

© Гоженко А. І., *Ковалевська Л. А., **Горбенко Т. М.

УДК 615.547.419.5

Гоженко А. І., *Ковалевська Л. А., **Горбенко Т. М.

МІСЦЕ АЛЬДОСТЕРОНУ ТА ПЕРЕДСЕРДНОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

«Український науково-дослідний інститут медицини транспорту»

(м. Одеса)

***Одеський Національний медичний університет, МОЗ України**

(м. Одеса)

****Військово-медичний клінічний центр Південного Регіону**

(м. Одеса)

Дана робота виконана згідно з планом наукових досліджень ДП Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту. Вона є частиною науково-дослідницької роботи (№ держ. реєстрації 0112U007439, строки виконання – 2012–2014 рр.) по темі «Обґрунтування і розробка комплексу гігієнічних заходів щодо профілактики отруєнь, збереження здоров'я працівників транспорту при перевезенні небезпечних вантажів». Фрагмент цієї роботи, присвячений патогенетичному обґрунтуванню діагностики і медикаментозної корекції дисфункції нирок.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна із провідних причин захворюваності і смертності в усьому світі, яка призводить до суттєвих економічних і соціальних втрат, причому, рівень їх зростає [7, 12]. Розповсюдженість ХОЗЛ в Україні і країнах СНД досягла рівня ішемічної хвороби серця і гіпертонічної хвороби і становить від 9,5% до 13,6% населення у віці від 15 до 64 років [6, 8].

Однією з проблем прояву ХОЗЛ є його системність [4, 7, 12], пов'язана з патофізіологічними механізмами.

Стає дедалі очевиднішим, що наявність супутніх захворювань при ХОЗЛ впливає на якість життя та виживання пацієнтів, і носить взаємно обтяжливий характер [5, 12].

В умовах дихальної недостатності і гіпоксії у хворих на ХОЗЛ виникають зміни в інших органах і системах, як компенсаторного характеру, так і патологічні.

Досить часто у пульмонологічних хворих виникають поразки сечовивідної системи. Частота патології нирок у пульмонологічних хворих за даними клініко – лабораторних досліджень становить від 33,1% до 47,3%, а по секційним даними 60,5% [3, 2], що свідчить про недостатність вивчення нефрологічних аспектів патології легенів.

З гуморальних механізмів вельми важливе значення мають затримка нирками Na^+ і води, яка виникає при підвищенні тиску в ниркових венах, в зв'язку з розвитком гіперінфляції, підвищенням внутрішньогрудного тиску, з розвитком веностазу в системі порожнистих вен [1, 10].

Гіпоксія і ішемія тканини нирок призводить до стимуляції вироблення реніну нирками і подальшої активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, вироблення гіпофізом антидіуретичного гормону [10].

Існують дослідження, де вказується що гіпоксія стимулює секрецію альдостерону в умовах інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту [11, 13, 14].

Кореляційний аналіз показав, що, в умовах гіпоксії не існує статистично значущої кореляції між концентрацією альдостерону і змістом Na^+ , а також концентрацією альдостерону і змістом K^+ ; таким чином, виключається причинно-наслідковий зв'язок між змінами параметрів [14].

Стрес-індукована секреція альдостерону в умовах гіпоксії може частково пояснювати затримку Na^+ . Альдостерон і натрійуретичний пептид (NaUP) можуть грати важливу роль у патофізіології даної патології, яка характеризується затримкою води і солі.

Існують дані, що підтверджують інформацію про натрійуретичну і калійуретичну роль гіпоксії [13, 14], але вони стосуються гіпоксії в умовах зміненого атмосферного тиску.

Даних про роль альдостерону NaUP у осіб похилого віку з ХОЗЛ в переглянутій літературі не виявлено.

Метою даного дослідження було вивчення електролітного балансу, рівня передсердного натрійуретичного пептиду, альдостерону і їх взаємозв'язок з ступенем легеневої гіпертензії і скоротливістю лівого шлуночка у хворих на ХОЗЛ.

Об'єкт і методи дослідження. Клінічні дослідження проводились на базі пульмонологічного відділення Військово-медичного клінічного центру Південного Регіону (м. Одеса) Обстежено 121 чоловіків, із них 91 – з ХОЗЛ (II–IV стадії, відповідно групи 2–4) і 30 – контрольної групи без порушення функції зовнішнього дихання. Середній вік сягав $73,2 \pm 3,6$ років, стаж куріння від 18 до 58 пачко-років.

