. Comp. Physiol.). – 2006. – Vol. 290. – P. 1153-1167.
18. Morimoto A., Uzu T., Fuji T. et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1734-1737.
19. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area // New Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 1098.
20. Nguyen M.T., Maynard S.E., Kimmel P.L. Misapplications of commonly used kidney equations: renal physiology in practice // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 528-534.
21. Overlack A., Ruppert M., Kolloch R. et al. Age is a major determinant of the divergent blood pressure responses to vary-

- ing salt intake in essential hypertension // Amer. J. Hypertension. – 1995. – Vol. 8. – P. 829-836.
22. Park C.W., Shin Y.S., Ahn S.J. et al. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 1799-1806.
23. Polónia J., Maldonado J., Ramos R. et al. Estimation of salt intake by urinary sodium excretion in a Portuguese adult population and its relationship to arterial stiffness // Rev. Port. Cardiol. – 2006. – Vol. 25. – P. 801-817.
24. Roos J.C., Koomans H.A., Dorhout Mess E.J., Delawi I.M.K. Renal sodium handling in normal humans subjected to low, normal, and extremely high sodium supplies // Amer. J. Physiology (Renal Fluid Electrolyte Physiol.). – 1985. – Vol. 258 (27). – P. 941-947.
25. Saito F., Kimura G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 914-918.
26. Schmidlin O., Forman A., Tanaka M. et al. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African Americans. Antipressor and hemodynamic effects of potassium bicarbonate // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 633-639.
27. Schwartz G.J., Furth S. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease // Pediatr. Nephrol. – 2007. – Vol. 22. – P. 1839-1848.
28. Siani A., Russo P., Cappuccio F.P. et al. Combination of renin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 598-602.
29. Van Vliet B. N., Montani J.-P. The time course of salt-induced hypertension, and why it matters // Int. J. Obes. – 2008. – Vol. 32. – P. 35-47.
30. 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 (Pt 2). – P. 429-432.
31. Willassen Y., Ofstad J. Renal sodium excretion and the peritubular capillary physical factors in essential hypertension // Hypertension. – 1980. – Vol. 2. – P. 771-779.
32. Wilmer W.A., Rovin B.H., Hebert C.J. et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary // J. Amer. Soc. Nephrology. – 2003. – Vol. 14. – P. 3217-3232.

Надійшла 21.08.2009 р.

Renal natriuresis in different types of blood pressure salt-reactivity in essential arterial hypertension

K.A. Bobrishev, V.V. Kolomiets, E.I. Morgun, O.E. Suprun, M.I. Zinkovich

We investigated 56 patients with stage II essential arterial hypertension (EAH) and 18 healthy volunteers. To determine the blood pressure (BP) salt-reactivity types we used dietary protocol. We studied renal natriuresis with clearance tests. Salt-resistant EAH was characterized by preserved renal natriuresis, therefore high-salt diet did not cause extracellular fluid retention and hypertensive reaction. Salt-sensitive EAH was characterized by impaired renal natriuresis under high-salt diet that caused increased glomerular filtration and sodium reabsorbing in the proximal tubules. As a result, extracellular fluid retention, hypervolemia and hypertensive reaction appeared in this group. EAH with paradoxical BP reactivity was characterized by increased renal natriuresis in the low-salt diet because of decreased sodium reabsorbing in the proximal and distal tubules. In spite of the glomerular filtration reduction, extracellular fluid volume was decreased and hypovolemia with hypertensive reaction appeared. The high-salt diet restored natriuresis, extracellular fluid volume and BP level in patients of this group.