

Предиктори прогресування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Л.А. Міщенко

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертрофія лівого шлуночка, артеріальний тиск, системне запалення, метаболічні чинники серцево-судинного ризику

Гіпертензивне ураження серця суттєво погіршує прогноз хворого, оскільки гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) – це потужний незалежний предиктор розвитку серцево-судинних ускладнень. Найвпливовіший чинник розвитку і прогресування ГЛШ – підвищений артеріальний тиск (АТ). Проте навіть ефективний контроль АТ не завжди запобігає розвитку і прогресуванню ГЛШ і не є запорукою її регресу [9]. Неприятливий вплив на стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ) чинять інші класичні (чоловіча стать, ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів), а також деякі нові фактори серцево-судинного ризику. Результати переважно перехресних досліджень свідчать про зв'язок між зростанням маси міокарда ЛШ, з одного боку, та активацією системного запалення [1, 2, 17, 18], дисбалансом метаболічних чинників [2, 11] і мікроальбумінурією (МАУ), з другого [2, 16, 19]. Ці дані стали підґрунтям для проведення проспективного спостереження пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Мета роботи – вивчити 5-річну динаміку структурних показників лівого шлуночка порівняно з динамікою показників системного запалення, вуглеводного, пуринового, ліпідного метаболізму та екскреції альбуміну з сечею і визначити предиктори прогресування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 84 пацієнтів з ГХ (чоловіків – 47,9 %, середній вік на початку дослідження – $(57,1 \pm 1,2)$ року), первинне обстеження яких провели протягом 2006 р., повторне – протягом 2011 р. Спостереження трива-

ло в середньому $(4,5 \pm 0,1)$ року, більшість хворих (77,9 %) під час цього періоду регулярно приймали антигіпертензивні препарати під наглядом дільничних лікарів. Лікування було ефективним у 12 пацієнтів (при повторному обстеженні рівень офісного АТ < 140/90 мм рт. ст.). Через 5 років спостереження у 5 пацієнтів діагностовано ішемічну хворобу серця (один переніс інфаркт міокарда), у 3 – цукровий діабет 2-го типу, у 4 відзначено пароксизми фібриляції передсердь, один переніс транзиторну ішемічну атаку.

Аналіз 5-річної динаміки структурно-функціональних показників ЛШ проведено у 80 хворих на ГХ II–III стадії (III стадія зумовлена хронічною хворобою нирок гіпертензивного генезу – 4 пацієнти), з підвищенням АТ 1–3-го ступеня. Результати обстеження хворих на цукровий діабет та пацієнта, що переніс інфаркт міокарда, при аналізі не враховували.

Критеріями вилучення з дослідження були вторинна артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, некомпенсовані захворювання печінки, запальні захворювання нирок, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, складні порушення ритму серця, виражена патологія клапанів серця, гострі запальні захворювання або загострення хронічних запальних хвороб (менш ніж за 4 тиж до первинного обстеження) та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження. На момент залучення в дослідження 25 пацієнтів ніколи не приймали антигіпертензивних препаратів, всі інші лікувалися неефективно. Хворі припиняли вживати нестероїдні протизапальні засоби, у разі їх періодичного застосування, за 2 тиж до первинного і повторного обстеження. Протягом спостереження пацієнти не отримували ліпідознижувальних препаратів.

Для оцінки характеристик циркадного ритму АТ проводили добове амбулаторне монітування АТ за допомогою монітора АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом: вимірювання АТ кожні 15 хв у період денної активності (з 7:00 до 22:00) і кожні 30 хв під час нічного сну (з 22:00 до 7:00).

Структурні показники ЛШ досліджували за допомогою ехокардіографії в режимах М- і секторального сканування на приладах Sonoline SL-1 (Siemens, Німеччина) та Sonoline-Omnia (Siemens, Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Масу міокарда (ММ) ЛШ розраховували за формулою Penn-Convention:

$$ММ ЛШ = 1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМШПд)^3 - КДР^3] - 13,6 (г),$$

де КДР – кінцеводіастолічний розмір; ТЗСд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) визначали як відношення маси міокарда до площі поверхні тіла. Збільшеним вважали ІММ ЛШ, що перевищував 125 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок [3].

За допомогою імунотурбідиметричного методу встановлювали вміст С-реактивного білка (СРБ) у крові та вміст альбуміну в добовому зразку сечі. Концентрацію в плазмі крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти реєстрували з використанням відповідних тест-систем. Досліджуючи ліпідний профіль, визначали вміст у крові загального холестерину (ХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Рівні загального ХС, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним методом, фракції ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою W. Friedwald. Всі біохімічні тести проводили на біохімічному автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія).