Діагноз ХОЗЛ був встановлений відповідно до критеріїв GOLD (2011 р.) [5]. і Наказу МОЗ України №555 (2013 р.) [6].

Таблиця 1

Характеристика електролітного складу, альдостерону та NaУП у хворих з ХОЗЛ по групах

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Кількість	30	40	39	12
Альдостерон (M±m), пг/мл	33,25(5,5)	68,2(14,8)##	158,6(53)**	120,2(10,4)**
NaУП, (M±m), пг/мл	169,2(34,5)	440,5(42,4)**	514 (108)##	298(18,7)**
Калій сироватки крові (M±m), ммоль/л	4,1(0,08)	4,2(0,08)	4,3(0,07)	4,2(0,03)
Натрій сироватки крові (M±m), ммоль/л	130,9(1,3)	131,7(0,9)#	132(1,1)**	128,8(1,4)**
Калій сечі (M±m), ммоль/л	79,9(6,1)	56,4(4,6)**	82,96(7,4)##	96,5(4,2)##
Натрій сечі (M±m), ммоль/л	183,2(5,4)	135,2(9,4)**	164,7(6,4)##	172,4(5,7)**

Примітка: * – статистично значимі відмінності ($p < 0,001$); ** – статистично значимі відмінності ($p < 0,005$); # – статистично значимі відмінності ($p < 0,01$); ## – статистично значимі відмінності ($p < 0,05$).

Критерії включення:

- підтверджений діагноз;
- не менше ніж два загострення ХОЗЛ за останні 2 роки;
- об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) < 80%.

Критерії виключення:

- онкологічні хворі;
- гематологічні хворі;
- декомпенсація хронічних захворювань, окрім ХОЗЛ;
- гострі захворювання;
- хворі із встановленою раніше патологією нирок, печінки;
- хворі із психічними захворюваннями;
- хворі з гострими порушеннями мозкового кровообігу та гострими серцево-судинними катастрофами протягом останнього року.

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення клінічного дослідження.

Усім хворим визначалася функція зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа Winspiro-PRO (Jaeger, Німеччина), аналізувався рівень ОФВ1, форсована життєва ємність легенів (ФЖЄЛ), відношення ОФВ1/ФЖЄЛ1, проводився тест на зворотність бронхіальної обструкції з β 2-агоністом короткої дії (400 мкг салбутамола).

Для визначення ступеню легеневої гіпертензії та показників центральної гемодинаміки використовували трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ). Дослідження проводилось на ехокардіографі SONOLINE Versa Plus (SIEMENS, Німеччина) в одновимірному, двовимірному і доплерівському режимах роботи приладу.

Визначали Na^+ , K^+ , Ca^{++} в сироватці крові та сечі по загальноприйнятих методиках,

Рівень альдостерону і натрійуретичного пептиду (NaУП) визначали імуноферментним методом.

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі середніх величин альдостерону

виявлено достовірне, в порівнянні з групою контролю ($p < 0,005$) зростання альдостерону в усіх групах з хворими ХОЗЛ і становило в групі 2 – $62,2 \pm 14,8$ пг/мл, в групі 3 – $158,6 \pm 53$ пг/мл; в групі 4 – $120,2 \pm 10,4$ пг/мл. Що підтверджує активацію РААС. Зниження середнього показника альдостерону в хворих на ХОЗЛ ІVст, в порівнянні з ХОЗЛ ІІІ стадії, можливо, пов'язане з використанням у деяких хворих, які мали ознаки легеневого серця чи прояви серцевої недостатності, малих доз (50 мг) спіронолактону.

При оцінці середніх показників рівня NaУП відмічалось також достовірне ($p < 0,001$) його зростання в усіх групах порівняння, що пов'язане з наявністю у них

супутньої серцево-судинної патології. Більш значуще збільшення рівня NaУП було в групі 2 ($440,5 \pm 42,4$ пг/мл) та групі 3 (514 ± 108 пг/мл), в групі 4 він був нижчий порівняно з групами 2, 3 ($298 \pm 18,7$ пг/мл). Максимальне підвищення рівню NaУП в нашому дослідженні – 5362 пг/мл – відмічалось напередодні розвитку гострого коронарного синдрому, який призвів до летального кінця. Даний хворий був виключений з дослідження, його показники не враховувались.

