

*Кинванлун И.Г., Какеев Б.А., Сабиров И.С., Муркамилов И.Т.*

**ӨНӨКӨТ ӨПКӨ ООРУСУ МЕНЕН ӨПКӨ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ ЖАНА  
ЖҮРӨКТҮН ОҢ БАШТЫКЧАСЫНЫН ЖЕТИШСИЗДИГИНИН ӨТҮШҮП  
КЕТҮҮСҮНҮН НЕЙРОГОРМОНАЛДЫК СТАТУСУ ЖАНА БӨЙРӨК  
ГЕМОДИНАМИКАСЫНЫН АБАЛЫ (АДАБИЯТКА СЕРЕП)**

*Кинванлун И.Г., Какеев Б.А., Сабиров И.С., Муркамилов И.Т.*

**НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ  
ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И  
ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*I.G. Kinvanlun, B.A. Kakeev, I.S. Sabirov, I.T. Murkamilov*

**NEUROHORMONAL STATUS AND STATE INSIDE RENAL  
HEMODYNAMICS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
COMPLICATED BY PULMONARY HYPERTENSION AND RIGHT  
HEART FAILURE (LITERATURE REVIEW)**

УДК: 616.24: 616.61-005

Өнөкөт өпкө оорусу (ӨӨО) дүйнө жүзү боюнча өлүм-дүн негизги себептеринин бири болуп саналат, жана анын эпидемиологиялык көрсөткүчтөрү мындан ары да кыйшаюусуз өнүгөт. Акыркы жылдары өнөкөт өпкө оорусу өпкөгө тиешеси жок көрүнүштөр менен берилген системалуу оору катары саналат, алар өнөкөт өпкө оорусунун даарылоо учурунда начарлашына алып келет. Алардын ичинен, сийдикти бөлүп чыгаруу системасынын бузулушу, гипоксиянын таасири, системалуу сезгениши, ошондой эле чылым чегүү учурунда бөйрөктүн функцияларына өнөкөт өпкө оорусунун таасири жөнүндө изилденип жатат. Бул макалада өнөкөт өпкө оорулары боюнча өпкө гипертензиясы жана оң жүрөк оорусу (ОЖО) менен татаал ооруган бир бөйрөк айлануу жана нейрогормоналдык статусу ичиндеги маалымат абалын талкуулап, негизги патогенетикалык механизмдери өнөкөт өпкө жүрөк жана ЭЖМ менен түйдөктүк чылкалоо курсу төмөндөгөнүн сүрөттөйт. Негизги вазоактивдүү гормондор бөйрөк кан агымынын жөнгө салуу менен алектенген.

**Негизги сөздөр:** бөйрөк гемодинакасы, өнөкөт өпкө оорусу, өпкө гипертензиясы, өнөкөт өпкө жүрөк, нейрогормоналдык жөнгө салуу, ангиотензин II.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается одной из основных причин смерти во всем мире, при этом ее эпидемиологические показатели неуклонно продолжают расти. В последние годы считается, что хроническая обструктивная болезнь легких это системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые могут отягощать течение хронической обструктивной болезни легких. Среди них это расстройство мочевыделительной системы, нами уже изучены влияние гипоксии, системное воспаление, а также табакокурение при хронической обструктивной болезни легких на состояние почечной функции. В данной статье рассматриваем данные о состоянии внутрипочечной гемодинамики и нейрогормональный статус у пациентов с осложненной легочной гипертонией и правожелудочковой сердечной недостаточностью при хронической обструктивной болезни легких, описаны основные патогенетические механизмы снижения скорости клубочковой фильтрации при хроническом

легочном сердце и правожелудочковой сердечной недостаточности. Определены основные вазоактивные гормоны участвующее в регуляции почечного кровотока.

