

УДК 616–053.9+616.12–008.46 : 616–08

Надійшла 02.08.2015

Л. А. КОВАЛЕВСЬКА, Л. І. ЗАГОРОДНЯ, Т. В. ВОРОНИНА,
В. С. ГОЙДИК, В. І. ХРУЦ, О. А. ГЕРАСИМЕНКО

МОЖЛИВОСТІ ПОКРАЩАННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ПОРУШЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Одеський національний медичний університет <7173891@gmail.com>

Проведена оцінка клінічної ефективності медикаментозної корекції функції нирок у хворих з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на фоні ішемічної та гіпертонічної хвороби серця із застосуванням базисного лікування з включенням пентоксифіліну. Це дозволило підвищити нирковий резерв на 21,4 % порівняно з базисним лікуванням. Доведено, що при застосуванні у складі комплексної терапії пентоксифіліну у 43 (81,1 %) пацієнтів вдалося знизити прояви застійної серцевої недостатності і підвищити швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), у 38 (71,7 %) хворих нівелювати ознаки протеїнурії. За рахунок підвищення ШКФ і нормалізації процесів каналіцевого транспорту нормалізувалось добове виведення електролітів (калію, натрію і хлору) у 69,3 % пацієнтів. Комплексна терапія із застосуванням похідних метилксантину сприяла підвищенню толерантності до фізичного навантаження ($473,8 \text{ м} \pm 6,1 \text{ м}$ при виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, кардіоренальний синдром, функціональний нирковий резерв, лікування.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – складний симптомокомплекс з характерними симптомами та ознаками, зумовлений у 80–90 % випадків дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) [2, 3]. На фоні ХСН нерідко розвивається хронічний

кардіоренальний синдром (КРС), що призводить до прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) [4]. Доведено, що ниркова дисфункція значно поширена серед хворих з ХСН (45–65 %) [2, 4] і є незалежним негативним прогностичним фактором ризику систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ. При цьому виявлено біологічний градієнт між вираженістю ниркової дисфункції та погіршенням клінічних результатів [1, 4, 5]. Одним з основних факторів ушкодження при хронічному КРС, насамперед при ХСН, вважають тривалу гіперперфузію нирок, якій передують мікро- і макроангіопатії, хоча і не виявлено прямого зв'язку між зниженням фракції викиду (ФВ) ЛШ і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), показниками центральної гемодинаміки та рівнем креатиніну сироватки [4, 5]. Також для КРС характерні виражені нейрогормональні порушення у вигляді підвищення продукування вазоконстрикторів (адреналін, ангіотензин-ІІ, ендотелін), зміни чутливості та/або вивільнення ендогенних вазодилаторів (натрійуретичні пептиди, оксид азоту). Функціональний стан нирок також може погіршуватися внаслідок терапії ХСН, особливо при поліпрагмазії та неадекватному виборі лікарських засобів [5, 7].

Слід також зазначити, що вірогідність розвитку ниркової дисфункції у хворих з патологією серця значно вища, ніж в популяції, а поєднання будь-яких двох факторів серцево-судинного ризику підвищує імовірність розвитку ХХН майже в 4 рази [5].

Однак саме порушена систолічна функція ЛШ є основним патогенетичним фактором КРС. Згідно з концепцією серцево-судинного континууму, при ХСН слід мати на увазі не надмірну активізацію нейрогормональних систем, а дисбаланс активності двох груп нейрогормональних факторів: чинників проліферації клітин та антипроліферативних. До чинників проліферації кардіоміоцитів і клітин інтерстиціальної тканини належать компоненти ренін-ангіотензинової і симпатико-адреналової систем, власне альтерований ендотелій, вазопресин. До вазодилатаційних, діуретичних і антипроліферативних факторів належать монооксид азоту, натрійуретичний пептид, брадикінін, простагліцин [2, 5, 8, 10]. У зв'язку з цим актуальним є пошук методів ефективності фармакологічної корекції ренальної дисфункції та регіональної гемодинаміки. За даними деяких авторів, таким методом є застосування похідних метиксантину та інших інгібіторів фосфодіестерази [9, 11].

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності медикаментозної корекції функції нирок у хворих з порушеною систолічною функцією ЛШ на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ) із застосуванням базисного лікування з включенням пентоксифіліну.