Вміст базального імунореактивного інсуліну досліджували за допомогою радіоімунного методу з використанням стандартних ІРМА-наборів (Immunotech, Чехія). Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА, який розраховували за формулою:

$$НОМА = \frac{[інсулін (мкОд/мл) \times глюкоза (ммоль/л)]}{22,5}.$$

Функціональний стан нирок оцінювали за кліренсом креатиніну, розрахованим за формулою Кокрофта – Голта:

$$Кліренс \text{ креатиніну} = \frac{0,81 \times \text{креатинін крові (мкмоль/мл)}}{(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)}} \times 0,85 \text{ (для жінок), мл/хв.}$$

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Всі змінні, що підлягали аналізу, підпорядковувалися нормальному розподіленню. При порівняльному аналізі використовували t-критерій Стьюдента. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між незалежними змінними застосовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном. З метою встановлення чинників, що найтісніше самостійно пов'язані з залежною змінною номінального характеру, використовували багатофакторний покроковий регресійний аналіз, для категоріальних змінних – бінарну логістичну регресію. Всі значення наведено у вигляді $M \pm m$, де М – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. Різницю між сукупностями порівнюваних даних вважали достовірною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При первинному обстеженні ГЛШ визначали у 67,7 % хворих, при повторному – у 73,8 %. Динаміку чинників серцево-судинного ризику аналізували залежно від динаміки ІММ ЛШ: 1-шу групу становили 20 хворих на ГХ, у яких відбувся регрес ГЛШ (зменшення ІММ ЛШ > 10 % від початкового значення), 2-гу – 22 пацієнти, у яких ІММ ЛШ не змінився протягом спостереження, і до 3-ї увійшло 38 осіб, що характеризувалися збільшенням ІММ ЛШ (> 10 % від початкового значення).

При первинному обстеженні всі хворі на ГХ 1-ї групи мали ГЛШ (концентричного типу – 14 пацієнтів, ексцентричного – 6), ІММ ЛШ у цій групі був достовірно вищим, ніж у групах порівняння, і становив $(155,5 \pm 3,7)$ г/м². Достовірно більшими у хворих 1-ї групи були також показники ТЗС ЛШ, ТМШП і КДР ЛШ при зіставленні з даними 2-ї і 3-ї груп. Через 5 років у цих осіб спостерігали регрес ГЛШ зі зменшенням ІММ ЛШ на 14,5 %, що відбувся переважно за рахунок змен-

Таблиця 1

Динаміка структурно-функціональних показників ЛШ у хворих на ГХ залежно від динаміки ІММ ЛШ протягом 5 років спостереження

Показник	Величина показника (M±m) у пацієнтів					
	1-ї групи (n=20)		2-ї групи (n=22)		3-ї групи (n=38)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження
Вік, роки	61,8±1,8	66,0±1,9***	54,5±2,1°	58,8±2,1***	58,2±1,8°	62,3±1,9***
ОТ, см	95,2±1,8	96,8±2,2	88,4±2,3	88,7±1,7	97,4±1,8	99,7±2,3
ФВ ЛШ, %	60,4±1,6	62,1±0,9	64,1±1,8	62,8±1,9	63,4±1,1	62,5±0,8
ЛП, см	4,06±0,08	3,97±0,06	3,64±0,07	3,73±0,09	3,74±0,08	3,97±0,08**
КДР ЛШ, см	5,27±0,14	5,01±0,09	4,77±0,08°	4,81±0,09	5,06±0,05°	5,28±0,08**
КСР ЛШ, см	3,56±0,21	3,31±0,08	3,08±0,07	3,15±0,08	3,32±0,05	3,49±0,06**
ІҚДО, мл/м ²	71,1±5,1	62,9±2,6	58,8±2,3	60,1±2,2	64,9±1,4	72,2±2,3**
ТМШП, см	1,21±0,04	1,16±0,02	1,09±0,03°	1,05±0,02	1,06±0,02°	1,14±0,02***
ТЗС ЛШ, см	1,19±0,03	1,11±0,02**	1,04±0,03°	1,09±0,03**	1,03±0,02°	1,09±0,01**
ВТС	0,46±0,02	0,45±0,01	0,43±0,01	0,45±0,01	0,41±0,01	0,42±0,01
ІММ ЛШ, г/м ²	155,5±3,7	132,9±4,2**	118,5±4,4°	121,5±4,2	123,7±3,5°	148,4±5,1***
ЧСС за 1 хв	73,2±2,8	71,8±2,6	67,9±2,1	69,0±2,4	68,9±1,8	71,4±2,3

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: при первинному обстеженні: * – $P<0,05$, ** – $P<0,02$, *** – $P<0,001$; порівняно з такими при первинному обстеженні у пацієнтів 1-ї групи: ° – $P<0,05$, °° – $P<0,02$, °°° – $P<0,001$. ОТ – обхват талії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя; КСР – кінцевосистолічний об'єм; ІҚДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; ВТС – відносна товщина стінки; ЧСС – частота скорочень серця.