**Ключевые слова:** почечная гемодинамика, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертония, хроническое легочное сердце, нейрогормональная регуляция, ангиотензин II.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered one of the leading causes of death worldwide, while its epidemiological indicators are steadily growing. In recent years, it is believed that chronic obstructive pulmonary disease is a systemic disease with multiple extrapulmonary manifestations that can aggravate the course of chronic obstructive pulmonary disease. Among them is a disorder of the urinary system, we have already studied the effect of hypoxia, systemic inflammation, as well as smoking in chronic obstructive pulmonary disease on the state of renal function. In this article, we review data on the state of renal hemodynamics and neurohormonal status in patients with complicated pulmonary hypertension and right ventricular heart failure (RVHF) in chronic obstructive pulmonary disease, and describe the major pathogenetic mechanisms in reducing the rate of glomerular filtration in the chronic pulmonary heart and PSC. The main vasoactive hormones involved in the regulation of renal blood flow

**Key words:** renal hemodynamics, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart disease, neurohormonal regulation, angiotensin II.

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – считается одной из основных причин смертности во всем мире. Это связано с большим количеством коморбидности. Множественные эпидемиологические исследования показали, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза и занимает четвертое место в России среди основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1-3]. Почки являются органом-мишенью как при ХСН, так и при ХОБЛ, но нефрологические аспекты заболеваний

легких исследованы недостаточно. ХОБЛ является заболеванием респираторного тракта с такими доказанными системными эффектами, как гипоксемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс и, как следствие, эндотелиальная дисфункция [4-5]. Большой интерес представляет изучение у больных ХОБЛ внутрипочечной гемодинамики, нарушение которой сопровождается повышением реабсорции натрия в почечных канальцах, задержкой воды, что приводит к легочной гипертензии и ремоделированию правого желудочка с последующим формированием правожелудочковой сердечной недостаточности (ПСН) [6-10]. Общей чертой нарушение функции почек при легочной гипертензии (ЛГ) представляет собой кардиоренальный синдром (КРС) 2-го типа, клиническое состояние, при котором течение ХСН приводит к формированию почечной дисфункции. Доказательства наличия КРС в развитии ЛГ вытекает из наблюдающейся высокой корреляции между давлением правого предсердия и дисфункцией почек, причем степень корреляции была выше чем при ассоциации с сердечным индексом у пациентов с ЛГ [11-12]. Четкая взаимосвязь повышенного давления правого предсердия и почечной дисфункции отражает важность венозного застоя в большом круге кровообращения в формировании почечной дисфункции [13-15]. Результаты исследования Frank L. Dini и соавторы показали [16], что дисфункция правого желудочка (ПЖ) с увеличением его размеров Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE - показатель для оценки продольной функции ПЖ и показывает степень систолического движения латеральной части трехстворчатого кольца к верхушке) был менее 14 мм, является важным фактором, определяющим развитие почечной дисфункции у этих пациентов. Сниженный TAPSE связан с повышением давления правого предсердия (ДПП) и уровня NT-proBNP (предшественник мозгового натрийуретического пептида), а также уменьшением системного артериального давления, что свидетельствует о венозном скоплении и снижении давления перфузии в почках определяет возможные двустороннюю патофизиологическую взаимосвязь между дисфункцией правого желудочка и почечным повреждением. О ранних нарушениях внутрипочечной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) наглядно демонстрирует исследования И.Г. Меньшикова и соавт, где пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от наличия ЛГ и стадии ХЛС. В первой группе у пациентов без ЛГ, исследование почечных артерий без изменения, во второй группе с наличием ЛГ, но без ПСН отмечает снижение скорости в дуговой и междольковых артериях почек, увеличение в них пульсационного индекса, в третьей группе с наличием декомпенсированного ХЛС и ПСН выявлено увеличение пульсационного и резистивного индексов в дуговых, междольковых, сегментарных отделах почечной артерии и даже в его основном стволе, отмечается значительное снижение их скоростных показателей. Снижение скоростных

