

УДК 616.12–08.46+616.61]–085

## МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ РЕНІН-ЗАЛЕЖНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

К. А. Бобришев, В. В. Коломієць, Н. В. Супрун, М. П. Чисников, О. В. Боброва

Донецький державний медичний університет,  
Дорожня клінічна лікарня № 1 на станції Донецьк Донецької залізниці,  
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, ренін-ангіотензинова система, нирки, аферентний тонус, еферентний тонус, гемодилуція, загальний білок крові.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — закономірний наслідок більшості захворювань серцево-судинної системи — належить до числа тих медичних проблем сучасного суспільства, значущість яких давно набула соціального характеру. На ХСН хворіють до 2% населення індустріальних країн [1]. Зокрема, у США налічується приблизно 5 млн таких хворих, причому щороку реєструють близько 500 тис. нових випадків [4]. Прогноз у разі ХСН є вкрай несприятливим: загальний показник 5-річного виживання пацієнтів становить 30–40%. Летальність хворих на тяжку недостатність кровообігу становить протягом року 50%. Подібний прогноз мають злякисні новоутворення [3].

За хронічної серцевої недостатності порушується обмін багатьох речовин, однак провідними є розлади водно-електролітного балансу, насамперед недостатнє виведення нирками Натрію та води. Найістотнішу роль у виникненні та розвитку водно-електролітного дисбалансу відіграє ренін-ангіотензинова система (РАС), її вплив вивчено досить добре [12]. Водночас залишається низка досі не розв'язаних проблем. Скажімо, відомо, що в разі тяжкої ХСН функціонування нирок у 20–30% хворих набуває ренін-залежних рис [7, 8]. За наявності цього феномену призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту — життєво необхідних засобів лікування хворих на ХСН — призводить до погіршення клубочкової фільтрації, а інколи й до маніфестації преренальної ниркової недостатності [9]. Вважається, що ренін-залежність ниркової функції є наслідком гіперактивації РАС, зумовленої застосуванням діуретиків, особливо якщо вони спричиняють гіпонатріємію розведення [6]. Проте в деяких випадках хворим із ренін-залежністю серцевої нирки сечогінні препарати не призначали, а змін плаз-

мової концентрації Натрію не було [11]. Крім того, описано спостереження, згідно з якими інколи у хворих із ренін-залежною функцією нирок активація РАС є відносно невеликою, а з іншого боку, не в усіх випадках надмірної активності цієї гормональної системи формується ренін-залежність [10]. Отже, клінічні маркери ренін-залежної діяльності нирок у разі ХСН досі залишаються не визначеними, що ускладнює своєчасне запобігання побічним впливам інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Мета роботи полягала у вивченні механізмів формування ренін-залежної функції нирок у хворих на ХСН для визначення клінічних маркерів цього феномену.

### Матеріали і методи

Обстежено 60 здорових осіб (36 чоловіків і 24 жінок) віком від 37 до 59 років, в середньому ( $54,2 \pm 1,8$ ) року, та 124 хворих на ХСН (78 чоловіків і 46 жінок) віком 39–64 роки, в середньому ( $56,8 \pm 1,4$ ) року, з тривалістю захворювання від 2 до 9 років. У 95 хворих ХСН була зумовлена ішемічною хворобою серця, у 19 — дилатаційною кардіоміопатією, у 10 — міокардитичним кардіосклерозом. У 29 хворих виявлено ХСН I функціонального класу (ФК), у 26 — II ФК, у 31 — III ФК і в 38 — IV ФК (за класифікацією NYHA).