шення ТЗС ЛШ (табл. 1), у 2 пацієнтів чоловічої статі спостерігали нормалізацію ІММ ЛШ.

Пацієнти цієї групи при первинному обстеженні характеризувалися найвищим рівнем офісного та середньоденного систолічного (САТ) і пульсового (ПАТ) АТ порівняно з хворими інших груп. Всі вони лікувалися регулярно, 8 з них – ефективно контролювали АТ. ІММ ЛШ у пацієнтів 1-ї групи зменшувався на тлі вираженої позитивної динаміки АТ: рівень офісного САТ знизився на 11,8 % ($P=0,002$), діастолічного АТ (ДАТ) – на 6,9 % ($P=0,008$) та ПАТ – на 18,6 % ($P<0,001$). Зменшення середньодобового АТ відбулося за рахунок зниження як середньоденного, так і середньонічного САТ і ДАТ, що супроводжувалося зменшенням варіабельності ДАТ удень та САТ уночі (табл. 2).

У хворих з регресом ГЛШ зниження кліренсу креатиніну становило $(1,5\pm0,2)$ мл · хв⁻¹ · 1,73 м⁻² на рік, що практично відповідає віковим темпам зниження функції нирок $(1-1,5)$ мл · хв⁻¹ · 1,73 м⁻² на рік). Показники, що характеризують вуглеводний, ліпідний і пуриновий обмін, а також рівні СРБ і екскреції альбуміну з сечею, у пацієнтів 1-ї групи не зазнали достовірних змін протягом дослідження (табл. 3).

При первинному обстеженні хворих 2-ї групи у 12 пацієнтів діагностовано ГЛШ (у 8 – концентричного типу), у інших 10 – ІММ ЛШ перебував у

межах норми (у 5 осіб відзначали концентричне ремоделювання ЛШ). У цій групі ІММ ЛШ протягом спостереження залишався незмінним: $(118,4\pm3,9)$ г/м² на початку та $(121,1\pm4,2)$ г/м² наприкінці спостереження ($P>0,05$). При повторному обстеженні кількість хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ збільшилася до 8 осіб (поміж 11 з нормальним ІММ ЛШ) та з концентричною ГЛШ до 9 осіб (поміж 11 з ГЛШ).

Регулярно лікувалися 17 хворих цієї групи, 4 з них – ефективно контролювали АТ протягом спостереження. При повторному обстеженні в середньому по групі зниження офісного САТ становило 7,0 % ($P<0,001$), ДАТ –3,8 % ($P<0,002$), ПАТ – 11,6 % ($P<0,001$) (рисунк). Середньодобові показники САТ і ДАТ достовірно зменшилися за рахунок зниження АТ у денний період (див. табл. 2).

Зниження кліренсу креатиніну в осіб 2-ї групи становило $(1,7\pm0,2)$ мл · хв⁻¹ · 1,73 м⁻² на рік, що незначно перевищує вікову норму і достовірно не відрізняється від показника у хворих з регресом ГЛШ. Як і у пацієнтів 1-ї групи, спостерігали тенденцію до зниження рівня інсулінемії і зменшення індексу НОМА, а також не зареєстрували змін показників ліпідного і пуринового обміну, СРБ і МАУ (див. табл. 3).

У 3-ї групі на початку дослідження у 15 хворих ІММ ЛШ був у межах нормальних значень

Таблиця 2

Динаміка показників АТ у хворих на ГХ залежно від динаміки ІММ ЛШ протягом 5 років спостереження

