

А. І. Гоженко ¹, Л. А. Ковалевська ², Л. І. Загородня ²

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА ФОНІ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

¹ ДУ «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса; ² Одеський національний медичний університет

Реферат. А. И. Гоженко, Л. А. Ковалевская, Л. И. Загородняя **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА.** Цель исследования - разработать патофизиологическую модель развития хронической болезни почек (ХБП) у пожилых пациентов со сниженной фракцией сердечного выброса. Доказано, что у больных с систолической дисфункцией левого желудочка концентрация альдостерона в крови превышает нормальные значения. Обсуждается значение избыточной продукции альдостерона для клинической эффективности комплексной антигипертензивной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Показано, что лучшие клинические результаты достигаются в тех случаях, когда по достижении эуволемического состояния применение диуретиков сокращалось. Разработанная оригинальная патофизиологическая модель развития ХБП позволяет определить основные элементы лечебной тактики.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, пожилой пациент, фракция сердечного выброса.

Реферат. А. І. Гоженко, Л. А. Ковалевська, Л. І. Загородня **ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ХХН В ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ СЕРЦЕВОГО ВИКИДУ.** Метою дослідження була розробка патофізіологічної моделі розвитку ХХН в літніх пацієнтів зі зниженою ФВ. Доведено, що у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ концентрація альдостерону в крові перевищує нормальні значення. Обговорюється значення надлишкової продукції альдостерону для клінічної ефективності комплексної антигіпертензивної терапії хворих з ХСН. Показано, що кращі клінічні результати досягаються у тих випадках, коли після досягнення еуволемічного стану застосування діуретиків скорочувалося. Розроблена оригінальна патофізіологічна модель розвитку ХХН дозволяє визначити основні елементи лікувальної тактики.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, хронічна серцева недостатність, патогенез, лікування.

Summary. A. I. Gozhenko, L. A. Kovalevskaya, L. I. Zagorodnyaya **PATHOPHYSIOLOGICAL MODEL OF CKD IN ELDERLY PATIENTS WITH REDUCED EJECTION FRACTION.** The aim of the study was to develop a pathophysiological model of CKD in elderly patients with reduced ejection fraction of the heart. It is proved that in patients with LV systolic dysfunction aldosterone concentration in the blood exceeds the normal value. The significance of excess aldosterone production complex for clinical efficacy of antihypertensive therapy in patients with CHF. It is shown that the best clinical results are achieved in cases, when reaching the euvolemic state the administration of diuretics is reduced. Developed by the original pathophysiological model of CKD allows you to define the basic elements of medical tactics.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, aged patient, ejection fraction.

Зв'язок кардіальної і ниркової патології давно привертає увагу як кардіологів, так і нефрологів. Високий ризик кардіальної смерті при термінальній нирковій недостатності відзначений вже незабаром після впровадження в клінічну практику гемодіалізу [1, 2], але тільки за останнє десятиліття стало ясно, що будь-яке пошкодження нирки, як гостре, так і хронічне, також асоціюється з високою загальною і серцево-судинною летальністю. Ці дані отримані в великих рандомізованих дослідженнях [3], стали основою концепції хронічної хвороби нирок (ХХН), розробленої під егідою NKF (National Kidney Foundation, США) [4] і стали початком подальших досліджень кардіоренальних взаємодій по всьому світу [5, 6].

Останнім часом, у зв'язку з ростом поширеності серцево-судинної патології, зокрема, хронічної серцевої недостатності (ХСН), збільшенням тривалості життя кардіологічних пацієнтів, застосуванням інтервенційних методів обстеження і лікування, зростає і частота розвитку гострої ниркової недостатності [2-4, 7, 8]. Група експертів Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) розробила поняття гострого ниркового пошкодження і дала його визначення. Для своєчасного виявлення, оцінки тяжкості і лікування ниркової дисфункції була запропонована багаторівнева класифікаційна система RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease), надалі модифікована експертною групою Acute Kidney Injury Network (AKIN) [8].