Для вивчення екскреторної функції нирок вимірювали діурез, а в сечі та плазмі крові визначали концентрації креатиніну та Натрію. За допомогою відомих формул розраховували швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та екскреції Натрію ( $U_{NaV}$ ). Концентрацію Натрію в плазмі крові та сечі вимірювали методом полуменевої фотометрії на апараті «Цейс-3». Вміст креатиніну в плазмі крові та сечі визначали за допомогою спектрофотометра СФ-4А. Концентрацію загаль-

ного білка крові визначали біуретовим методом, активність реніну плазми (АРП) — радіоімунним методом із застосуванням набору «Immunotech Angiotensin I RIA kit» (Чехія). Для вивчення центральної та ренальної гемодинаміки вимірювали артеріальний тиск сфїгмоманометричним способом, периферійний венозний тиск за допомогою флєботонометра Вальдмана, ударний об'єм та нирковий кровотік ультрасонографічним методом. За показником гематокриту розраховували значення ниркового плазматому. Показники ударного об'єму та ниркового кровотоку визначали на апараті «Siemens». Загальну (R) та еферентну ( $R_E$ ) резистентність судин нирок, а також показники інтрагломерулярного тиску (гідростатичний ( $P_G$ ), онкотичний (h) та результуючий фільтраційний (PФТ) тиск) розраховували за формулами D. M. Gomez [5].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою стандартних пакетів програми Microsoft Excel. Дані наведено у вигляді  $M \pm m$ .

### Результати та обговорення

У хворих на ХСН відзначили погіршення, порівняно зі здоровими, гуморального профілю. Про це свідчить прогресування — із збільшенням декомпенсації — підвищення АРП (табл. 1). Наприклад, уже в разі ХСН I ФК активність реніну плазми на 75,0% перевищує аналогічний показник у здорових ( $p=0,047$ ). Рівень АРП у хворих із II ФК перевищує такий в осіб з контрольної групи у 2,9 рази ( $p<0,001$ ), а в зіставленні з пацієнтами I ФК — на 66,1% ( $p=0,006$ ). У разі ХСН III ФК має місце подальше зростання АРП, рівень якої на чверть вищий, ніж у попередній групі обстежених ( $p=0,025$ ). З такою динамікою вочевидь контрастує середнє значення АРП у хворих на ХСН IV ФК: нам не вдалося виявити тенденції до подальшого зростання цього показника, оскільки між

значеннями АРП у групах хворих на ХСН III і IV ФК статистично значущих відмінностей не було.

Аналізуючи індивідуальні дані, з'ясували, що, на відміну від здорових осіб та інших хворих на ХСН, пацієнти із IV ФК не становлять однорідної за рівнем АРП групи. 3-поміж 31 обстеженого нами хворого на ХСН IV ФК у 17 (54,8%) зареєстровано високу АРП, середнє значення якої дорівнювало ( $5,79 \pm 0,26$ ) нг/(мл·год), тоді як у 14 (45,2%) пацієнтів — ( $1,81 \pm 0,15$ ) нг/(мл·год).

Згідно з даними, наведеними в табл. 1, вже у хворих на ХСН I ФК спостерігається тенденція до підвищення загального судинного опору нирок, причому в 6 (20,7%) з 29 обстежених він вочевидь перевищує референтні значення. Середнє значення R у цих хворих є статистично значущо ( $p<0,001$ ) вищим, ніж у контрольній групі. У разі ХСН II ФК загальний судинний опір тільки у трьох (11,5%) з 26 обстежених залишається у межах норми, а в інших тією чи іншою мірою перевищує її. При цьому середнє значення R є істотно більшим, ніж таке не лише в контрольній групі, але й у хворих на ХСН I ФК (в обох зіставленнях  $p<0,001$ ). Із подальшим прогресуванням декомпенсації ХСН загальний судинний опір нирок продовжує зростати, причому середні його значення у пацієнтів із III і IV ФК мають статистично значущі відмінності як одна від одної, так і від середніх значень у здорових осіб і хворих із I та II ФК ( $p<0,001$  в усіх зіставленнях).