Зростання рівня NaУП у хворих з ХОЗЛ незалежно від стадії захворювання, більш за все вказує на прогресування в даній категорії хворих серцевої недостатності особливо на пізніх стадіях ХОЗЛ, за рахунок збільшення преднавантаження на праве передсердя.

Збільшення альдостерону і NaУП у хворих з ХОЗЛ вказує на системність цього захворювання і складність компенсаторних механізмів.

Змін електролітів сироватки крові, в порівнянні з групою контролю, не було. Вміст іонів калію та натрію відповідав нормам. Це ж стосувалось і вмісту натрію і калію в сечі (**табл. 1**).

Необхідно відзначити, що одночасно зі зменшенням реабсорбції в проксимальних канальцях відбувається збільшення реабсорбції натрію в дистальному відділі нефрону [3]. Таким чином при патології нирок були виявлені механізми внутрішньонефронної компенсації за типом канальцево-канальцевого балансу. Ці дані дозволяють пояснити стійкість ниркових механізмів у підтримці натрієвого балансу в організмі людини в умовах патології нирок. Незважаючи на частоту і тяжкість ушкодження проксимальних канальців, особливо при гіпоксичній нефропатії, що має місце при ХОЗЛ, ренальні втрати натрію зростають вкрай незначно, що ми й спостерігали в нашому дослідженні. Таким чином забезпечується стабільність водно-сольового обміну, а зрештою і центральна гемодинаміка.

Таблиця 2
Характеристика центральної гемодинаміки
у хворих з ХОЗЛ

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Кількість	30	40	39	12
Розмір порожнини ПШ (M±m), см	2,7(0,8)	2,8(0,1) ^{##}	2,9(0,1) ^{**}	2,8(0,2) ^{**}
ФВ лівого шлуночку (M±m), %	53,9(0,9)	53(1,6) [#]	54,5(1,1)	52,5(1,6) [#]
ЛГ абс., %	-	3(7,5%)	6(15%)	5(41%)

Примітка: * – статистично значимі відмінності ($p < 0,001$); ** – статистично значимі відмінності ($p < 0,005$); # – статистично значимі відмінності ($p < 0,01$); ## – статистично значимі відмінності ($p < 0,05$).

Таблиця 3
Кореляційний аналіз показника вмісту
альдостерону

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Кількість	30	40	39	12
Розмір порожнини ПШ (R)	0,5	0,78	0,42	0,99
ЛГ (R)	-	0,99	0,41	0,35

Таблиця 4
Кореляційний аналіз показника вмісту
НАУП

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Кількість	30	40	39	12
Розмір порожнини ЛП (R)	0,98	0,31	0,53	0,2
ФВ (R)	-0,68	-0,5	-0,55	-0,1

Канальцево-канальцевий баланс є найважливішим механізмом ниркової фізіологічної регуляції водно-сольового обміну, який грає роль у нормі і в організації функціональної адаптації пошкодженої нирки.

Кореляційний аналіз між електролітами з одного боку та альдостероном і НаУП з іншого боку були «парадоксальні», що, можливо, характерно для ХОЗЛ, оскільки ідуть складні механізми регуляції електролітної рівноваги. Нами результати кореляційного аналізу не враховувались.

Під час проведення ЕхоКС-скринінгу (**табл. 2**) для диференційної діагностики задишки та

виявлення ознак легеневої гіпертензії (ЛГ) в основних групах виявлено, що ФВ лівого шлуночку майже не відрізнялась від контрольної групи: в групі 2 становила $53 \pm 1,6\%$; в групі 3 – $54,5 \pm 1,1\%$; в групі 4 – $52,5 \pm 1,6\%$. ЛГ у хворих з ХОЗЛ не перевищувала 50 мм. рт. ст. і була виявлена в групі 2 в 3 чоловік (7,5%); в групі 3 – в 6 чоловік (15%); в групі 4 – в 5 чоловік (41%). Однак виявлено достовірне (**табл. 2**) збільшення розміру порожнини правого шлуночку (ПШ) в порівнянні з групою контролю. В групі 2 розмір порожнини ПШ становить $2,8 \pm 0,1$ см, в групі 3 – $2,9 \pm 0,1$ см, в групі 4 – $2,8 \pm 0,2$ см.