Необхідність раннього виявлення ураження нирок при серцево-судинній патології та цукровому діабеті для оцінки ризику, вироблення стратегії і тактики ведення пацієнтів, сприяла появі таких понять, як «кардіоренальний синдром» (P. Ledoux, 1951), «кардіоренальний анемічний синдром» (DS Silverberg, 2003) і «кардіоренальний континуум» (VJ Dzau et al., 2005) [2]. Про це свідчить і зміна діагностичних критеріїв, і оцінка значущості порушення функції нирок в рекомендаціях ESC / ESH [9]. Однак, відсутність чіткого визначення та єдиних уявлень про патофізіологічні механізми кардіоренальних взаємодій і клінічних проявів, створюють складності для своєчасної діагностики та лікування.

Метою дослідження була розробка патофізіологічної моделі розвитку ХХН в літніх пацієнтів з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ).

Матеріал та методи

Дослідження виконане на базі ВМКЦ ПР (м. Одеса). Обстежено 112 чоловіків з ХСН ІА стадії за Х.В.Василенко-Н.Д.Стражеско з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка ФВ ЛШ < 45% за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) [12], що виникла на тлі ІХС та ГХ (середній вік 51,3±1,1 років), та 30 практично здорових осіб того ж віку.

Критерії включення: вік понад 50 років; наявність ХСН ІА-ІІІ стадії за критеріями В.Х.Василенко-Н.Д.Стражеско і УНТ на тлі ІХС та / або ГХ; клініко-функціональний стан хворих, що відповідає ІІ-ІІІ ФК СН відповідно до критеріїв УНТК і NYHA; збережений синусовий ритм; постійна форма фібриляції передсердь.

Критерії виключення: синдром слабкості синусового вузла; атрио-блокада ІІ-ІІІ ступеня; клапанні вади серця; перенесені менше 6 місяців ГІМ і ГПМК / ТІА; нестабільна стенокардія; ревматизм та системні колагенози; важка артеріальна гіпертензія (>180/110 мм рт. ст.); онкологічні захворювання; психічні захворювання; інфекційні захворювання; гострі апальні захворювання; протипоказання до призначення ІАПФ, АТІ-антагоністів і бета-блокаторів; вторинна гіпертензія; наявність важкої печінкової і ниркової недостатності; відмова від участі у дослідженні.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну за Cockcroft-Gault (1976). Концентрацію креатиніну в плазмі крові вимірювали спектрофотометрично [10]. Рівень електролітів крові оцінювали електрохімічними методами, альдостерону – методом ІФА (AssayPro, США).

Під час перебування у стаціонарі хворі одержували протягом 5-7 днів торасемід у добовій дозі 10 мг до досягнення стану еуволемії та верошпірон у добовій дозі 50-100 мг або еплеронон в перший день 25мг на добу, а потім 50 мг на добу протягом 20-30 днів. Крім того, пацієнти отримували у складі комплексної терапії нітрати, інгібітори АПФ (при непереносимості - сартани), кардіоселективні бета-блокатори, антагоністи кальцію, статини, антиагреганти.

Статистичну обробку проводили з використанням програмного забезпечення

Результати дослідження

Для всіх обстежених було притаманне зниження ФВ ЛШ (в середньому, $41,3 \pm 0,9\%$). Серед хворих, що прийняли участь у дослідженні, переважали (84,8%) особи з ХСН II А стадії за В. Х. Василенко - Н. Д. Стражеско та ХСН II-III ФК за NYHA [12]. У решти хворих визначалися мінімальні прояви ХСН (задишка з'являлася при значному фізичному навантаженні).

Всі пацієнти мали скарги на швидку стомлюваність, задишку і серцебиття при інтенсивному (56,3%) або звичайному (43,7%) фізичному навантаженні. У них при огляді визначався легкий акроціаноз, пастозність гомілок до кінця дня. Хворі визначали тахікардію при фізичному навантаженні. Перкуторно і аускультативно клінічна картина відповідала основному захворюванню.