У підвищенні R істотна роль належить підвищенню тону еферентних артеріол (див. табл. 1). Якщо питома вага  $R_E$  в загальній ренальній резистентності серед осіб контрольної групи становила ( $23,6 \pm 0,4$ )%, у разі ХСН I ФК — ( $24,0 \pm 0,3$ )%, то у хворих із II і III ФК вона істотно підвищувалася — до ( $25,3 \pm 0,5$ ) і ( $28,0 \pm 0,5$ )% відповідно (щоразу  $p<0,05$ ). Водночас у пацієнтів із IV ФК хоч  $R_E$  і була статистично значущо ( $p=0,039$ ) вищою проти такої у хворих попередньої групи, вона ста-

Таблиця 1

Показники активності реніну плазми, ниркової гемодинаміки у здорових осіб і хворих на хронічну серцеву недостатність різних функціональних класів ( $M \pm m$ )

| Показник                       | Здорові особи, $n=60$ | Хворі на ХСН, $n=124$ |                    |                   |                   |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|                                |                       | I ФК, $n=29$          | II ФК, $n=26$      | III ФК, $n=31$    | IV ФК, $n=38$     |
| АРП, нг/(мл·год)               | $1,08 \pm 0,19$       | $1,89 \pm 0,33^*$     | $3,14 \pm 0,22^*$  | $3,95 \pm 0,24^*$ | $4,00 \pm 0,48^*$ |
| R, дин·с·см <sup>-5</sup>      | $5314 \pm 76$         | $6191 \pm 103^*$      | $9330 \pm 220^*$   | $12805 \pm 244^*$ | $16708 \pm 310^*$ |
| $R_E$ , дин·с·см <sup>-5</sup> | $1254 \pm 52$         | $1485 \pm 61^*$       | $2356 \pm 71^*$    | $3585 \pm 97^*$   | $3889 \pm 104^*$  |
| ШКФ, мл/хв                     | $94,8 \pm 3,1$        | $80,2 \pm 3,2^*$      | $67,9 \pm 2,3^*$   | $58,7 \pm 1,9^*$  | $49,6 \pm 1,4$    |
| ФФ, %                          | $14,2 \pm 0,4$        | $13,7 \pm 0,3$        | $17,4 \pm 0,4^*$   | $19,7 \pm 0,2^*$  | $23,4 \pm 0,2^*$  |
| $U_{Na}V$ , ммоль/д            | $362,9 \pm 13,0$      | $272,2 \pm 8,6^*$     | $193,0 \pm 11,5^*$ | $99,4 \pm 7,2^*$  | $30,2 \pm 5,8^*$  |

\* Значення статистично значущо відрізняється від аналогічного у здорових осіб,  $p<0,05$ .

новила лише  $(23,3 \pm 0,4)\%$  загального васкулярного тонусу нирок.

Зіставлення рівнів АРП і ренального судинного тонусу виявило щільний позитивний зв'язок: коефіцієнт кореляції між АРП та R дорівнював  $+0,683$  ( $p < 0,05$ ). Водночас кореляція між АРП та  $R_E$  була щільнішою:  $r = +0,792$  ( $p < 0,01$ ). Це свідчить, по-перше, про збільшення під впливом підвищеної активності РАС тонусу ниркових судин, а по-друге, про переважний вплив цієї гормональної системи на виносні артеріоли клубочків.

Цікаво, що під час аналізу кореляції між судинною резистентністю та АРП у хворих на ХСН IV ФК виявлено істотні відхилення від загальної картини. В цілому у групі хворих цей зв'язок був слабким:  $r = +0,487$  ( $p < 0,05$ ). Проте після виокремлення з цієї групи підгруп з різним рівнем АРП відзначено таку закономірність: в осіб з високою АРП  $r = +0,929$  ( $p < 0,01$ ), водночас у хворих із нормальною АРП коефіцієнт кореляції виявився низьким і недостовірним:  $r = +0,347$  ( $p = 0,100$ ). Отже, роль РАС у регуляції васкулярної резистентності у хворих з різним рівнем АРП не є однозначною. За високої активності РАС контроль цієї системи над судинним тонусом нирок надто великий і перевищує такий у здорових осіб та хворих інших груп. У разі нормальної активності РАС її констрикторні впливи на еферентні артеріоли є менш значимими, тобто у цих пацієнтів тонус виносних судин контролюється переважно іншими гормональними системами.