Показник	Величина показника (M±m) у пацієнтів					
	1-ї групи (n=20)		2-ї групи (n=22)		3-ї групи (n=38)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження
САТ, мм рт. ст.	169,3±3,2	149,3±3,0***	164,6±3,4°	153,1±3,1**	159,2±1,7°	160,0±2,1
ДАТ, мм рт. ст.	98,5±1,6	91,7±1,4***	98,1±1,9	94,4±2,0**	98,3±1,6	95,7±1,9
ПАТ, мм рт. ст.	73,8±2,9	57,6±2,5**	66,5±2,2°	58,8±1,9**	61,0±1,6°	64,2±2,1*
САТдоба, мм рт. ст.	154,1±2,3	138,9±2,1*	149,2±2,0°	141,9±2,9**	148,2±1,9°	150,8±2,2
ДАТдоба, мм рт. ст.	89,3±2,1	84,2±1,9**	87,4±1,9	84,4±2,1**	88,9±1,3	87,6±1,5
ПАТдоба, мм рт. ст.	64,6±2,3	56,7±2,7**	62,0±2,4°	58,1±2,3*	59,4±1,2°	63,2±1,4*
САТдень, мм рт. ст.	159,4±2,2	141,2±2,1*	153,9±2,6°	145,5±3,2**	150,9±1,8°	152,9±2,3
ДАТдень, мм рт. ст.	93,9±1,7	86,2±1,9**	91,1±2,5°	85,5±2,2*	92,0±1,3°	90,7±1,7
ПАТдень, мм рт. ст.	65,3±1,9	55,4±2,7**	61,8±3,1°	58,2±2,9*	58,4±1,1°	62,5±1,0**
САТніч, мм рт. ст.	138,7±4,2	128,4±2,4**	133,4±2,5°	129,7±3,2	136,7±2,0°	137,1±1,8
ДАТніч, мм рт. ст.	84,3±2,1	77,7±1,9***	83,2±2,2	80,4±2,3	84,2±1,6	82,1±1,9
ПАТніч, мм рт. ст.	54,4±4,1	50,7±2,4*	50,3±2,3	49,7±2,8	52,5±2,1	55,1±1,4*
ВСАТдень, мм рт. ст.	16,3±0,5	15,4±0,8	15,3±1,2°	16,7±1,4	16,5±0,5°	17,3±0,5*
ВДАТдень, мм рт. ст.	13,2±0,5	10,9±0,6*	10,9±0,5°	11,2±1,1	12,4±0,8°	13,0±0,4
ВСАТніч, мм рт. ст.	14,6±1,0	12,8±0,9*	13,2±1,3°	13,6±1,4	14,4±0,8°	14,3±0,6
ВДАТніч, мм рт. ст.	10,9±0,9	11,2±1,0	9,3±0,4	10,7±0,7	10,3±0,5	12,6±0,5***
ДІ САТ, %	12,2±2,5	9,4±2,4	12,8±1,5	10,9±1,7	9,4±0,9	10,3±0,7*
ДІ ДАТ, %	10,2±1,7	9,9±1,0	8,7±1,2°	9,3±1,3	8,5±0,8°	9,1±0,9*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: при первинному обстеженні: * – P<0,05, ** – P<0,02, *** – P<0,001; порівняно з такими при первинному обстеженні у пацієнтів 1-ї групи: ° – P<0,05. В – варіабельність, ДІ – добовий індекс.

Таблиця 3

Динаміка показників вуглеводного, пуринового та ліпідного метаболізму у хворих на ГХ залежно від динаміки ІММ ЛШ протягом 5 років спостереження

Показник	Величина показника (M±m) у пацієнтів					
	1-ї групи (n=20)		2-ї групи (n=22)		3-ї групи (n=38)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1	5,3±0,1	5,1±0,1	5,3±0,1	5,5±0,2°	5,7±0,1
Інсулін, мкОд/мл	12,9±1,1	11,6±1,3	11,9±1,0	10,2±0,8	11,6±0,6	14,2±0,8***
Індекс НОМА	3,0±0,3	2,79±0,40	2,80±0,30	2,40±0,20	2,90±0,20	3,59±0,20**
СРБ, мг/л	3,8±0,3	3,6±0,3	3,6±0,2	3,7±0,3	4,9±0,3°	4,4±0,2*
СК, мкмоль/л	355,9±14,0	352,4±14,8	299,7±14,9#	309,4±16,9	327,3±14,3°	352,3±9,6**
ЕАС, мг/добу	30,2±3,8	26,1±1,8	25,4±1,7	26,0±1,7	47,3±4,4°	38,9±2,7*
Креатинін, мкмоль/л	92,8±2,9	96,1±2,7***	81,9±1,7	84,4±1,7**	85,7±1,9°	93,5±2,3***
Кліренс креатиніну, мл/хв	84,7±5,5	77,7±4,9	87,2±3,6	79,4±3,3	90,2±3,6°	79,3±3,4***
Загальний ХС, ммоль/л	6,4±0,2	6,3±0,2	6,5±0,2	6,5±0,2	6,0±0,2	6,4±0,2**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,6±0,2	4,5±0,2	4,6±0,2	4,7±0,2	4,1±0,2	4,6±0,2**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55±0,05	0,49±0,03	0,44±0,05	0,51±0,02	0,52±0,05	0,39±0,03*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,03	1,37±0,05	1,43±0,03#	1,40±0,03	1,37±0,03	1,40±0,03
Тригліцериди, ммоль/л	1,58±0,10	1,76±0,10	1,34±0,10#	1,21±0,10	1,78±0,20	1,59±0,10*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: при первинному обстеженні: * – P<0,05, ** – P<0,02, *** – P<0,001; порівняно з такими при первинному обстеженні у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп: ° – P<0,05, °° – P<0,02. # – порівняно з такими при первинному обстеженні у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. ЕАС – екскреція альбуміну з сечею, СК – сечова кислота.