При аналізі частоти супутньої патології встановлено, що в усіх обстежених ІХС поєднувалася з різними соматичними захворюваннями, при цьому, у 71 (63,4%) пацієнта мали місце одночасно три різних коморбідних стани.

Найбільш часто реєструвалися випадки ХОЗЛ (23,2 %), а також явища хронічної ішемії головного мозку (16,1%), обумовлені перенесеними ГПМК (3,6%) та церебральним атеросклерозом (14,3%). У 15 (13,4%) хворих в анамнезі відзначався перенесений інфаркт міокарда. Явища поширеного остеохондрозу визначені у 5 (4,5%) хворих. У 4 (3,6%) хворих відзначався хронічний пієлонефрит, ще у 4 (3,6%) – хронічний панкреатит, у 3 (2,7%) – сечо-кам'яна хвороба, ще у 3 (2,7%) – облітеруючий ендартеріт нижніх кінцівок.

Крім того, у хворих в поодиноких випадках відзначалася різноманітна патологія, в тому числі, гепатологічна (стеатогепатоз, хронічний гепатит інфекційного та аутоімунного генезу, хронічний холецистит), гастроентерологічна (ерозивний гастрит, хронічний хелікобактерний гастрит, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, хронічний колит), ожиріння, деформуючий остеоартроз, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, геморої, хронічний простатит, хронічна пневмонія, цукровий діабет, тощо.

Подальший аналіз показав, що добовий діурез у пацієнтів з проявами ХСН був знижений до $522,1 \pm 30,8$ мл. При цьому, добові втрати білку були невисокими – загальний білок сечі не перевищував рівня $0,122 \pm 0,02$ г/л, що відповідає ренальним втратам $64,2 \pm 0,2$ мг/добу.

Середній вміст сечовини у сироватці у обстежених пацієнтів був на рівні $7,68 \pm 0,37$ ммоль/л, концентрація креатиніну – $85,2 \pm 0,4$ мкмоль/л. При розрахунку ШКФ було визначено, що даний показник склав, в середньому, $67,9 \pm 2,2$ мл/хв.

Слід зазначити, що відповідно до літературних даних, клубочкова фільтрація знижується при низькій фракції викиду і важкій ХСН, але зберігається при легкій і середній стадії ХСН. При цьому, збільшується судинний опір нирок, як наслідок констрикції еферентних артеріол і знижується нирковий кровотік, який змінюється прямопропорційно серцевому викиду, фільтраційна фракція, зазвичай, підвищується.

У нашому дослідженні, спостерігалася деяке підвищення концентрації сечовини, що може свідчити про зниження перфузії й порушення фільтрації нирок розвитку дегенеративних змін в їх клубочкової системі і, як наслідок, розвитку ХХН. Зміна судинного тонуусу за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і подальша констрикція ниркових артерій призводить до розвитку преренальної гіпертензії та перевантаження лівого шлуночка. Цей механізм виступає причиною взаємного обтяження патології серцево-судинної системи та хронічної хвороби нирки.

При оцінці рівня альдостерону встановлено, що у хворих з ХСН цей показник сягав $27,3 \pm 0,3$ нг/дл. Таким чином, у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ концентрація альдостерону в крові перевищує нормальні (13-145 пг/мл) значення. Клінічне значення цього феномену полягає у тому, що надлишкова продукція альдостерону обмежує ефекти тривалого застосування іАПФ і БРА у хворих з ХСН [2].

Щодо концентрації калію у сироватці крові, то на тлі тривалої терапії діуретиками вона знижувалася до $5,5 \pm 0,1$ ммоль/л, тобто, мала місце помірна гіперкаліємія. Ці пацієнти скаржилися на млявість, парестезії, в окремих випадках у них реєструвалися поодинокі екстрасистоли. При цьому, вміст натрію знаходився у межах референсних значень, в середньому, 156 ± 9 ммоль/л, а об'єм циркулюючої крові (ОЦК) склав, в середньому,

68,4±0,4 мл/кг.