Із погіршенням перебігу ХСН значення ШКФ знижується (див. табл. 1). Дійсно, тенденція до редукції цього показника має місце вже у пацієнтів із I ФК, оскільки його середнє значення є на  $15,4\%$  нижчим проти контрольного ( $p = 0,005$ ). У разі подальшого прогресування ХСН ШКФ зменшується більшою мірою, унаслідок чого в жодного хворого з IV ФК ми не виявили її нормального значення (у групі зниження ШКФ становило в середньому  $47,7\%$ ,  $p < 0,001$ ). Середні значення клубочкової фільтрації у пацієнтів з ХСН різної тяжкості статистично значущо відрізняються як одне від одного, так і від середнього в контрольній групі.

Зменшення ШКФ у хворих на ХСН зумовлюється переважно підвищенням тонусу еферентних гломерулярних судин. Про це свідчить динаміка показника фільтраційної фракції (ФФ) (див. табл. 1). Якщо у хворих на ХСН I ФК значення ФФ ще статистично значущо не відрізняється від аналогічного параметра у здорових осіб, то вже у хворих на ХСН II ФК воно істотно ( $p < 0,001$ ) збільшується, причому у хворих із IV ФК значення ФФ у 1,6 разу перевищує верхню межу референтного значення. Відповідно динаміка ФФ

щільно пов'язана зі змінами тонусу еферентних артеріол, і ця залежність наростає із посиленням декомпенсації: у контрольній групі  $r = +0,707$ ; у групі хворих на ХСН I ФК  $r = +0,724$ ; II ФК —  $r = +0,755$  (в усіх випадках  $p < 0,05$ ), III ФК —  $r = +0,790$  ( $p < 0,01$ ), IV ФК —  $r = +0,766$  ( $p < 0,05$ ).

Порівняння показників ШКФ і АРП виявило таке. Коефіцієнт кореляції, розрахований на підставі даних, отриманих за всіма групами обстежених, демонструє досить щільну обернену залежність:  $r = -0,606$  ( $p < 0,05$ ). При цьому посилення циркуляторних розладів супроводжується підвищенням щільності зв'язку у контрольній групі  $r = -0,491$  ( $p > 0,05$ ), у хворих на ХСН I ФК  $r = -0,533$  ( $p < 0,05$ ), II ФК —  $r = -0,643$  ( $p < 0,01$ ), III ФК —  $r = -0,631$  ( $p < 0,01$ ). Особливий інтерес становить зіставлення АРП і ШКФ у групі хворих на ХСН IV ФК, у якій, на відміну від усіх інших груп обстежених, зв'язок виявився позитивним і вкрай слабким:  $r = +0,301$  ( $p < 0,05$ ). Проаналізувавши кореляцію між цими величинами після виокремлення підгруп з високою і нормальною АРП, з'ясували, що за надмірної активації РАС зв'язок мав щільний позитивний характер:  $r = +0,779$  ( $p < 0,01$ ), тоді як у хворих, рівень АРП у яких не виходив за межі референтних значень, міра зворотного зв'язку виявилася слабкою, а сам зв'язок недостовірним:  $r = -0,258$  ( $p > 0,05$ ). Таким чином, у хворих на тяжку ХСН з високим рівнем АРП клубочкова фільтрація набуває спотворених рис ренін-залежності. Водночас у пацієнтів із тяжкою ХСН і нормальним рівнем АРП процес фільтрації «вислизає» від дії РАС і регулюється якимись іншими чинниками.

Зіставлення АРП і  $U_{Na}V$ , яка також погіршується із збільшенням декомпенсації (див. табл. 1), виявило картину, подібну до взаємозв'язку між АРП і ШКФ. Коефіцієнт кореляції між АРП і  $U_{Na}V$  в цілому дорівнює  $-0,674$  ( $p < 0,05$ ), у групі хворих із IV ФК  $r = +0,217$  ( $p > 0,05$ ), у підгрупі хворих на тяжку ХСН з високим рівнем АРП  $r = +0,692$  ( $p < 0,01$ ), серед хворих на тяжку ХСН з нормальним рівнем АРП  $r = -0,306$  ( $p > 0,05$ ). Отже, якщо з прогресуванням ХСН здебільшого спостерігається одночасне з активацією РАС і зумовлене нею погіршення ниркового виведення Натрію, то за тяжкої ХСН в одній частині пацієнтів (з високою АРП) екскреція Натрію стає ренін-залежною, а в іншій (з нормальною АРП), навпаки, виведення Натрію лише невеликою мірою визначається біологічною активністю РАС.