Матеріали і методи. Дослідження виконане протягом 2013–2015 рр. на базі ВМКЦ ПР (Одеса). Обстежено 112 чоловіків, хворих на ХСН I–IIA стадії за класифікацією Х. В. Василенка – Н. Д. Стражеска з порушеною систолічною функцією ЛШ ФВ ЛШ <45 % за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964), що виникла на фоні ІХС II–III функціонального класу (ФК), та ГХ IV стадії (ризик 2–3) хворих розподілено на дві групи (середній вік 51,3 року \pm 1,1 року): до I групи ввійшло 59 хворих, які отримували стандартну терапію згідно з чинним клінічним протоколом; до II групи – 53 хворих, які отримували базисну терапію з включенням пентоксифіліну, їм виконували внутрішньовенне крапельне введення 100 мг тренталу (пентоксифілін) на 200 мл гіпертонічного розчину натрію хлориду 0,9 %, протягом 60 хв 3–5 днів, а потім прийом *res os* тренталу 100 мг по 2 таблетки 2 рази на день після їжі протягом 5–7 днів.

Обстеження проводили відповідно до вимог наказу МОЗ № 436 від 03.07.2006 р. [12].

Досліджували загальний аналіз крові та сечі за загальноприйнятими методами [13] при госпіталізації до стаціонару, через 7 днів та перед випискою. Для визначення клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції використовували пробу Реберга [13]. Як маркер системного запалення визначали рівень С-реактивного білка (СРБ) за допомогою реакції латекс-аглоїнації з викорис-

танням специфічних антитіл [13]. Рівень натрію, калію, кальцію і хлоридів у сироватці крові визначали колориметричним методом [13].

Рівень натрійуретичного гормону N-кінцевого поліпептиду (NT-proBNP) вивчали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль). Тест-системи: Roche Diagnostics (Швейцарія) [14].

Вміст альдостерону визначали методом імуноферментного аналізу – ІФА (тест-система-DRG, Німеччина) [6]. При вивченні концентрації креатиніну в крові та сечі використовували метод Пошпера, що ґрунтувався на реакції Яффе [13].

Ультразвукове дослідження нирок проводили на сканері Medison SonoAce R7 за загальноприйнятою методикою [15], датчиком : 3,5–5 МГц.

Визначали НФР з навантаженням гіпертонічним розчином натрію хлориду 0,5 мл/кг маси тіла на 3-тю добу та перед випискою із стаціонару [16].

Розрахунок результатів дослідження і статистичну обробку отриманих кількісних і якісних ознак здійснювали на персональному комп'ютері за програмним устаткуванням Microsoft Excel 2010 та Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) [17].

Результати та їх обговорення. У всіх обстежених була знижена ФВ ЛШ (в середньому $41,3 \% \pm 0,9 \%$, що значно нижче граничного рівня за НУНА). Серед хворих, які взяли участь у дослідженні, переважали (86,4 %) особи з ХСН II А стадії за класифікацією Василенка – Стражеска (ХСН II–III ФК за Нью-Йоркською класифікацією) [1]. У решти хворих визначали мінімальні прояви ХСН.

Всі пацієнти скаржились на швидку стомлюваність, задишку і серцебиття при інтенсивному (56,3 %) або звичайному (43,7 %) фізичному навантаженні. Під час огляду виявлено легкий акроціаноз, пастозність гомілок наприкінці дня. Хворі визначали тахікардію при фізичному навантаженні. Перкуторно і аускультативно клінічна картина відповідала основному захворюванню.

При виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою середня дистанція, пройдена хворими, на початку лікування становила ($338,6 \pm 12,2$) м, коливаючись від 240 м до 600 м.

Добовий діурез у пацієнтів з проявами ХСН був знижений до ($522,1 \pm 30,8$) мл. При цьому добові втрати білка були невисокими – рівень загального білка сечі не перевищував ($0,122 \pm 0,020$) г/л, що відповідає ренальним втратам – ($64,2 \pm 0,2$) мг/доба.

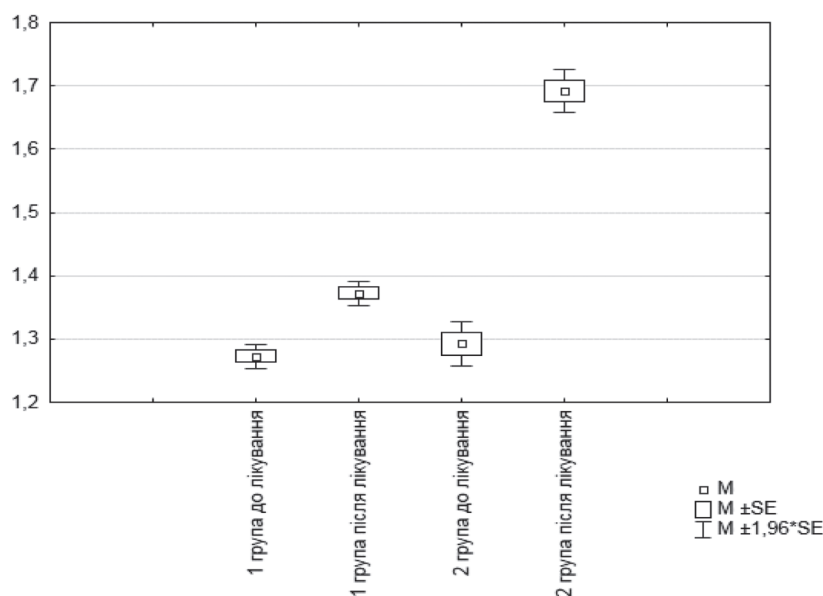
Середній вміст сечовини у сироватці крові обстежених становив ($7,68 \pm 0,37$) ммоль/л, концентрація креатиніну – ($85,2 \pm 0,4$) мкмоль/л. При розрахунку ШКФ встановлено, що даний показник у середньому становив ($67,1 \pm 2,2$) мл/хв.