показателей и увеличение сосудистого тонуса свидетельствует об активации РААС в ответ на нарастающую бронхообструкцию [17]. Подобные наблюдения соответствует у пациентов с различными формами сердечной недостаточности, где было показано, что повышение давления в правых отделах сердца является важным предиктором ухудшения функция почек [18-19]. Повышение венозного давления по большому кругу кровообращения способствует снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), T. Ryan Demme и соавторы показали, что снижение сердечного выброса и почечного кровотока являются важнейшими детерминантами СКФ у пациентов с ХСН [20-21]. Снижение СКФ сопровождалось уменьшением почечного кровотока и почечной доли сердечного выброса, а также увеличением сосудистого сопротивления почек. Лица с наибольшим нарушением СКФ имели самые низкие фракции фильтрации и увеличение общего сосудистого сопротивления почек – корреляция между СКФ и фракцией фильтрации ( $r = 0,492$ ;  $p < 0,003$ ), что указывает на зависимость СКФ от афферентной, а не эфферентной вазоконстрикции, в условиях низкой почечной перфузии [22]. В конечном итоге можем отметить, что повышенное почечное венозное давление приводит к снижению СКФ путем увеличения интерстициального и трубчатого гидростатического давления в почках, снижения почечного кровотока и перфузионного давления в почках.

У пациентов с ЛАГ выявлена повышенная нейрорегуляторная активация [23-27]. Повышенная системная и локальная активность РААС регулируется в различных органах и тканей (жировой ткани, органов пищеварения, сосудистой сети головного мозга, лимфатической ткани, и сердца) [28]. Системная активность РААС регулируется, путем выработки ренина, секретируемого юкстагломерулярными клетками почки, расщеплением ангиотензиногена в ангиотензин I, который впоследствии с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) приводит к образованию ангиотензина II [29,30]. Увеличение уровня ренина, повышение активности РААС, продемонстрировано у пациентов ЛГ по уровню циркулирующий ренина, ангиотензина I и ангиотензина II, вазопрессина и косвенному маркеру активации РААС - выраженной гипонатриемии в плазме крови [31]. В свою очередь длительная гиперактивация РААС система способствует прогрессирования ЛГ, увеличению активности АПФ, усиленной продукции ангиотензина II в сосудах легочного ложа и сопровождается гиперплазией эндотелиальных клеток легочной артерии [32]. По данным И.Г. Меньшикова и соавт, у пациентов с ЛГ без ХЛС отмечается повышение ренина 1,60 нг/мл/час, при наличии ЛГ с компенсированным ХЛС обнаружено повышение ренина в плазме крови, повышается альдостерон до 185,7 пг/мл. При развитии застойных явлений в большой круг кровообращения у больных с декомпенсированным ХЛС и ПСН обнаружено значительное повышение уровня альдостерон плазмы крови до 236,2 пг/мл, однако при этом уровень ренина был ниже, чем у пациентов с

компенсированным ХЛС, что объясняется выраженной вазоконстрикторной активностью почечных артерий [17]. Хотя неясно, повышение нейрогормональной активации вызвана развитием ПСН или симпатической активацией. Волокна симпатической нервной системы локализуется в бифуркации основание легочного артерии [33]. При легочной артериальной денервации, снижается нейрогормональная активность в экспериментальных моделях, так после симпатической денервации при ЛГ улучшились показатели легочной гемодинамики и их функциональный статус. Кроме того, помимо симпатoadренальной нервной системы и ПСН, вклад в активацию РААС системы вносит, и системная гипоксемия [34]. При наличии почечной дисфункции должны помнить, что повышенная нейрогормональная активность является общепринятым феноменом у больных с ХОБЛ [35].

Таким образом, сочетание ЛГ и почечной дисфункции приводит к увеличению нейрогормональных активности, которая приводит к ремоделированию сосудов почек и легких. Наличие ПСН значительно ускоряет почечное повреждение, создавая при этом порочный круг прогрессирования ЛГ и сердечной недостаточности.