Виявлена нами в підгрупі хворих із IV ФК з високою АРП ренін-залежність фільтраційної та екскреторної діяльності нирок свідчить про якісно інший тип регуляції функціонування серцевої нирки, для розшифрування якого потрібно про-

аналізувати інтимні механізми внутрішньоклубочкової гідродинаміки.

Як зазначено вище, що тяжча ХСН, то вищим є тонус ренальних судин. Це нібито свідчить про те, що зменшення ШКФ є простим наслідком редукції ниркового кровотоку, яка зумовлює зниження тиску «на вході» до клубочка, тобто в аферентній артеріолі. Проте дані, які наведено в табл. 2, свідчать про інше: незважаючи на прогресування ішемії нирок, середнє значення  $P_G$  у хворих із I, II і III ФК залишається сталим і таким, що практично дорівнює значенню у контрольній групі. Стабілізація інтрагломерулярного гідростатичного тиску в цих умовах може бути досягнута лише за рахунок підвищення судинного опору «на виході», тобто потрібний рівень  $P_G$  підтримується зумовленим РАС спазмом виносних артеріол. Справді, вище вже зазначено, як відповідно до ступеня тяжкості ХСН змінюється частка еферентної резистентності в структурі загального судинного опору нирок. Отже, причина погіршення клубочкової фільтрації за наявності ХСН полягає, як правило, не в зменшенні  $P_G$ , а в зниженні сумарної величини, що визначає інтенсивність процесів фільтрації, — РФТ, який за відсутності значної альбумінурії є різницею між  $P_G$ , з одного боку, і сумою онкотичного тиску плазми гломерул і внутрішньоканальцевого гідростатичного тиску первинної сечі, з іншого боку. Оскільки тубулярний тиск у разі ХСН не змінюється [2], ми у своїх розрахунках виходили з припущення сталості цієї величини і приймали її такою, що дорівнює 15 мм рт. ст. Таким чином, у разі ХСН РФТ залежить від балансу двох різноспрямованих сил — гідростатичного й онкотичного тиску. Звідси випливає, що зменшення РФТ (і ШКФ) на тлі збереженого  $P_G$  зумовлене підвищенням онкотичного тиску.

Згідно з нашими розрахунками (див. табл. 2),

вже у хворих на ХСН I ФК має місце статистично значуще ( $p < 0,001$ ) збільшення значення  $h$  внутрішньоклубочкової плазми, яке на 13% перевищує аналогічний показник у контрольній групі. У хворих із II і III ФК спостерігається подальше збільшення  $h$ , внаслідок чого середні значення цього параметра статистично значущо відрізняються як від значення в групі хворих із I ФК ( $p < 0,001$ ), так і поміж собою ( $p = 0,019$ ). Підвищення онкотичного тиску з прогресуванням ХСН спричиняють: 1) збільшення загальної васкулярної резистентності нирок, яке, за законами гідродинаміки, зменшує кількість рідкої частини плазми, що тече крізь ренальні судини (коефіцієнт кореляції між  $R$  і  $h$  дорівнює  $+0,683$ ,  $p < 0,05$ ); 2) збільшення ФФ плазми ( $r = +0,737$ ,  $p < 0,01$ ). Обидва явища є наслідками судинних впливів РАС і зумовлюють підвищення концентрації білка в плазмі гломерул (див. табл. 2). Це і є безпосередньою причиною збільшення  $h$ . Змінам онкотичного тиску відповідає динаміка РФТ, який зменшується з посиленням циркуляторних розладів (див. табл. 2). У хворих на ХСН РФТ зменшується порівняно з контрольною групою: у разі I ФК на 33,4%, II ФК — на 43,3%, III ФК — на 45,6% (щоразу  $p < 0,001$ ). З величиною РФТ має щільний кореляційний зв'язок ШКФ:  $r = +0,857$  ( $p < 0,01$ ). Отже, хоч у хворих на ХСН I–III ФК васкулярні явища РАС сприяють збереженню інтрагломерулярного гідростатичного тиску, сумарний вплив цієї гормональної системи на процеси внутрішньоклубочкової гідродинаміки зумовлює погіршення фільтрації. Це пояснює, чому в пацієнтів із I, II і III ФК нам вдалося виявити щільний зворотний зв'язок між АРП і ШКФ.