При оцінці рівня альдостерону відмічено, що у хворих з ХСН він досягав ($27,3 \pm 0,3$) нг/дл; рівень ангіотензину-II – в середньому ($34,9 \pm 2,5$) пг/мл.

Слід зазначити, що після водного навантаження 0,9 % гіпертонічним розчином натрію хлориду діурез збільшився на 12,2 %, в середньому на ($74,3 \pm 1,6$) мл/хв. При цьому значення стимульованого діурезу незначно підвищувалось в середньому до ($1,3 \pm 0,1$) мл/хв, що відповідає $\Delta = +24,5 \%$. Дані зміни свідчать про прояви КРС та зменшення ниркового резерву.

Необхідно звернути увагу на показник канальцевої реабсорбції в пробі Реберга, яка у пацієнтів становила в середньому 97,6 %, що відповідає нормальним значенням.

Подальші спостереження показали, що в I групі функціональний нирковий резерв протягом всього періоду достовірно не змінювався і становив в середньому ($1,4 \pm 0,1$) мл/хв. Разом з тим у 43 (81,1 %) хворих II групи при застосуванні у складі комплексної терапії пентоксифіліну відмічено зниження проявів застійної СН і підвищення ШКФ, а у 38 (71,7 %) – нівелювання ознак азотемії і протеїнурії. За рахунок підвищення ШКФ і нормалізації процесів канальцевого транспорту нормалізувалось добове виведення електролітів (калію, натрію і хлору) у 69,3 %. Крім того, у пацієнтів даної клінічної групи суттєво збільшився функціональний нирковий резерв – до ($1,7 \pm 0,1$) мл/хв після водного навантаження (рисунок).



Зміни функціонального ниркового резерву в обстежених хворих

Ці зміни супроводжувалися позитивною динамікою показника толерантності до фізичного навантаження. Так, при виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою середня дистанція, пройдена хворими, становила в I групі наприкінці лікування ($405,5 \pm 9,4$) м, в II групі – ($473,8 \pm 6,1$) м.

Описані відмінності можна пояснити тим, що призначення тренталу покращує реологічні показники крові, що, з одного боку, сприяє нормалізації роботи серця за рахунок зменшення постнавантаження, а з другого, посилює нирковий кровоток як за рахунок збільшення зовнішньої роботи серця, так і завдяки покращанню мікроциркуляції в нирках. Поліпшення кровотоку в нирках підвищує забезпечення киснем і аеробний обмін в організмі, що супроводжується покращанням клубочкової фільтрації і нормалізацією процесів канальцевого транспорту. За рахунок цього збільшується здатність до виведення кінцевих продуктів азотистого обміну, а також зменшуються протеїнурія і ренальна втрата електролітів [10].

Висновки. 1. Застосування пентоксифіліну у складі комплексної терапії ХСН дозволяє підвищити нирковий резерв на 21,4 % порівняно з базисним лікуванням. 2. При включенні до комплексної терапії пентоксифіліну у 43 (81,1 %) хворих вдалося знизити прояви застійної СН і підвищити ШКФ, у 38 (71,7 %) хворих нівелювати ознаки протеїнурії. 3. За рахунок підвищення ШКФ і нормалізації процесів канальцевого транспорту нормалізувалось добове виведення електролітів (калію, натрію і хлору) у 69,3 % пацієнтів. 4. Комплексна терапія із застосуванням похідних метилксантину дозволила підвищити толерантність до фізичного навантаження ($473,8 \text{ м} \pm 6,1 \text{ м}$ при виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою).

Список літератури

1. Гоженко А. І., Кравчук А. В., Нікітенко О. П. та ін. Функціональний нирковий резерв. – Одеса, 2015. – 182 с.
2. Камышников В. С. Руководство по клиническим и биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: Медпресс-информ., 2009. – 889 с.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». Електронний ресурс. Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6057>.
4. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 2-е / Под ред. В. В. Митькова. – М.: ВИДАР, 2011. – 720 с.