(у 5 – концентричне ремоделювання ЛШ), відповідно у 23 пацієнтів діагностовано ГЛШ (концентричного типу – в 11 пацієнтів, ексцентричного – у 12). Наприкінці спостереження кількість осіб з нормальним значенням ІММ ЛШ зменшилася до 5 (у всіх концентричне ремоделювання ЛШ), відповідно кількість пацієнтів з ГЛШ збільшилася до 33 осіб (з концентричним типом – 15 хворих, з ексцентричним – 18). Збільшення ІММ ЛШ у хворих 3-ї групи відбулося як за рахунок потовщення стінок ЛШ: приріст ТЗС ЛШ становив 5,8 % ($P=0,01$), ТМШП – 7,5 % ($P=0,001$), так і за рахунок збільшення розмірів ЛШ: збільшення індексу кінцеводіастолічного об'єму становило 11,2 % ($P=0,02$) (див. табл. 1). Прогресування ГЛШ відбувалося паралельно зі збільшенням розміру порожнини лівого передсердя з $(3,74 \pm 0,08)$ до $(3,97 \pm 0,06)$ см ($P=0,007$).

У хворих цієї групи динаміка АТ протягом періоду спостереження була негативною. Реєстрували достовірно зростання офісного та амбулаторного (середньодобового і середньоденного) ПАТ, рівні САТ і ДАТ достовірно не змінилися. Також достовірно збільшилася варіабельність САТ у денний період та ДАТ у нічні години (див. табл. 2).

У осіб 3-ї групи, крім прогресування ураження серця, спостерігали також погіршення функціонального стану нирок – зниження кліренсу креатиніну становило $(2,4 \pm 0,2)$ мл · хв⁻¹ · 1,73 м⁻² на рік.

При первинному обстеженні пацієнтів з приростом ІММ ЛШ достовірно вищими, ніж у 1-й та

2-й групах, були вміст СРБ у крові (відповідно на 22,4 і 26,5 %) та екскреція альбуміну з сечею (відповідно на 36,2 і 46,3 %), рівень якої свідчить про наявність МАУ у більшості цих хворих. Протягом спостереження достовірно знизилися рівні СРБ і МАУ, проте ці показники залишалися значно вищими у хворих з приростом ІММ ЛШ, ніж у пацієнтів груп порівняння. Вихідні показники ліпідного і вуглеводного обміну достовірно не відрізнялися між групами, вміст сечової кислоти в крові був вищим у хворих 1-ї та 3-ї груп, порівняно з пацієнтами 2-ї групи (див. табл. 3).

Приріст ІММ ЛШ асоціювався з достовірним збільшенням вмісту в крові загального ХС на 6,3 % ($P=0,03$) за рахунок зростання ХС ЛПНЩ на 10,9 % ($P=0,007$), збільшенням урикемії на 7,1 % ($P=0,02$), інсулінемії на 18,3 % ($P=0,008$) і суттєвим збільшенням індексу НОМА (з $2,90 \pm 0,20$ до $3,59 \pm 0,20$; $P=0,01$), що засвідчувало наявність інсулінорезистентності у цих пацієнтів при повторному обстеженні (див. табл. 3).

Результати кореляційного аналізу підтверджують тісний зв'язок між динамікою ІММ ЛШ та АТ. Зміни ІММ ЛШ прямо асоційовані з динамікою офісного САТ ($r=0,72$; $P<0,001$), ДАТ ($r=0,37$; $P=0,001$) і ПАТ ($r=0,68$; $P<0,001$), САТ за добу ($r=0,52$; $P=0,004$) і денний період ($r=0,63$; $P<0,001$), ДАТ за добу ($r=0,45$; $P=0,002$) і денний період ($r=0,53$; $P<0,001$) та ПАТ за добу ($r=0,50$; $P=0,004$) і денний період ($r=0,56$; $P<0,001$). Слід зазначити, що зв'язок динаміки ІММ ЛШ з динамікою рівня креатиніну ($r=0,46$; $P=0,001$),