Зовсім інші закономірності мають фільтраційні процеси, що відбуваються в серцевій нирці у хворих із IV ФК з високим рівнем АРП. На відміну від здорових осіб і пацієнтів інших

Таблиця 2

Чинники, що визначають клубочкову фільтрацію у здорових осіб і хворих на хронічну серцеву недостатність I, II, III, IV функціональних класів з високою активністю реніну плазми ( $M \pm m$ )

| Показник                        | Здорові особи, $n = 60$ | Хворі на ХСН, $n = 67$ |                 |                  |                               |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|
|                                 |                         | I ФК, $n = 17$         | II ФК, $n = 16$ | III ФК, $n = 17$ | IV ФК з високою АРП, $n = 17$ |
| $P_G$ , мм рт. ст.              | 57,1 ± 0,9              | 56,3 ± 0,9             | 55,3 ± 0,8      | 56,5 ± 0,8       | 49,0 ± 0,8*                   |
| $h$ , мм рт. ст.                | 25,0 ± 0,4              | 28,2 ± 0,5*            | 30,6 ± 0,4*     | 32,2 ± 0,5*      | 25,9 ± 0,3                    |
| РФТ, мм рт. ст.                 | 17,1 ± 0,3              | 13,1 ± 0,4*            | 9,7 ± 0,3*      | 9,3 ± 0,4*       | 8,1 ± 0,2*                    |
| СМ, г/л                         | 78,9 ± 0,2              | 76,5 ± 0,3             | 81,2 ± 0,1*     | 84,3 ± 0,2*      | 72,9 ± 0,3*                   |
| Вміст білка в плазмі крові, г/л | 73 ± 2                  | 71 ± 3                 | 74 ± 2          | 75 ± 2           | 64 ± 3*                       |
| Гематокрит, %                   | 0,44 ± 0,02             | 0,42 ± 0,02            | 0,43 ± 0,01     | 0,43 ± 0,01      | 0,35 ± 0,02*                  |

\* Значення статистично значущо відрізняється від аналогічного у здорових осіб,  $p < 0,05$ .

груп, вміст білка у плазмі крові в цих хворих зменшений, можливо, внаслідок гемодилуції, про що свідчить зниження у хворих цієї підгрупи показника гематокриту, тоді як в інших пацієнтів рівень гематокриту є статистично значущо вищим (див. табл. 2). Це зумовлює редукцію інтрагломерулярної концентрації білка, а отже, і зниження онкотичного тиску внутрішньоклубочкової плазми, який перешкоджає фільтрації. Розрахунки свідчать: якби величина  $P_G$  залишалася на рівні, який реєструється у хворих із III ФК, то РФТ становив би 15–16 мм рт. ст., чого достатньо для підтримання ШКФ у діапазоні від 83 до 89 мл/хв. Інакше кажучи, головним підсумком впливу РАС на рівні клубочка є вже не підвищення онкотичного тиску, який зменшує РФТ, а підтримання  $P_G$ , що стабілізує РФТ. Таким чином, на тлі зменшення концентрації білка плазми надмірна активація РАС здатна лише посилити фільтрацію, а це означає, що «набряк» крові створює якісно нові умови, які зумовлюють інверсію біологічних впливів ангіотензину II. Відображенням цього є щільний позитивний зв'язок між рівнем АРП і ШКФ.