5. Bui A. L., Horwich T. B., Fonarow G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure // Nat. Rev. Cardiol. – 2011 – Vol. 8, N 1. – P. 30–41.
6. Champion S., Lapidus N., Cherié G. et al. Pentoxifylline in heart failure: a meta-analysis of clinical trials // Cardiovasc Ther. – 2014. – Vol. 32, N 4. – P. 159–162.
7. Chung E. S., Meyer T. E. Cardiorenal syndrome: misgivings about treatment options, clarity on prognosis // J. Card. Fail. – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 116–118.
8. De Vecchis R., Baldi C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management // Ther Clin Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 949–961.
9. Demesova E., Goncalvesova E., Slezak P., Pontuch P. Functional and circulatory renal changes in advanced heart failure // Bratisl Lek Listy. – 2015. – Vol. 116, N 2. – P. 83–87.
10. DRG Aldosterone ELISA (EIA-5298). Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.drg-diagnostics.de/files/eia-5298_ifu-aldosterone_2014-04-03_ende.pdf.
11. Iacoviello M., Leone M., Antoncicchi V., Ciccone M. M. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances // World J. Clin. Cases. – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 10–19.
12. Mann D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited // Circ Res. – 2015. – Vol. 116, N 7. – P. 1254–1268.
13. N-terminal pro B-type natriuretic peptide, STAT. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://usdiagnostics.roche.com/products/05390109160/PARAM1200/overlay.html>.
14. Onuigbo M. A. RAAS inhibition and cardiorenal syndrome // Curr. Hypertens Rev. – 2014. – Vol. 10, N 2. – P. 107–111.
15. Pollock E., Nowak A. The cardiorenal problem // Swiss Med Wkly. – 2014. – Vol. 144, N 4. – P. 140–151.
16. Roger V. L. Epidemiology of heart failure // Circ Res. – 2013 – Vol. 113, N 6. – P. 646–659.
17. STATISTICA 10.0 Электронный ресурс. Режим доступа <http://www.statsoft.com>.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

*Л. А. Ковалевская, Л. И. Загородняя, Т. В. Воронина,
В. С. Гойдык, В. И. Хрущ, Е. А. Герасименко (Одесса)*

Проведена оценка клинической эффективности медикаментозной коррекции функции почек у больных с нарушенной систолической функцией левого желудочка на фоне ишемической и гипертонической болезни сердца с применением базисной терапии с включением пентоксифиллина. Это позволило повысить почечный резерв на 21,4 % по сравнению с базисным лечением. Доказано, что при применении в составе комплексной терапии пентоксифиллина у 43 (81,1 %) пациентов удалось снизить проявления застойной сердечной недостаточности и повысить скорость клубочковой фильтрации (СКФ), у 38 (71,7 %) больных нивелировать признаки протеинурии. За счёт повышения СКФ и нормализации процессов канальцевого транспорта нормализовалось суточное выведение электролитов (калия, натрия и хлора) у 69,3 % пациентов. Комплексная терапия с применением производных метилксантина способствовала повышению толерантности к физической нагрузке ($473,8 \text{ м} \pm 6,1 \text{ м}$ при выполнении теста с 6-минутной ходьбой).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, кардиоренальный синдром, функциональный почечный резерв, лечение.

THE POSSIBILITY OF IMPROVING KIDNEY FUNCTION IN PATIENT WITH SYSTOLIC DYSFUNCTION OF LEFT VENTRICLE ON THE BACKGROUND OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND HYPERTENSION

*L. A. Kovalevskaia, L. I. Zagorodnya, T. V. Voronina, V. S. Goidyk,
V. I. Khrushch, O. A. Gerasymenko (Odessa, Ukraine)*

Odessa National Medical University

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of pharmacological therapy of kidney function in patients with impaired left ventricular systolic function on the background of coronary heart disease and hypertension applying basic treatment with pentoxifylline inclusion. There was shown that the use of pentoxifylline in the complex therapy of chronic heart failure can increase renal reserve by 21.4 % compared with convention treatment. It is proved that the application of pentoxifylline in the complex therapy in 43 (81.1 %) patients could reduce display of signs of

congestive heart failure and increase the GFR in 38 (71.7 %) patients reverse the signs proteinuria. Due to the increasing normalization of GFR and ductal transport daily excretion of electrolytes (potassium, sodium and chlorine) has been normalized in 69.3 % of patients. Combined therapy with the use of methylxanthine derivatives improved the exercise tolerance ($473,8 \pm 6,1$ m in the performance test of 6-minutes walking).

Key words: chronic heart failure, cardiorenal, renal functional reserve, treatment.