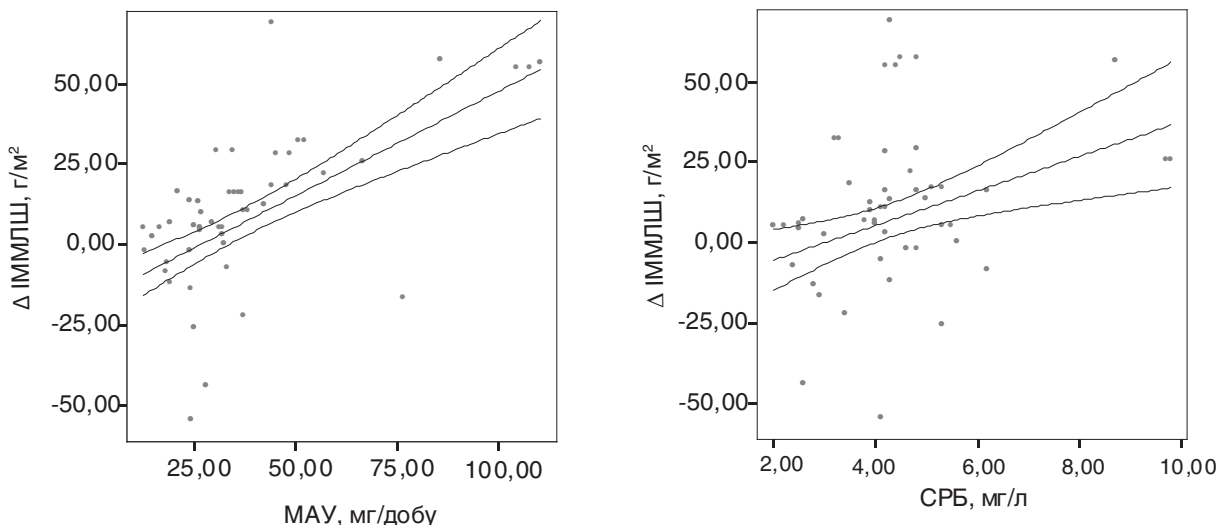


Рисунок. Зв'язок динаміки ІММ ЛШ з вихідними показниками МАУ і СРБ.

Таблиця 4
Предиктори динаміки ІММЛШ за результатами покрокового регресійного аналізу даних 5-річного спостереження

Залежний чинник	Незалежний чинник	Стандартизований коефіцієнт регресії β	t	P
Δ ІММ ЛШ	МАУ (вихідний)	0,631	7,9	<0,001
	ІММ ЛШ (вихідний)	-0,494	-6,6	<0,001
	СРБ (вихідний)	0,162	2,0	0,04

інсуліну ($r=0,29$; $P=0,02$), індексу НОМА ($r=0,31$; $P=0,002$), загального ХС ($r=0,27$; $P=0,03$) і МАУ ($r=0,26$; $P=0,04$) залежав від змін АТ протягом спостереження.

Першим етапом вивчення чинників, що мають прогностичну цінність для динаміки ІММ ЛШ, був парний кореляційний аналіз між вихідними показниками факторів серцево-судинного ризику та динамікою ІММ ЛШ. Динаміка ІММ ЛШ у обстежених хворих на ГХ мала зворотний зв'язок з вихідним значенням ІММ ЛШ ($r=-0,35$; $P=0,002$) і прямий – з вихідним рівнем СРБ ($r=0,33$; $P=0,003$) і МАУ ($r=0,60$; $P<0,001$) (див. рисунок).

На підставі виявлених асоціацій між динамікою ІММ ЛШ та вихідними показниками ІММ ЛШ, СРБ і МАУ було створено регресійну модель для визначення самостійних предикторів динаміки ІММ ЛШ. За результатами покрокового регресійного аналізу, незалежними чинниками приросту ІММ ЛШ у пацієнтів з ГХ є вихідне значення ІММ ЛШ, рівень екскреції альбуміну з сечею та вміст СРБ у крові (табл. 4).

У представлений моделі $r^2=0,60$; це означає, що фактори, ідентифіковані як незалежні предиктори, на 60 % зумовлюють зміну ІММ ЛШ протягом 5-річного періоду в обстежених хворих на ГХ.

За даними бінарної логістичної регресії, відносний ризик збільшення ІММ ЛШ за наявності МАУ при первинному обстеженні зростає в 2,9 разу (відношення шансів 2,89; 95 % довірчий інтервал 1,42–5,64; $P=0,003$); а вихідне значення СРБ, що перевищує 4,2 ммоль/л, підвищує відносний ризик розвитку та прогресування ГЛШ удвічі (відношення шансів 2,00; 95 % довірчий інтервал 1,05–3,82; $P=0,04$).

За результатами аналізу даних 5-річного спостереження, приріст ІММ ЛШ у хворих на ГХ відбувається на тлі зростання рівня АТ, погіршення функціонального стану нирок і показників пуринового та ліпідного обміну, а також розвитку

інсулінорезистентності, тоді як регрес ГЛШ – на тлі зниження АТ і стабільності показників системного запалення, інсулінорезистентності, урикемії та МАУ. Незалежними чинниками приросту ІММ ЛШ є вихідне значення ІММ ЛШ, збільшення екскреції альбуміну з сечею і підвищення вмісту СРБ у крові при первинному обстеженні. Обернений характер зв'язку між вихідним значенням ІММ ЛШ і його приростом протягом спостереження свідчить про можливість регресу ІММ ЛШ у пацієнтів з високими вихідними його показниками та про схильність, за певних умов, до збільшення ІММ ЛШ у пацієнтів з його невеликим вихідним значенням.