Проте низький серцевий викид, властивий для хворих на ХСН IV ФК, є потужним стимулом для утримування Натрію і води. Оскільки активація РАС вже не здатна забезпечити консервацію цих речовин, починають функціонувати інші механізми, які пригнічують екскреторну діяльність серцевої нирки. Справді, як зазначено вище, в обстежених хворих із IV ФК спостерігається зменшення внеску до величини R еферентного тонуусу, частка якого загалом за даними групи становить 23,3%, а в підгрупі пацієнтів з високою АРП — 21,6%. Отже, незважаючи на максимальну активність РАС (яка зумовлює звуження виносних артеріол і майже не впливає на аферентні судини [13]) і подальше збільшення абсолютного рівня еферентного тонуусу, у затримуванні води та електролітів зростає роль аферентної резистентності. Остання надто мало залежить від РАС, тому слід визнати, що при цьому активуються якісь інші вазоактивні речовини.

Зумовлене дією цих речовин надмірне збільшення аферентного тонуусу спричиняє подальше зменшення тиску «на вході» без достатнього для повної компенсації підвищення тиску «на виході», внаслідок чого  $P_G$  знижується на 14,2% ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 2). Через те, незважаючи на малий онкотичний тиск, РФТ виявляється ста-

тистично значущо нижчим, ніж у хворих із III ФК ( $p = 0,011$ ).

У хворих на ХСН IV ФК з нормальним рівнем АРП гематокрит, структура ренального судинного тонуусу і внутрішньогломерулярна динаміка фільтраційних процесів мали характер, що був якісно ідентичним властивому пацієнтам із I–III ФК.

Таким чином, здійснений аналіз визначає основні характеристики ренін-залежної діяльності серцевої нирки у хворих на ХСН IV ФК: 1) зумовлене гемодилуцією зменшення концентрації загального білка плазми крові; 2) високий рівень АРП; 3) значне збільшення питомої ваги аферентного тонуусу в структурі підвищеного загального ниркового опору.

### Висновки

1. Для ХСН I–III ФК властивим є збільшення загального тонуусу ниркових судин, переважно внаслідок констрикції еферентних артеріол клубочків, що зумовлене підвищеною активацією РАС. Інтрагломерулярний гідростатичний тиск зберігається на сталому рівні, водночас концентрація внутрішньоклубочкового білка і, відповідно, онкотичний тиск зростають, а це спричиняє погіршення клубочкової фільтрації та екскреції Натрію.

2. У хворих на ХСН IV ФК з нормальною АРП немає кореляційної залежності між АРП, з одного боку, і судинним тонуусом нирок, клубочковою фільтрацією та екскрецією Натрію, з іншого боку, що свідчить про зменшення ролі РАС у затриманні Натрію.

3. У хворих на ХСН IV ФК з високою АРП формується ренін-залежна діяльність нирок, за якої зменшенню клубочкової фільтрації протидіє гіперактивація РАС. Ренін-залежний режим фільтрації та екскреції Натрію формується в умовах редукції гломерулярних гідростатичного і онкотичного тисків плазми, що зумовлене зниженням концентрації загального білка крові на тлі гемодилуції. Це пов'язане із зростанням питомої ваги тонуусу аферентних артеріол у підвищеній судинній резистентності нирок.

Теоретично клінічні маркери ренін-залежності функціонування нирок за наявності ХСН можуть виконувати роль предикторів несприятливої дії інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту у хворих з цим феноменом. Проте потрібні подальші дослідження, які б дали змогу перевірити це припущення на практиці.

### Цитована література

1. Беленков Ю. Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 26–29.