#### Литература:

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. 2007. - Т. 2. - С. 104-116.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей / А.Г. Чучалин, С.И. Овчаренко. - М., 2004. - 61 с.
3. Краснова Ю.Н., А.А. Дзизинский. Национальный клинический протокол. 2008. - С. 57-63.
4. Moe Ch.M., Roudebush V.A., Drüeke T.B. Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (MKN-CKD). A brief statement by KDIGO. *Nephrologiya i dializ. Nephrology and Dialysis* 2011.13 (1). 8-12.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
6. Гичкин А.Ю. Диагностика ранних изменений кардиогемодинамики и легочного кровообращения у больных бронхиальной астмой: Авто реф. дис. канд. мед. наук. - СПб., 2001. - 23 с.
7. Замотаев И.П. Легочное сердце // Фармакотерапия в пульмонологии. - М., 1993. - С. 60-63.
8. J.M. Hilde, I.Skjorten, O.J. Grotta, et al. "Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension," *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.62(12). 1103-1111.
9. W. MacNee. "Right ventricular function in cor pulmonale," *Cardiology*, vol. 75, supplement 1, pp. 30-40, View at Publisher 1988. View at Google Scholar View at Scopus.
10. Semin. *Roentgenol*. 2001. 36.1. 6-11.
11. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll. Cardiol*. 2008; 52: 1527-1539.
12. Shah S.J, Thenappan T, Rich S. et al. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2475-2483.
13. Benza R.L, Miller D.P, Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*.2010.122.164-172.
14. Thenappan T, Shah S.J, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail*.2011.4.257-265.
15. Damman K, Navis G, Smilde T.D. et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur. J Heart Fail*. 2007.9.872-878.
16. Frank L.Dini., Ryan T. Demmer. et al. Right ventricular dysfunction is associated with Chronic kidney disease and predicts survival in Patients with chronic systolic heart failure // *Eur. J Heart Fail*. 2012.3.287-294.
17. Меньшикова И. Г., Квасникова Ю. В. и соавт. Ультразвуковая диагностика ранних признаков нарушений почечной гемодинамики у больных с хроническим лёгочным сердцем. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2014. № 4. - С.12.
18. Mullens W, Abrahams Z, Francis G.S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53. 589-596.
19. Damman K, van Deursen V.M, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll. Cardiol*. 2009. 53. 582-588.
20. Cody R.J, Ljungman S, Covit A.B, Kubo S.H, et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int*. 1988. 34. 361-367.
21. Smilde T.D, Damman K, et al. Differential associations between renal function and 'modifiable' risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin. Res. Cardiol*. 2009. 98. 121-129.
22. Robert J. Cody, Susanne Ljungman et al. regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients *Kidney International*, Vol. 34. 1988. p. 361-367.
23. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2010. 181. 1269-1275.
24. Ciarka A, Vachiery J.L, Houssiere A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007. 131. 1831-1837.
25. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll. Cardiol*. 1995. 26. 1581--1585.
26. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004. 110. 1308-1312.
27. Maron B.A, Zhang Y.Y, White K, et al. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012. 126. 963-974.
28. Paul M, Poyan MA, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev*. 2006. 86.747-803.
29. Castrop H, Hoehler K. et al. Physiology of kidney renin. *Physiol. Rev*.2010; 90. 607-673.

30. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление. Системные гипертензии. 2017. - Т.14. №1. - С. 58-60.
31. Forfia P.R, Mathai S.C, Fisher M.R, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir. Crit Care Med. 2008. 177. 1364-1369.
32. Orte C, Polak J.M, Haworth S.G, Yacoub M.H, Morrell N.W. Expression of pulmonary vascular angiotensin-converting enzyme in primary and secondary plexiform pulmonary hypertension. J Pathol. 2000. 192. 379-384.
33. Baylen B.G, Emmanouilides G.C, Juratsch C.E, et al. Main pulmonary artery distention: a potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the human newborn infant. J Pediatr. 1980. 96. 540-544.
34. Liu C, Jiang XM, Zhang J, et al. Pulmonary artery denervation improves pulmonary arterial hypertension induced right ventricular dysfunction by modulating the local renin-angiotensin-aldosterone system. BMC Cardiovasc. Disord. 2016. 16. 192.
35. De Man F.S, Handoko M.L, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J 2009. 34.669-675.

**Рецензент: к.м.н., доцент Исаева М.И.**

---