МАУ, яку розглядають як сурогатний маркер ендотеліальної дисфункції, – це потужний незалежний чинник серцево-судинних катастроф, що було продемонстровано в дослідженні LIFE у хворих на ГХ за наявності ГЛШ. Низкою досліджень доведено, що зменшення екскреції альбуміну з сечею приводить не тільки до регресу ГЛШ, а й до зниження ризику виникнення інфаркту міокарда, мозкового інсульту і серцевої смерті [10, 13].

Потужний самостійний зв'язок між МАУ та ГЛШ виявлено у численних перехресних дослідженнях [16, 18], однак лише в поодиноких роботах вивчали роль МАУ у розвитку і прогресуванні ГЛШ. У дослідженні F. Assadi (2007), який протягом року спостерігав дітей і підлітків з ГХ, за результатами багатофакторного регресійного аналізу МАУ визнано незалежними предиктором ГЛШ у цієї категорії пацієнтів з ГХ [4]. Можливі патогенетичні механізми зв'язку між МАУ і ГЛШ розглядають з точки зору дисфункції ендотелію. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать на користь того, що підвищення екскреції альбуміну з сечею відображає не тільки пошкодження гломерулярного апарату нирок, а й вказує на дисфункцію ендотелію всього судинного русла, зокрема вінцевих судин, а також міокардіоцитів. Дані експериментальних досліджень свідчать про наявність ендотеліальної NO-синтази не тільки в ендотеліюцитах, а й у кардіоміюцитах за умов здорового міокарда [5]. Результати досліджень *in vivo*, довели, що оксид азоту є потужним чинником запобігання розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів, водночас його дефіцит на тлі зниження активності ендотеліальної NO-синтази сприяє розвитку гіпертрофії міокарда в експериментальних тварин [6]. Оксид азоту через активацію

гуанілатциклази підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату, який у внутрішньоклітинному просторі шляхом пригнічення активності протеїнкінази G стає на заваді прогіпертрофічній дії мітогенактивованої протеїнкінази (сигнальний фермент, що відповідає за експресію генів, асоційованих з розвитком гіпертрофії) [12]. Саме цей ланцюг може бути одним із захисних бар'єрів для кардіоміоцитів на протидію прогіпертрофічним ефектам ангіотензину II, ендотеліну-1, інсуліну та інших чинників [7].

Зв'язок між дисфункцією ендотелію та системним запаленням простежується як в експериментальних, так і в клінічних роботах, які демонструють пряму асоціацію між показниками ендотеліозалежної вазодилатації і МАУ, з одного боку, та маркерами (СРБ, фібриноген) і медіаторами (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α та інші) запалення низької градації, з другого [8, 18]. За даними нашого спостереження, вміст СРБ в крові є предиктором розвитку і прогресування ГЛШ, хоча й менш значущим, ніж МАУ. Результати перехресних досліджень свідчать про незалежну асоціацію між СРБ і ІММ ЛШ [1, 18], проте праця, присвячених прогностичній ролі СРБ у динаміці ГЛШ у літературі не знайдено.

У поодиноких динамічних дослідженнях вивчали роль сечової кислоти у розвитку та прогресуванні ГЛШ. У проспективному дослідженні Y. Iwashima та співавторів, що охопило 619 хворих на ГХ і тривало в середньому 34 міс, сечова кислота була незалежною детермінантою величини ІММ ЛШ, а комбінація гіперурикемії з ГЛШ – незалежним предиктором серцево-судинних захворювань [14]. За даними 5-річного спостереження P. Fesler та співавторів, чинниками приросту ІММ ЛШ у пацієнтів з ГХ є рівень САТ, вміст альдостерону, сечової кислоти і тригліцеридів [11]. Роль пуринового обміну в регресі ГЛШ продемонстровано в рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні в осіб з хронічною хворобою нирок III стадії за наявності ГЛШ, у яких застосовували алопуринол протягом 9 міс. Результати цієї роботи свідчать на користь регресу ГЛШ і поліпшення ендотеліальної функції під впливом інгібітора ксантиноксидази алопуринолу [15]. Проте у нашому дослідженні вихідний рівень сечової кислоти не впливав на зміни ІММ ЛШ, хоча при первинному обстеженні він був значно вищим у хворих з приростом

ІММ ЛШ порівняно з пацієнтами, у яких він не зазнав змін протягом спостереження.