2. *Вандер А.* Физиология почек.— СПб.: Питер, 2000.— 256 с.
3. *Воронков Л. Г.* Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Л. Г. Воронков, В. Н. Коваленко, Д. В. Рябенко.— К.: Морион, 1999.— 127 с.
4. *Малая Л. Т.* Новое в лечении хронической недостаточности кровообращения // Укр. терапевт. журн.— 2001.— № 1.— С. 5–16.
5. *Шюк О.* Функциональное исследование почек.— Прага: Авиценум, 1981.— 344 с.
6. *Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* / J. B. Kostis, B. Shelton, G. Gosselin et al. // *Am. Heart J.*— 1996.— Vol. 131, N 2.— P. 350–355.
7. *Brater D. C.* Diuretic therapy // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 339, N 6.— С. 387–395.
8. *Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: The EPICAL study* / M. Echemann, F. Zannad, S. Brianon et al. // *Am. Heart J.*— 2000.— Vol. 139, N 4.— P. 624–631.
9. *Gavras H.* Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure / H. Gavras, H. R. Brunner // *Hypertension.*— 2001.— Vol. 37.— P. 342–345.
10. *Mechanisms underlying renoprotection during renin-angiotensin system blockade* / M. W. Taal, G. M. Chertow, H. G. Rennke et al. // *Renal Physiol.*— 2001.— Vol. 280.— P. 343–355.
11. *Packer M.* Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system / M. Packer, W. H. Lee, P. D. Kessler // *Circulation.*— 1986.— Vol. 74, N 4.— P. 766–774.
12. *Role of angiotensin II and bradykinin in the renal regional blood flow responses to angiotensin-converting enzyme inhibition in dogs* / S. A. Omoro, D. S. A. Majid, S. S. El-Dahr, L. G. Navar // *Renal Physiol.*— 1999.— Vol. 276.— P. 271–277.
13. *Schrier R. W.* Hormones and hemodynamics in heart failure / R. W. Schrier, W. T. Abraham // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341, N 8.— С. 577–585.

## Механизмы формирования ренин-зависимой функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью

*К. А. Бобрышев, В. В. Коломиец, Н. В. Супрун, Н. П. Чисников, Е. В. Боброва*

Цель работы — изучить механизмы формирования ренин-зависимой функции почек при хронической сердечной недостаточности (ХСН) для определения клинических маркеров этого феномена. Показано, что ХСН свойственна гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, вызывающей повышение тонуса эфферентных артериол. У 10 больных ХСН I–III функциональных классов (ФК) это способствовало стабилизации гидростатического давления в клубочке, но одновременно приводило к возрастанию онкотического давления. Результирующее фильтрационное давление, клубочковая фильтрация и экскреция натрия снижаются. При ХСН IV ФК с высокой активностью ренина плазмы (АРП) вследствие гемодилюции гломерулярное онкотическое давление падает, компенсаторно возрастает тонус афферентных артериол, поэтому снижение результирующего фильтрационного давления, клубочковой фильтрации и экскреции натрия происходят за счет уменьшения гидростатического давления в клубочке. Ренин-зависимость почечной функции при ХСН развивается при сочетании обусловленного гемодилюцией снижения концентрации общего белка плазмы крови, высокого уровня АРП, значительного увеличения удельного веса афферентного тонуса в структуре повышенного общего сосудистого сопротивления почек.

## Mechanisms of renin-dependent renal function formation in patients with chronic heart failure

*K. A. Bobryshev, V. V. Kolomiets, N. V. Suprun, M. P. Chysnykov, O. V. Bobrova*

The aim of the study was to investigate the mechanisms of renin-dependent renal function formation in chronic heart failure (CHF) for determination of the clinical markers of this phenomenon. It has been demonstrated that renin-angiotensin system's (RAS) hyperactivation was peculiar to CHF and caused the increase of efferent arterioles' tone. In 10 patients with CHF of I–III functional classes (FC) this promoted the stabilization of glomerular hydrostatic pressure but simultaneously caused the increase of oncotic pressure. The resulting filtration pressure, glomerular filtration rate and sodium excretion having been decreased. In patients with CHF of IV FC with high plasma renin activity (PRA), the glomerular oncotic pressure is reduced due to hemodilution, the compensatory afferent tone increase takes place and therefore the decrease of resulting filtration pressure, glomerular filtration rate and excretion of sodium was due to the reduction of hydrostatic pressure in glomerule. Thus, renin-dependency of renal function in CHF developed in combination of the following factors: fall of total protein concentration in blood caused by hemodilution, high level of PRA, considerable increase of specific gravity of afferent tone in the structure of the increased total vascular resistance of kidney.