Кореляційний аналіз (**табл. 3**), проведений між розміром порожнини правого шлуночку (РППШ), легеневою гіпертензією та альдостероном, а також (**табл. 4**) між розміром порожнини лівого передсердя (РПЛП), ФВ та НаУП показують пряму кореляційну залежність між РППШ, ЛГ та альдостероном, між РПЛП та НаУП, а також зворотну кореляційну залежність між ФВ та НаУП.

Висновки.

1. Змін електролітів сироватки крові та сечі у хворих на ХОЗЛ не виявлено, що вказує на достатність компенсаторних механізмів забезпечення стабільності водно-сольового обміну, а зрештою і центральної гемодинаміки.

2. Відмічено ріст альдостерону у чоловіків хворих ХОЗЛ та кореляцію його з легеневою гіпертензією, що може слугувати критерієм

діагностики легеневого серця. Вказує на активацію системи ренін-ангіотензин-альдостерон, як одного з патогенетичних факторів розвитку системних проявів ХОЗЛ.

3. Зріст рівня НаУП, у хворих з ХОЗЛ, корелював з фракцією викиду лівого шлуночка, підвищення його рівня, є критерієм розвитку серцево-судинних катастроф.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні даних показників на розвиток системних проявів у хворих з ХОЗЛ в загалом, та їх ролі в розвитку хронічної хвороби нирок, зокрема.

Література

1. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – К., 1997. – 96 с.
2. Гоженко А. І. Теорія хвороби: сучасний стан та актуальні проблеми / А. І. Гоженко // Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, №4. – С. 411–417.
3. Гоженко А. І. Патологія фізіологія почек. От эксперимента к клинике / А. И. Гоженко. – Одесса, 2013. – 44 с.
4. Мостовой Ю. М. ХОЗЛ. Системные эффекты и их профилактика / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №2. – С. 22–23.
5. Островський М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / М. М. Островський, П. Р. Герич // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №2. – С. 14–16.
6. Перцева Т. А. Епидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких / Т. А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №2. – С. 20.
7. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічного обструктивного захворювання легень: Наказ МОЗ України від 27. 06. 2013 №555. – К., 2013. – 100 с.

8. Фещенко Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко // Украинський пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
9. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
10. Anand I. S., Chandrashekhar Y., Ferrari R. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery / I. S. Anand, Y. Chandrashekhar, R. Ferrari [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 86. – P. S12-S21.
11. Ceriana P. Hypoxic and hypercapnic respiratory failure [Text] /P. Ceriana, S. Nava // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 36. – P. S1 S15.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2011) [Electronic resources]. – Available from URL : <http://www.goldcopd.com>.
13. Peinado V. I. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD / V. I. Peinado, J. A. Barbera // American journal of physiology. – 1998. – Vol. 274, № 6. – Pt. 1. – L. 908–913.
14. Zeng G. B. The renin-angiotensin-aldosterone system changes in chronic obstructive pulmonary disease // Chung. Hua. Chien. Ho. Ho. Hu. His. Tsa. Chih. – 1989. – Vol. 12, № 5. – P. S265– S267.

УДК 615. 547. 419. 5

МІСЦЕ АЛЬДОСТЕРОНУ ТА ПЕРЕДСЕРДНОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Гоженко А. І., Ковалевська Л. А., Горбенко Т. М.

Резюме В результаті дослідження виявлено достовірне підвищення рівня альдостерону, в порівнянні з групою контролю в усіх хворих на ХОЗЛ. Відмічено кореляцію альдостерону з наявністю легеневої гіпертензії. Крім того виявлено достовірне зростання рівня NaУП у хворих з ХОЗЛ, що пов'язане з наявністю у них супутньої серцево-судинної патології. Рівень NaУП корелював з показником фракції викиду лівого шлуночка. Вперше показані дискордантні зміни у регуляції обміну натрію із збільшенням рівня альдостерону та натрійуретичного пептиду у хворих похилого віку з ХОЗЛ.

Змін електrolітів сироватки крові, в порівнянні з групою контролю, не було. Вміст іонів калію та натрію відповідав нормам. Це ж стосувалось і вмісту натрію і калію в сечі, що вказує на достатність компенсаторних механізмів по регулюванню центральної гемодинаміки (осмо-, волюморегуляції).

Кореляційний аналіз між електrolітами з одного боку та альдостероном і NaУП з іншого боку були «парадоксальні», що характерно для гіпоксії, у хворих з ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, альдостерон, натрійуретичний пептид, електrolіти.

УДК 615. 547. 419. 5

МЕСТО АЛЬДОСТЕРОНА И ПРЕДСЕРДНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Гоженко А. И., Ковалевская Л. А., Горбенко Т. М.

Резюме. В результате исследования выявлено достоверное повышение уровня альдостерона, по сравнению с группой контроля у всех больных ХОБЛ. Отмечено корреляцию альдостерона с наличием легочной гипертензии. Выявлено достоверное повышение уровня NaУП у больных с ХОБЛ, что связано с наличием у них сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Уровень NaУП коррелирован с показателем фракции выброса левого желудочка. Впервые показаны дискордантные изменения в регуляции обмена натрия с увеличением уровня альдостерона и натрийуретического пептида у больных пожилого возраста с ХОБЛ.

Изменением электролитов сыворотки крови, по сравнению с группой контроля, не было. Содержание ионов калия и натрия отвечало нормам. Это же касалось и содержания натрия и калия в моче, указывающий на достаточность компенсаторных механизмов по регулированию центральной гемодинамики (осмо-, волюморегуляции). Корреляционный анализ между электролитами с одной стороны и альдостероном и NaУП с другой стороны были «парадоксальные», что характерно для гипоксии у больных с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, альдостерон, натрийуретический пептид, электролиты.

UDC 615. 547. 419. 5

Place of aldosterone and atrial natriuretic peptide in the pathogenesis of systemic manifestations chronic obstructive pulmonary disease

Gozhenko A. I., Kovalevskaya L. A., Gorbenko T. M.

Abstract. The study included 121 men with COPD (stage II-IV), smokers with experience of smoking of 18 to 58 A pack-years, in the phase of remission and control group without affecting the function of external respiration. The average age reached 73,2 ± 3,6 years.

The diagnosis of COPD was established according to the criteria GOLD (2011) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 555 (2013).

During EhoKS-screening in the study group found that the left ventricular ejection fraction hardly differed from the control group: group 2 was $53 \pm 1,6\%$; Group 3 - $54,5 \pm 1,1\%$; Group 4 - $52,5 \pm 1,6\%$. Pulmonary hypertension in patients with COPD did not exceed 50 mm. hg. art. However, revealed a significant increase of the cavity of the right ventricle (RV) compared to the control group. In group 2 RV cavity size is $2,8 \pm 0,1$ cm, group 3 - $2,9 \pm 0,1$ cm, Group 4 - $2,8 \pm 0,2$ cm.

The study revealed a significant increase in aldosterone levels, as compared with the control group in all patients with COPD. Noted a correlation with the presence of aldosterone pulmonary hypertension.

A significant increase in NaUP in patients with COPD, which is associated with the presence of concomitant cardiovascular disease. NaUP level correlated with the index of left ventricular ejection fraction. First show discordant changes in the regulation of sodium metabolism with increasing levels of aldosterone and NaUP in elderly patients with COPD.

That is noted at the same time with the decrease reabsorption in the proximal tubule is an increase in sodium reabsorption in the distal nephron. Thus the mechanisms of renal pathology revealed renal compensation by type tubular-tubular balance. These findings help to explain the resistance mechanisms in maintaining renal sodium balance in humans in terms of renal disease in COPD. Despite the frequency and severity of damage to the proximal tubules, especially in hypoxic nephropathy that occurs in COPD, renal sodium loss increases very slightly, as indicated in this paper. This ensures the stability of water-salt metabolism and finally central hemodynamics. It is noted that the tubular-tubular balance is the most important mechanism of renal physiological regulation of water-salt metabolism. It plays a role in normal and functional adaptation of the damaged kidney.

Changes electrolytes serum compared with the control group, was not. The content of potassium and sodium ions meet the standards. The same applies to the content of sodium and potassium in the urine, indicating the adequacy of the compensatory mechanisms for regulation of central hemodynamics (osmotic volume regulation).

Correlation analysis between the electrolytes on the one hand, and aldosterone and NaUP on the other hand were "paradoxical" that is characteristic of hypoxia in patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, aldosterone, atrial natriuretic peptide, electrolytes.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 19. 08. 2014 р.