Висновки

1. Прогресування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою відбувається на тлі неконтрольованої гіпертензії, погіршення функціонального стану нирок і показників вуглеводного, ліпідного і пуринового метаболізму, тоді як регрес гіпертрофії лівого шлуночка – на тлі ефективного контролю артеріального тиску, стабільності метаболічних, прозапальних показників і функції нирок.

2. Характер змін індексу маси міокарда лівого шлуночка визначається ступенем зниження артеріального тиску, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок між динамікою індексу маси міокарда лівого шлуночка та динамікою показників офісного і амбулаторного артеріального тиску.

3. Незалежними чинниками приросту індексу маси міокарда лівого шлуночка є збільшення екскреції альбуміну з сечею і підвищення вмісту С-реактивного білка в крові при первинному обстеженні: ризик розвитку і прогресування гіпертрофії лівого шлуночка зростає в 2,9 рази за наявності мікроальбумінурії і вдвічі – при підвищенні рівня С-реактивного білка понад 4,2 ммоль/л. Це засвідчує прогностичну роль мікроальбумінурії та системного запалення у розвитку і прогресуванні гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Література

1. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью // Кардиол. вестник. – 2007. – Т. 2. – С. 45–50.
2. Міщенко Л.А., Свіщенко Є.П., Матова О.О. та ін. Нові фактори серцево-судинного ризику і гіпертрофія лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19. – С. 67–71.
3. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: Віпол, 2008. – 83 с.
4. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension // *Pediatr. Cardiol.* – 2007. – Vol. 28. – P. 27–33.
5. Balligand J.L., Kobzik L., Han X.J. et al. Nitric oxide-dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes // *Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 14582–14586.
6. Barouch L.A., Cappola T.P., Harrison R.W. et al. Combined loss of neuronal and endothelial nitric oxide synthase causes prema-

- ture mortality and age-related hypertrophic cardiac remodeling in mice // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2003. – Vol. 35. – P. 637–644.
7. Cheng T.H., Shih N.L., Chen S.Y. et al. Nitric oxide inhibits endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy through cGMP-mediated suppression of extracellular-signal regulated kinase phosphorylation // *Mol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 68. – P. 1183–1192.
8. De la Sierra A., Larrousse M. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24. – P. 373–379.
9. Diamond J.A., Phillips R.A. Hypertensive heart disease // *Hypertens. Res.* – 2005. – Vol. 28. – P. 191–202.
10. Estacio R.O., Dale R.A., Schrier R. et al. Relation of reduction in urinary albumin excretion on two-year cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 1743–1748.
11. Fessler P., Ribstein J., du Cailar G. et al. Determinants of cardiorenal organ damage progression in normotension and never-treated hypertensive subjects // *Kidney Intern.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1974–1979.
12. Fiedler B., Wollert K.C. Interference of antihypertrophic molecules and signaling pathways with the Ca²⁺-calcineurin-NFAT cascade in cardiac myocytes // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 450–457.
13. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. et al. Reduction in microalbuminuria translates to reduction of cardiovascular events in hypertensive patients: a LIFE study // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 198–202.
14. Iwashima Y., Horio T., Kamide K. et al. C-reactive protein, left ventricular mass index and risk of cardiovascular disease in essential hypertension // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30 (12). – P. 1177–1185.
15. Kao M.P., Ang D.S., Gandy S.L. et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1382–1389.
16. Kramer H., Jacobs D.R., Bild J.D. et al. Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. A Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Hypertens.* – 2005. – Vol. 46. – P. 38–43.
17. Navarro-Gonzalez J.F., Mora C., Muros M. et al. Association of tumor necrosis factor α with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2168–2175.
18. Salles G.F., Fiszman R., Claudia R.L. et al. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 50. – P. 723–728.
19. Wachtell K., Palmieri V., Olsen M. et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 319–326.

Надійшла 12.07.2012 р.

Predictors of left ventricular hypertension in essential hypertensive patients

L.A. Mishchenko

Eighty four essential hypertensive patients were included into 5-year prospective study. Clinical examination, laboratory tests (blood creatinin, glucose, insulin, C-reactive protein (CRP), uric acid and 24-hour urinary albumin excretion) and cardiac ultrasound were performed at the first and final visits. Analysis of the dynamics of structural left ventricular parameters in association with blood pressure and biochemical parameters shown that progression of left ventricular hypertrophy (LVH) occurs on a background of uncontrolled hypertension, deterioration of renal function and carbohydrate, lipid and purine metabolism, whereas regression of LVH is associated with effective control of blood pressure, stability of metabolic and pro-inflammatory indices and renal function in hypertensive patients. It is established that the original value of left ventricular mass index (LVMI), an increase albumin excretion and increased CRP levels at baseline were independent predictors of LVMI increase: risk of development and progression of LVH increased by 2.9-fold in the presence of microalbuminuria, and by two times with an increase of CRP levels over 4.2 mmol/l.