Подальше спостереження показало, що кращі клінічні результати були досягнуті у тих випадках, коли після досягнення еуволемічного стану застосування діуретиків скорочувалося. Це можна пояснити зменшенням ризику розвитку гіповолемічних станів та зниженням конгестії (застойних явищ), а отже, й покращанням гемодинаміки (не відмічалися високі показники АТ та просліджувалась тенденція до зростання ФВ ЛШ у 11% (12 чол.) хворих.

Натомість, при продовженні активної діуретичної терапії на тлі низького споживання натрію, рекомендованого сучасними дієтологічними керівництвами, гіповолемія посилюється, що веде до зниження реальної перфузії та розвитку симпатикотонії. Водночас відбувається зниження серцевого викиду та фільтраційного тиску, що стимулює секрецію реніну в клітинах юктагломерулярного апарату нирки. Ренін впливає на синтез ангіотензину II, який, в свою чергу, стимулює секрецію альдостерону корковою речовиною наднирників. Додатковим фактором стимулюючим продукцію альдостерону є симпатикотонія [1, 2]. Внаслідок цього збільшується екскреція калію та ретенція натрію і води. На тлі вазоконстрикції й зростання системного артеріального тиску виникають передумови для активної трансудації рідини у позаклітинний простір. Це, зрештою, веде до прогресування ХСН, а згодом – й до некомпенсованої ХСН [1].

З огляду на вищезазначене, запропонована патофізіологічна модель виглядає наступним чином (рис 1).

Як видно з представлених у схемі даних, основними ланками патогенезу є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіпокаліємія та симпатикотонія. Очевидно, терапевтичні впливи мають бути спрямовані саме на корекцію цих патогенетично значущих порушень.



Рис. 1. Патофізіологічна модель розвитку ХСН при зменшенні ФВ

ВИСНОВКИ

- У всіх хворих на ХСН з порушеною систолічною функцією ЛШ концентрація альдостерону в крові перевищує нормальні значення.
- Розроблена оригінальна патофізіологічна модель розвитку ХХН дозволяє визначити основні елементи лікувальної тактики.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Functional and circulatory renal changes in advanced heart failure. / Demesova E, Goncalvesova E, Slezak P, Pontuch P. // Bratisl Lek Listy. – 2015 – Vol. 116(2) – P. 83-7.
2. Tsuruya K. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. / Tsuruya K, Eriguchi M // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2015 – Vol. 24(2) – P. 154-162.
3. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances. / Iacoviello M, Leone M, Antoncicchi V, Ciccone MM. // World J Clin Cases. - 2015 – Vol. 3(1) – P. 10-19
4. Onuigbo MA. RAAS Inhibition and Cardiorenal Syndrome. / Onuigbo MA. // Curr Hypertens Rev. – 2014 – Vol. 10(2) – P. 107-111.
5. Pollock E. The cardiorenal problem. / Pollock E, Nowak A. // Swiss Med Wkly. - 2014 – Vol. 144 - w14051.
6. Chung ES. Cardiorenal syndrome: misgivings about treatment options, clarity on prognosis. / Chung ES, Meyer TE. // J Card Fail. - 2015 – Vol. 21(2): - P. 116-118.
7. De Vecchis R. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. / De Vecchis R, Baldi C. // Ther Clin Risk Manag. - 2014 – Vol. 10 – P. 949-961
8. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. / Englberger L, Suri RM, Li Z [et al.] // Crit Care. - 2011 – Vol. 15(1) - R16
9. Eligibility to treatment and economic effect of the implementation of the new US or European Society of Hypertension/European Society of Cardiology hypertension guidelines. / Marques-Vidal P, Waeber G, Waeber B, Vollenweider P. // J Hypertens. - 2015 – Vol. 33(4) – P. 868-873
10. Клиническое руководство по лабораторным тестам, под ред. Н. Тица. – М.: Юнимед-пресс, 2003. – 942 с.
11. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: Учебник. – М.: Бином, 2007. 512 с.

Работа поступила в редакцию 11.06.2015 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования