

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК: 616.61: 616.24] - 001

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПУЛЬМОРЕНАЛЬНИЙ
СИНДРОМ**

І.В. Красюк

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, академік АН вищої школи України, проф. Т.Д. Никула) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: пульморенальний синдром, дифузна альвеолярна кровотеча, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, АНСА-асоційований васкуліт, захворювання, викликані антитілами до БМК нирки.

Значна кількість пацієнтів мають одночасне порушення функції легень і нирок [1]. Але саме первинне поєднане враження цих органів – пульморенальний синдром (ПРС) – асоціюється з високою захворюваністю і смертністю, а його клінічні ознаки не є специфічними [4].

У 1919 р. під час масштабної епідемії грипу Вільям Гудпасчер намагався вилікувати 18-річного юнака. Через місяць після перенесеного грипу у цього пацієнта розвинулося поєднане легенево ураження по типу геморагічного альвеоліту з тяжкою дихальною недостатністю і швидкопрогресуючим гломерулонефритом. Незабаром хворий помер. Зробивши його розтин і зіставивши результати клінічних спостережень та патологоанатомічного аналізу, Гудпасчер зрозумів, що зіткнувся з якимось ще відомим медицині захворюванням, і опублікував з цього приводу статтю [13]. У 1958 р. М. Stanton і J. Tange повідомили про дев'ять випадків поєданого ураження легень і нирок, що характеризувалися рецидивуючими легневими кровотечами, гемосидерозом легень і

гломерулонефритом, із летальним кінцем через кілька місяців від початку захворювання [27]. Вони вперше описали цей симптомокомплекс і ввели термін «синдром Гудпасчера». Спочатку терміном «синдром Гудпасчера» позначали всі випадки легенево-ниркового синдрому з некротизуючим гломерулонефритом поєднаним з легеневою кровотечею. З появою можливості більш ретельно вивчити характер ураження нирок, зокрема за допомогою імунофлюоресцентного методу, цей термін став застосовуватись тільки в тих випадках, коли ПРС викликається антитілами до базальної мембрани клубочків (БМК) нирки, оскільки тільки в цих умовах завдяки перехресній реакції анти-БМК-антитіл нирок та антигену базальної мембрани легених альвеол, розвивається співдружне ураження нирок і легень [19]. Гранулематоз Вегенера (аутоімунний ANCA-позитивний васкуліт) вперше був описаний у 1931 році. Н.Klinger і F.Wegener (1936, 1939) виділили захворювання як самостійний синдром з характерною тріадою ознак: некротизуючий гранулематозний васкуліт верхніх дихальних шляхів, гломерулонефрит та системний некротизуючий васкуліт з ураженням артерій дрібного калібру і венозного русла [2].

Завдяки сучасним дослідженням ПРС визначається як поєднання дихальної та ниркової недостатності, що обумовлені аутоімунно-опосередкованими дифузною альвеолярною кровотечею (ДАК) та швидко прогресуючим гломерулонефритом відповідно [20, 25].

В патогенез синдрому залучені кілька типів імунологічного ушкодження, а також інші механізми, такі як виникнення не імунологічних антитіл до БМК, антінейтрофільних цитоплазматичних антитіл, імунних і тромботичних мікроангіопатій [25]. Основним типом ураження легень в більшості випадків ПРС є васкуліт дрібних судин, який характеризується некрозом та деструктивним запальним процесом артеріол, венул і альвеолярних капілярів. Таке враження порушує перфузію і цілісність стінок легених капілярів, що дозволяє крові витікати з судин у тканину в аль-

веолярному просторі. Клінічним проявом процесу є ДАК [7]. Відмінною рисою швидкопрогресуючого гломерулонефриту при ПРС є фібриноїдний некроз клубочків, з формуванням "півмісяців". Результат біопсії нирок описується як фокально-сегментарний некротизуючий гломерулонефрит. Порушення стінок капілярів клубочків з проходженням імунних клітин і відкладанням фібрину в просторі Боумена формує півмісяці. Знищення півмісяцем простору Боумена призводить до втрати функції нирок [4].

Клінічні прояви ДАК мають широкий спектр. Вона може розвиватися гостро протягом декількох днів, а також проявлятися більш підступно - як легке захворювання або ж як блискавична дихальна недостатність. Такі симптоми, як задишка, кровохаркання, прояви анемії та гіпоксії не відносяться до специфічних. Вони можуть бути віднесені до ускладнень активного васкуліту або його лікування, таких як перевантаження рідиною або інфекції. Також не у всіх пацієнтів з ДАК присутні кровохаркання та задишка. При цьому звичайна рентгенографія легень є досить чутливим, але неспецифічним методом. Проведення гістологічного дослідження легень вважається золотим стандартом тестів для діагностики ДАК внаслідок дрібносудинного васкуліту. Клінічні ознаки гострої ниркової недостатності також не є специфічними і можуть включати олігурію, периферичні набряки, артеріальну гіпертензію і навіть набряк легенів. Креатинін сироватки крові не завжди підвищується з самого початку ПРС. Протеїнурія не досягає нефротичного рівня. При мікроскопії сечі звичайно виявляються дисморфні еритроцити та еритроцитарні циліндри, що підтверджує клубочкове джерело кровотечі. Для підтвердження діагнозу фокально-сегментарного некротизуючого гломерулонефриту повинні бути проведена, у кінцевому рахунку, біопсія нирки [18, 28].

Найбільш поширеними специфічними причинами ПРС у дорослих є ANCA-асоційований васкуліт (асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами васкуліт, гранулематоз Вегенера) і викликане антитілами до БМК (АБМК) нирки

захворювання, що становить відповідно 56-77,5% і 12,5-17,5% випадків ПРС [4, 20].

ANCA-асоційований васкуліт (ААВ) складається з трьох окремих нозологічних форм: гранулематоз з поліангіїтом, мікроскопічний поліангіїт і еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (раніше синдром Чарга-Стросса), частота виникнення яких в Великобританії відповідно становить 9,7, 8 і 2,7% на мільйон населення. Звичайно вражає людей у віці від 65 років і старше. В 8-36% пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом відбувається ДАК [5, 16].

ДАК є одним з перших передвісників смертності у пацієнтів з ААВ оскільки збільшує у них відносний ризик смертності до 8,6 разів. До факторів, які підвищують смертність таких хворих протягом першого місяця відносять термінальну стадію ниркової недостатності, вік та високий показник креатиніну. Більшість пацієнтів, які звертаються з ДАК вже потребують лікування діалізом. Частота рецидивів ДАК під час захворювання коливається від 10% до 31% [10, 29].

Частота захворювань з АБМК становить біля одного випадку на мільйон населення. 60-80% пацієнтів з АБМК хворобою мають клінічні прояви одночасного враження легень та нирок. Прогноз захворювання Гудпасчера є сприятливим, виживання становить 90% якщо пацієнти не потребують раннього лікування діалізом. Наявність ДАК є фактором ризику передчасної смертності. Рівень півмісяців при біопсії корелює з початковою функцією нирок та впливає на подальші її зміни [18, 23].

«Двічі позитивні» захворювання становлять таку підгрупу ААВ та АБМК захворювань, коли присутні обидва види антитіл. Від п'яти до чотирнадцяти відсотків ANCA-позитивних пацієнтів мають також позитивний результат на АБМК, а у 30-43% АБМК-позитивних пацієнтів визначаються ANCA. Переважаючий тип ANCA в подвійних позитивних захворюваннях це ANCA з наявністю антитіл до мієлопероксидази (82%). Всі зареєстровані хворі з

подвійним позитивним захворюванням мають ураження нирок, а 41-83% мають паралельне ураження легень. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю на початку захворювання відновлення функції нирки малоімовірно. Висловлено припущення, що саме ушкодження БМК при ААВ утворює антигени, до яких виробляються аутоантитіла. Це підтверджується тим фактом, що число подвійних-позитивних пацієнтів мають відмінні від класичних антитіла проти компонентів БМК. Тим не менш, двічі позитивні пацієнти стають ANCA-негативними швидше, ніж при типовій ААВ, і рецидиви відносно рідкісні [8].

Але також існує ряд менш поширені причини ПРС, які складають менше 10% всіх випадків [3, 6, 14, 24, 26]. Антифосфоліпідний синдром (АФС) являє собою захворювання, що характеризується судинним тромбозом, повторними викиднями та наявністю антифосфоліпідних антитіл. АФС пов'язаний з іншими аутоімунними захворюваннями, особливо з СЧВ і ревматоїдним артритом [12, 24].

ДАК є рідкісним проявом вовчакового васкуліту. Це відбувається за рахунок розвитку капіляриту або мінімальної запальної реакції при неушкодженій структурі легенів. Частіше ДАК виникає на початку, ніж протягом хвороби. Вовчаковий нефрит супроводжує 40-100% випадків ДАК [14].

Геморагічний васкуліт (IgA васкуліт, Шенлейна — Геноха пурпура) зазвичай пов'язаний з нефропатією IgA. Дев'яносто відсотків випадків припадає на хворих у віці до 10 років. Захворювання класично складається з тріади: пурпурна висипка, болі в животі та артрит, хоча можуть бути і інші симптоми. ДАК є рідкісним ускладненням геморагічного васкуліту, частіше буває у дорослих [26].

Кріоглобулінемічний васкуліт зазвичай при впливі низьких температур призводить до системного враження дрібних судин. ДАК відбувається в 3,2% випадків цього захворювання, і в 90% випадків поєднується з мембранопрліферативним гломерулоне-

фритом. Деякі препарати (гідралазин, пропілтіоураціл, пеніциламін, алопуринол, карбімазол, метімазол) можуть викликати імунологічні процеси з розвитком серповидного гломерулонефриту та ДАК [6].

Призводять до ПРС, але досить рідко, такі захворювання як хвороба Бехчета, ревматоїдний васкуліт, змішане захворювання сполучної тканини, системний склероз, постстрептококовий гломерулонефрит, дерматоміозит та поліміозит. В цих випадках ураження нирок не має прямого зв'язку з хворобою легень [3, 9, 15, 19, 21, 22].

Незалежно від етіології, ПРС залишається важким клінічним станом з високою захворюваністю і смертністю [11]. Оскільки немає ніяких конкретних клінічних особливостей для діагностики необхідний високий індекс підозри. При першій підозрі діагнозу ПРС повинні проводитися відповідні імунологічні дослідження та біопсія нирки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А. Новый подход к лечению ренопультмонального синдрома / Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Родин И.Н. // Питання експериментальної та клінічної медицини (Вип. 12): 3б. Статей. – 2008. – С. 29-34.
2. Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы: дис. ... кандидата мед. наук : 14.00.05 / Клименко Светлана Валентиновна. - Москва, 2006. - 119 с.
3. Akpolat T. Renal Behcet's disease: an update / Akpolat T., Dilek M., Aksu K. // Semin. Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 38. – P. 241-248.
4. [Brusselle GG](#). Pulmonary-renal syndromes // [Acta Clin. Belg.](#) – 2007. – Vol. 62 (2). – P. 88-96.
5. Cordier J.F. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary / J.F. Cordier, V. Cottin // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 32. – P. 310-321.

6. Della Rossa A. Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature / Della Rossa A., Marchi F., Catarsi E. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 105-108.
7. de Prost N. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited / de Prost N., Parrot A., Cuguemelle E. // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106. – P. 1021-1032.
8. De Zoysa J. Incidence and features of dual anti-GBM positive and ANCA-positive patients / De Zoysa J., Taylor D., Thein H. // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. – Vol. 16. – P. 725-729.
9. Do-Pham G. A first case report of a patient with paraneoplastic dermatomyositis developing diffuse alveolar haemorrhage / Do-Pham G., Pagès C., Picard C. // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – P. 227-228.
10. Eriksson P. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts / Eriksson P., Jacobsson L., Lindell A. // *J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 265. – P. 496-506.
11. Fishbein G.A. Lung vasculitis and alveolar haemorrhage: pathology / G.A. Fishbein, M.C. Fishbein // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32. – P. 254-263.
12. Ford H.J. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome / H.J. Ford, R.A. Roubey // *Clin. Chest Med.* – 2010. – Vol. 31. – P. 537-545.
13. Goodpasture E.W. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza / Ernest William Goodpasture // *Am J Med Sci.* – 1919. – Vol. 158. – P. 863-870.
14. Hahn B.H. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis / Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64. – P. 797-808.

15. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis / Y. Hamaguchi // *J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 42-53.
16. Ioachimescu O.C. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause / O.C. Ioachimescu, J.K. Stoller // *Cleve Clin. J. Med.* – 2008. – Vol. 75 (258). – P. 64-65.
17. Jackson S.J. Systematic review: estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis / Jackson S.J., Steer A.C., Campbell H. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2010. – Vol. 16. – P. 2-11.
18. Kambham N. Crescentic glomerulonephritis: an update on pauci-immune and anti-GBM diseases // *Adv. Anat. Pathol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 111-124.
19. [Lahmer T.](#) Anti-glomerular basement membrane antibody disease: a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung / T. [Lahmer](#) , U. [Heemann](#) // [Autoimmun. Rev.](#) – 2012. – Vol. 12. – P. 169-173.
20. Lee R.W. Pulmonary renal vasculitis syndromes / R.W. Lee, D.P. D'Cruz // [Autoimmun. Rev.](#) – 2010. – Vol. 9. – P. 657-660.
21. Nikpour M. Epidemiology of systemic sclerosis / Nikpour M., Stevens W.M., Herrick A.L. // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 857-869.
22. Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment / O.D. Ortega-Hernandez, Y. Shoenfeld // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 61-72.
23. Peto P. Update on antiglomerular basement membrane disease / P. Peto, A.D. Salama // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 32-37.
24. Ruiz-Irastorza G. Antiphospholipid syndrome / Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1498-1509.

25. Sanders J.S.F. Pulmonary-renal syndrome with a focus on anti-GBM disease / Sanders J.S.F., Rutgers A., Stegemen C.A. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32. – P. 328-324.
26. Saulsbury F.T. Clinical update: Henoch-Schölein purpura // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 976-978.
27. Stanton M.C. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis) / M.C. Stanton, J.D. Tange // *Australas. Ann. Med.* – 1958. – Vol. 7. – P. 132-144.
28. Tarzi R.M. Crescentic glomerulonephritis: new aspects of pathogenesis / Tarzi R.M., Cook H.T., Pusey C.D. // *Semin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 361-368.
29. Weidner S. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis / Weidner S., Geuss S., Hafezi-Rachti S. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1403-1411.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПУЛЬМОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Красюк И.В.

(Киев)

Пульморенальный синдром описывают как сочетание почечной и дыхательной недостаточности, обусловленные аутоиммунным-опосредованными быстро прогрессирующим гломерулонефритом и диффузным альвеолярным кровотечением соответственно. Пульморенальный синдром связан с высокой заболеваемостью и смертностью, а своевременная диагностика позволяет значительно улучшить результаты. Поскольку клинические признаки пульморенального синдрома не являются специфичными для установления диагноза в большинстве случаев требуется высокий индекс подозрения и иммунологическое тестирование. Наиболее частыми причинами пульморенального синдрома являются ассо-

циирований с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит и заболевания, вызванные антителами к базальной мембране клубочков.

Ключевые слова: пульмореальный синдром, диффузное альвеолярное кровотечение, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ANCA-ассоциированный васкулит, антитела.

SUMMARY

THE MODERN VIEW ON PULMORENAL SYNDROM

Krasiuk I. V.

(Kyiv)

Pulmonary renal syndrom describes the occurrence of renal failure in association with respiratory failure, characterised by autoimmune-mediated rapidly progressive glomerulonephritis and diffuse alveolar haemorrhage, respectively. Pulmonary renal syndrome is associated with significant morbidity and mortality, and prompt diagnosis significantly improve outcomes. Prompt diagnosis of pulmonary renal syndrome requires a high index of suspicion, as clinical features are non-specific, and immunological testing aids the diagnosis in many cases. The commonest causes of pulmonary renal syndrome include antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis and antiglomerular basement membrane disease.

Key words: pulmorenal syndrome, diffuse alveolar bleeding glomerulonephritis, ANCA-associated Vasculitis, antibodies.

УДК: 616.611–002–036.12–08:577.125.8:577.15:616.839:[616. 1 + 616. 136.7

ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ВАЗОРЕГУЛЯТОРНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, О.І. Парафенко

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, академік АН вищої освіти України, проф. Т.Д. Никула) Національного медичного універ-

ситету імені О.О. Богомольця

Резюме: У статті наведені сучасні погляди на основні патогенетичні механізми виникнення гемодинамічних розладів, прогресування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит. Показана значущість корекції вазорегуляторних розладів, артеріального тиску при гломерулонефриті з метою оптимізації терапії з позицій гальмування темпів прогресування хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: патогенез, гемодинаміка, артеріальна гіпертензія, гломерулонефрит.

Гломерулонефрит (ГН) – це набуте поліетіологічне захворювання нирок, яке характеризується імунним запаленням з переважним ініціальним ураженням клубочків і можливим залученням до патологічного процесу будь-якого компонента ниркової тканини.

Будучи багатofакторним захворюванням, ГН характеризується високими темпами зростання захворюваності та інвалідизації населення молодого і середнього віку. У структурі всієї ниркової патології, що становить біля 200 випадків на 100 тис. населення ГН є найбільш частим захворюванням, частка якого становить 7-10%. Первинна інвалідність внаслідок ГН в Україні у 2009 р. склала 0,2 на 10 тис. населення працездатного віку. У структурі загальної захворюваності хворі на ГН складають 1-2% всіх терапевтичних хворих. Захворювання частіше зустрічається у чоловіків: до 57-64%. У 5-10% хворих розвивається нефротичний синдром або формується вторинне підвищення артеріального тиску [1, 2, 6, 8, 10, 34].

Якщо на початковому етапі ГН – це імунозапальне захворювання нирок з ураженням клубочків, канальців і проміжної тканини, то в подальшому достатньо швидко включаються неімунні фактори прогресування захворювання, які призводять до системного ураження органів, і в першу чергу серцево-судинної системи [19,

22].

Артеріальна гіпертензія (АГ) часто супроводжує хронічну хворобу нирок (ХХН), оскільки нирки є найбільш важливим органом в регуляції артеріального тиску (АТ). Разом з контролем позаклітинного об'єму рідини в організмі, нирки продукують такі вазоконстрикторні субстанції, як ренін, ендотелін, простагландин Е і вазодилататори – оксид азоту, простагландин F_{1α} та кініни. Отже, нирки відповідальні як за контроль об'єму рідини і рівня електролітів, так і за стан периферійного судинного опору [14, 15, 43].

У хворих на ГН АГ виявляється з високою частотою і залежить від морфологічного варіанта нефриту, активності процесу та стадії ХХН. При мезангіокапілярному варіанті ГН частота АГ складає 85%, при фокальному сегментарному гломерулосклерозі-гіалінозі – 65%, при мембранозному – 50%, при мезангіальному проліферативному – 49%, за умов мінімальних змін – 10-15% . При зниженні функції нирок частота АГ сягає 85-100% [16, 19, 28]. Відмічений зв'язок АГ з клінічними і морфологічними ознаками активності ГН, вираженістю тубулоінтерстиціальних змін, показниками метаболізму пуринів і ліпідів [4, 40-42]. Крім того у формуванні АГ у хворих на ГН відіграють свою роль вік, стать і метаболічні порушення.

Патогенез АГ при паренхіматозних захворюваннях нирок складний, обумовлений порушеннями проникності клубочкової мембрани, змінами гемодинаміки, активацією гуморальних систем, які виникають у відповідь на імунний, запальний процес, що призводить до загибелі нефронів, зменшення маси нирок та зниження гломерулярної фільтрації. В останні роки важливе значення надається гемодинамічним механізмам прогресування захворювання нирок, серед яких виділяють такий компонент, як внутрішньоклубочкова гіпертензія [37].

При вивченні центральної та периферичної гемодинаміки визначено, що у хворих на ГН з АГ характерним є прогресивне зме-

нення ударного об'єму і ударного індексу і, як наслідок цього, низькі хвилинний об'єм кровотоку та об'ємна швидкість викиду крові. Найбільш значущих змін зазнає загальний периферичний опір, який підвищується у 2-3 рази, визначаючи тим самим значне підвищення енергетичних витрат міокарду на перемішування крові, що і обумовлює швидкий розвиток ремоделювання міокарду [22].

При дослідженні серцевої кінетики [35-39] відзначають тенденцію до збільшення кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного діаметрів лівого шлуночка (на 6% і 4% відповідно), що погіршує функціонування міокарду, особливо за умов прогресування ХХН.

У хворих на ГН встановлені різноманітні ЕХО-КГ-зміни структури і функції серця, які умовно можна звести до 5 категорій, які мають найбільш важливе клінічне і прогностичне значення: зміни структури і функції клапанного апарату, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), дилатація порожнини ЛШ, систолічна і діастолічна дисфункція міокарду, додаткові трабекули порожнини ЛШ. Встановлені патологічні зміни потребують відповідної інтерпретації і, за необхідності, медикаментозної корекції, метою якої є превентування розвитку серцевої недостатності, життєво небезпечних порушень ритму і раптової серцевої смерті [5, 16, 28].

Поява АГ у хворих на ранніх стадіях ХХН асоціюється зі швидким прогресуванням захворювання. Серцево-судинні ускладнення у хворих на ХХН зустрічаються навіть частіше, ніж розвиток ниркової недостатності. Тісний зв'язок АГ, ХХН та серцево-судинної патології обумовлює актуальність даної проблеми як для кардіологів, так і для нефрологів [5, 28].

Серцево-судинна патологія при захворюваннях нирок з одного боку є наслідком, а з іншого – фактором, що сприяє розвитку нефропатії і зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). При цьому АГ погіршує прогноз перебігу ГН, сприяючи прогресуванню склеротичних змін у нирках. Нирки одночасно є і причиною

АГ і органом-мішенню [25-27].

АГ, супроводжуючись гіпертрофією міокарду ЛШ, сприяє формуванню гіпертензивного серця і, тим самим, хронічної лівошлуночкової недостатності. Найвища частота гіпертрофії ЛШ зареєстрована при ХХН II-III ст. – 91,66% обстежених осіб, тоді як у хворих на ХХН I ст. гіпертрофія ЛШ визначена у 76,19%. При цьому, внаслідок застою крові у малому колі кровообігу, розвивається гіпертрофія міокарду правого шлуночка з наступним його ослабленням і формуванням хронічної правошлуночкової недостатності. В умовах хронічної (як ліво-, так і правошлуночкової) серцевої недостатності за рахунок гіпоксії і венозного застою відбувається швидке прогресування ХХН.

Окрім вищезазначених патогенетичних механізмів розвитку АГ одним з основних є неадекватне співвідношення активності пресорних і депресорних систем (ренін-ангіотензин-альдестеронової і симпато-адреналової, з одного боку, і калікреїн-кінінової та простагландинової – з іншого). Вираженість цих порушень і визначає ступінь АГ [7, 13, 17].

Характерними для гіпертензії нефропатій є: мала амплітуда між систолічним і діастолічним тиском за рахунок збільшення діастолічного артеріального тиску (ДАТ), менш значні прояви гіпертрофії серця, порушення його скорочувальної функції, яке виникає значно пізніше та ін. [14-16, 22].

Порушення адаптаційних процесів саморегуляції клубочкового тиску при гломерулопатіях відбувається за рахунок підвищення системного АТ, що в свою чергу призводить до надмірного підвищення тиску в гломерулах. Ця реакція спрямована на покращення перфузії нирок, але поруч з цим вона сприяє поширенню системної АГ на клубочкові капіляри і формуванню клубочкової гіпертензії. Клубочкова гіпертензія призводить до розтягнення капілярів клубочка що посилює проникність гломерулярної базальної мембрани для макромолекул білків, ліпідів та інших компонентів плазми з наступним їх відкладанням у мезангіумі, а також

до гіпертрофії інтактних нефронів, яка викликає зміни в гломерулярних капілярах і веде до розвитку гломерулосклерозу [37].

Через прогресуюче зменшення кількості функціонуючих нефронів порушується здатність нирок екскретувати натрій і воду, внаслідок чого розвивається гіперволемія, збільшується серцевий викид, що і призводить до підвищення АТ. Надалі гіпертензія стабілізується у результаті збільшення спротиву судин, а серцевий викид зменшується. Механізм підвищення судинного спротиву обумовлений активацією пресорних механізмів, в першу чергу – ренін-ангіотензивної системи. Підвищенню АТ сприяє також активація симпатoadреналової системи. Припускають, що при ураженні нирок посилюється аферентна імпульсація по симпатичних нервах до інтегруючих ядер в центральній нервовій системі (ЦНС), що обумовлено погіршенням перфузії нирок і змінами внутрішньониркового тиску, а також накопиченням ішемічних метаболітів. Результатом цієї каскадної реакції є активація еферентної симпатичної імпульсації і підвищення АТ [18, 19].

Крім участі у регуляції системної циркуляції, компоненти ренін-ангіотензивної системи присутні у різних тканинах, головним чином у нирках, переважно у клітинах мезангію [25-27]. Ідентифіковано понад 200 функцій ниркового ангіотензину II. В експериментальних дослідженнях встановлено, що центральним механізмом прогресування захворювання нирок є опосередкована ангіотензином II вазоконстрикція еферентної артерії, що і призводить до гломерулярної капілярної гіпертензії [8, 11, 12, 35, 39].

У хворих на ГН механочутливість артерій м'язового типу була знижена в середньому в 17 раз у порівнянні з практично здоровими особами, при розвитку симптоматичної ренопаренхіматозної АГ механочутливість знижувалася в 34 рази, максимальні зміни механочутливості відзначені у хворих на ХХН III-V ст. У хворих на ГН виявлені вазорегуляторні, гемодинамічні порушення, що проявляються дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС) (зростання симпатичної активності при ХХН I на 27,5%, ХХН II –

на 33,7% та ХХН ІІІ – на 40,4%, послаблення барорефлекторної регуляції серцево-судинної системи при ХХН І на 27,3%, ХХН ІІ – на 28,7% та ХХН ІІІ – на 28%), перебудовою морфофункціональних параметрів серця (при ХХН І-ІІ – гіпертрофією ЛШ та систоло-діастолічною дисфункцією у хворих на ХХН ІІ-ІІІ) [22, 30, 31].

При гіперактивності симпатичної нервової системи (СНС) формується тривала стійка вазоконстрикція *v. efferens*, внутрішньоклубочкова гіпертензія з наступним розвитком гіпертензивного гломерулосклерозу. Ознаки гіперактивності СНС проявляються задовго до ураження нирок, їх раннє виявлення і корекція з відновленням вегетативної рівноваги може значно впливати на швидкість прогресування ХХН [37]. Найчастішими ознаками гіперактивності СНС вважають дизритмію сечовипускання (45,5%) і ШКФ понад 125 мм/хв. (100%), дизсомнію (27,3%), зменшена толерантність до холоду (27,3%) [7, 13, 18, 19].

За наявності гіперактивності СНС [18, 19] АГ виникала на 1 рік раніше, ніж без неї. Частота АГ істотно збільшувалась, починаючи з 4-річного етапу спостереження. Ознаки зниження функції нирок не тільки виникали раніше, але й зустрічались частіше, ніж у хворих без ознак гіперактивності СНС (18,2% і 8,3% відповідно). Через 5 років спостереження АГ відмічалась 72,7% хворих з гіперактивністю СНС та 46,7 – без неї (різниця становить 26%) [7, 13, 18, 19, 75].

Лише останніми роками було встановлено, що однією з причин гіперактивності СНС є ішемія ниркової тканини. Виявилось, що нирка для СНС є не тільки органом-мішенню, але й сенсорним органом, що істотно впливає на функціональний стан її центральних регулюючих структур. Аферентна імпульсація в ЦНС обумовлена зміною складу і гідростатичного тиску інтерстиціальної рідини.

Причинами формування гіперактивності СНС можуть бути метаболічні та нейрогуморальні чинники, частота яких збільшу-

ється при прогресуванні ХХН та появою АГ [8, 12]. Цими чинниками є гіперурикемія, оксидативний стрес, пригнічення синтезу оксиду азоту, активація ренін-ангіотензивної системи [4, 36, 38, 40-42].

Тривала гіперактивність СНС розглядається фахівцями як патогенетична основа прогресування серцево-судинних захворювань у хворих на ХХН, особливо при зниженій функції нирок [7, 13, 19].

Підвищена активність центральних симпатичних структур призводить для збільшення опору периферичних судин (центральный механізм) і канальцевої реабсорбції натрію (нирковий механізм), що є значущим у формуванні системної АГ при ХХН [30, 31].

Найбільш інформативним показником стану вегетативного балансу є дослідження ВСР, який дозволяє кількісно оцінити стан механізмів регуляції фізіологічних функцій в організмі людини, а саме: загальної активності регуляторних механізмів, нейрогуморальної регуляції, співвідношення активності симпатичної й парасимпатичної ланок нервової системи [34, 63, 51]. Високий рівень АТ, в тому числі діастолічного, відсутність його зниження вночі, швидкий і значний підйом, надмірні коливання протягом доби є несприятливими прогностичними ознаками прогресування захворювання нирок, розвитку ускладнень АГ.

Рівень АТ протягом доби у здорових осіб піддається фізіологічним коливанням, які формують циркадний ритм тиску. Добовий біоритм характеризується двома денними піками – з 9-00 до 11-00 і з 18-00 до 19-00. В проміжку між 11-00 і 18-00 знаходиться «плато» відносно стабільного АТ. Після 19-00 АТ починає поступово знижуватись, досягаючи свого мінімуму з 2-00 до 4-00. У передранкові години спостерігається плавне його підвищення до денного рівня, що пов'язують з ранковим піком в крові гормонів кори наднирників [21,24]. У пацієнтів, які страждають на АГ, нічне зниження АТ спостерігається лише у 15-20%, в інших пацієнтів

нічні показники зрівнюються з денними або навіть перевищують їх.

Симптоматична АГ при ГН характеризується задовільною суб'єктивною переносимістю. Для неї характерний високий рівень АТ протягом доби і порушення добового ритму з недостатнім зниженням його вночі і нічною гіпертензією. Порушення добового ритму посилюється із збільшенням ступеня АГ [30,31].

АГ при ХХН супроводжується вищим навантаженням тиском з порушенням його циркадних коливань і достовірно меншим значенням величини ранкового підйому, що прискорює виникнення структурно-функціональних змін з боку органів-мішеней. Рівень АТ та його добова крива при АГ, обумовленій ХХН, залежать від зниження ролі ВНС та переважання гуморальних факторів, в тому числі ренін-ангіотензинової системи [13,19].

Незважаючи на антигіпертензивну терапію, у більшості хворих показники, що характеризують навантаження на ниркові судини і серцево-судинну систему загалом протягом доби, суттєво вище норми. При цьому також спостерігається недостатній ступінь зниження АТ в нічний час. Показники середньоденного АТ були дещо нижчими у порівнянні з даними окремих вимірювань АТ, особливо у хворих з ХХН, що відображає гіперреактивність механізмів, регулюючих судинний тонус, і зв'язано з активацією симпатико-адреналової системи, яка характерна для хворих із зниженою функцією нирок [14-16]. Тривала реєстрація АТ в умовах звичайної життєдіяльності людини не тільки дає лікарю додаткові діагностичні та диференціально-діагностичні можливості, відображає істинну важкість АГ, але і має важливе значення для підбору оптимальних антигіпертензивних препаратів і оцінки ефективності лікування.

Висока варіабельність АТ вважається характерною ознакою для більшості хворих на АГ незалежно від її генезу і зв'язана із збільшенням ризику серцево-судинних захворювань (на 60-70%) і прискоренням прогресування ХХН [2, 7, 13].

Аналіз середньодобових і пульсових показників АТ у пацієнтів з ГН свідчить про несприятливий вплив тиску на прогресування ниркової недостатності. Суттєве збільшення ІЧ гіпертензії свідчить про тривалий вплив неконтрольованого тиску на нирки, що вважається несприятливим з позиції прогресування ХХН. У пацієнтів із збереженою функцією нирок виявлені більш часті епізоди спонтанної гіпотензії, що є фактором ризику гіперфузійних порушень функції життєво важливих органів. Збільшення індексу варіабельності тиску у хворих на ХХН свідчить про високу вірогідність судинних катастроф [8, 9, 17, 22].

Дослідження ВСР показало виразне зменшення значень сумарних її показників. З виникненням ниркової недостатності несприятливі зміни ВСР поглиблюються і стають максимальними при ХХН III ст. Таке відчутне зменшення при ГН як статистичних (NN, SDNN – в 3, RMSSD – 2,5, рNN50 – в 2,3 рази), так і спектральних (потужність спектру в діапазонах високих, низьких та дуже низьких частот – HFp, LFp, VLFp) характеристик ВСР з паралельним збільшенням потужності VLF, на думку дослідників, може свідчити про значне виснаження вегетативної регуляції та переважання гуморальних, у першу чергу ренін-ангіотензивної системи, впливів на серцево-судинну систему. У гіпертензивних хворих спостерігається тенденція до зниження показників TotP, VLF, LF і HF. При цьому у осіб з АГ зменшувалася загальна потужність (TotP) спектра ВРС, що свідчить про зниження впливу на синусовий вузол серця як симпатичних, так і парасимпатичних впливів в цілому. З цим узгоджуються як значущо менші показники низькочастотного спектра, що відображають симпатичні впливи (LF), так і ще більше високочастотного спектра хвиль, що відображає впливи вагусу (HF) у хворих на ХХН з АГ, а показник вагосимпатичного балансу LF/HF у гіпертензивних осіб був підвищеним, відображаючи відносну гіперсимпатикотонію. Високий показник LF/HF вважають ознакою порушення вегетативного гомеостазу з переважанням симпатичних впливів. Отже, при АГ у

хворих на ХХН: ГН спостерігається загальне зниження вегетативних впливів на серцево-судинну систему з відносною гіперсимпатикотонією [7, 13, 18, 19]. Вважають, що при 1 ст. АГ існує абсолютна симпатикотонія, не змінений рівень активного реніну і альдостерону плазми крові; одночасно намічається зниження вазодилатуючої функції ендотелію. При 2 ст. АГ на тлі регуляторних вегетативних впливів, що зменшуються, в цілому при відносній симпатикотонії спостерігається підвищення активного реніну плазми крові, зниження вазодилатуючої функції ендотелію. При 3 ст. АГ відбувається значне пригнічення вегетативних впливів з відносною симпатикотонією при вираженому зниженні парасимпатичних впливів, спостерігається високий вміст активного реніну, підвищення концентрації альдостерону плазми крові, істотне зниження вазодилатуючої функції ендотелію. Поглиблене дослідження вегетативного статусу дозволяє не тільки уточнити патогенез ХХН, а й виробити підходи до диференційованої терапії в залежності від типу дисциркуляторного синдрому. Раннє виявлення і корекція порушень вегетативної регуляції сприятимуть затримці прогресування захворювання.

Наведене підкреслює необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів виникнення, прогресування АГ при ГН з метою оптимізації терапії особливо з позицій гальмування темпів прогресування ХХН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012) // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 1(21). – С. 96-152.
2. Багрий А.Э. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск /А.Э. Багрий, О.И. Дядык, О.И. Жаринов, Б.Н. Маньковский, Ю.Н. Сиренко, В.И. Целуйко/ Под ред. Ю.Н. Сиренко, О.И. Жаринова. – К.: «Четверта хвиля». – 2009. – № 2. – 160 с.
3. Безродний В.Б. Особливості функціонального стану нирок та його взаємозв'язок з показниками вуглеводного та ліпідного

- обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу / В.Б. Безродний // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 4 (18). – С. 13-21.
4. Бильченко А. В. Хронические болезни почек и сердечно-сосудистые заболевания. Системный подход к терапии / А. В. Бильченко // Мистецтво лікування. – 2009. – № 4. – С. 32–38.
 5. Борисова Т.П., Литвинова О.Н. Прогнозирование формирования хронической почечной недостаточности при гематурической форме хронического гломерулонефрита у детей / Т.П. Борисова, О.Н. Литвинова // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2012. – 3 (35). – С. 3-7.
 6. Боровкова Н. Ю. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите с сохранной функцией почек. Вопросы патогенеза. Терапия : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.04 / Н. Ю. Боровкова. – Н. Новгород, 2010. – 50 с.
 7. Боровкова Н. Ю. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек / Н. Ю. Боровкова, Н. Н. Боровков, Н. О. Теплова // Курск. науч.-практ. вестник «Человек и здоровье». – 2009. – № 4. – С. 56–60.
 8. Боровкова Н. Ю. Состояние системы ренин-альдостерон у больных хроническим гломерулонефритом гипертонической формы с сохранной функцией почек / Н. Ю. Боровкова, Н. Н. Боровков, Б. Н. Сиднев // Клин. медицина. – 2009. – № 8. – С. 61–63.
 9. Деякі проблеми інвалідності при хронічному гломерулонефриті / С. С. Паніна, Н. А. Саніна, Н. О. Гондуленко, Т. С. Ігумнова // Перспективи медицини та біології. – 2010. – № 1 (додаток). – С. 30–31.
 10. Дудар І.О. Роль агоністу імідазолінових рецепторів І, моксонідину в лікуванні резистентної артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / І.О. Дудар, О.М. Лобода, І.М. Шифріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу : мат. науч. - практ. конф. «Актуальні питання нефрології», 5-6 октября 2012 г., г. Ялта. – 2012. – Додаток № 1

до № 1 (33). – С. 35.

11. Дудар І.О. Роль кардосалу у лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / І.О. Дудар, І.М. Шифріс, В.Є. Дріянська [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 1 (21). – С. 33-41.
12. Дудар І.О. Прогресування хронічної хвороби нирок: клінічні та імунологічні аспекти / І.О. Дудар, В.Є. Дріянська, О.М. Лобода [та ін.] // Акт. пит. нефрології: Збірник наук. праць (Випуск 18) / За ред. Т.Д. Никули. – Київ: Задруга, 2012. – С. 47-60.
13. Казмирчук А.П. Возможности ранней рено и кардиопротекции при артериальной гипертензии / А.П. Казмирчук, О.С. Колесник // Украинский журнал нефрології та діалізу: тез. докл. Междунар. науч. - практ. конф. «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки», 29 сентября -1 октября 2011 г., г. Одесса. – 2011. – Приложение № 1. – С. 12.
14. Лазарев П.А. Бета-адреноблокаторы: будущее – за препаратами с вазодилатирующими свойствами / П.А. Лазарев // Новости медицины и фармации. – 2009. – С. 3-4.
15. Мамасалиев Н. С. Первичная, вторичная и третичная профилактика хронических заболеваний почек / Н. С. Мамасалиев, Р. Н. Юлдашев // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – № 2. – С. 84–88.
16. Мартынов А.И. Антигипертензивные и органопротективные эффекты комбинированной терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и антагонистом кальция / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Г.Н. Гороховская, Е.В. Акатова, Г.А. Романовская // Consilium medicum. Кардиология. – 2012. – № 1. – С.23-28.
17. Мікроальбумінурія та протеїнурія в клінічній практиці / М.О. Колесник, І.О. Дудар, І.М. Шифріс [та ін.] // Method. рек. – 2012. – 27 с.
18. Мойсеєнко В.О. Добова варіабельність артеріального тиску та серцевого ритму в хворих на хронічний гломерулонефрит / В.О.

- Мойсеєнко, О.І. Парафенко, О.В. Карпенко [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу : мат. науч. - практ. конф. «Актуальні питання нефрології», 5-6 октября 2012 г., м. Ялта. – 2012. – Додаток № 1 до № 1 (33). – С. 26-27.
19. Никула Т.Д. Гемодинаміні розлади та їх корекція у хворих на хронічну хворобу нирок / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, О.І. Парафенко // Український журнал нефрології та діалізу: мат. науч. - практ. конф. «Актуальні питання нефрології», 5-6 октября 2012 г., м. Ялта. – 2012. – Додаток № 1 до № 1 (33). – С. 28.
20. Особенности нарушений сосудистого эндотелия у больных хронической болезнью почек, острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией / И.И.Топчий, А.Н. Кириенко, Н.В. Ефимова [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу: тез. докл. Междунар. науч. - практ. конф. «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки», 29 сентября -1 октября 2011 г., г. Одесса. – 2011. – Приложение № 1. – С. 15-16.
21. Особенности продукции цитокинов у женщин с рецидивирующим течением неосложненного пиелонефрита / Н.А.Колесник, Н.М. Степанова, О.А.Романенко [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу: тез. докл. Междунар. науч. - практ. конф. «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки», 29 сентября -1 октября 2011 г., г. Одесса. – 2011. – Приложение № 1. – С. 20.
22. Оринчак М.А. Влияние антигипертензивной терапии на темпы прогрессирования гипертензивной нефропатии / М.А. Оринчак, И.О. Гаман // Український журнал нефрології та діалізу: тез. докл. Междунар. науч. - практ. конф. «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки», 29 сентября -1 октября 2011 г., г. Одесса. – 2011. – Приложение № 1. – С.17.
23. Оринчак М.А., Човганюк О.С., Артеменко Н.Р. Клінічна ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на хронічну хворобу нирок / М.А. Оринчак, О.С. Човганюк, Н.Р. Артеменко [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: мат. науч. -

- практ. конф. «Актуальні питання нефрології» , 5-6 октября 2012 г., м. Ялта. – 2012. – Додаток № 1 до № 1 (33). – С. 34-35.
24. Провоспалительные цитокины, маркеры антиоксидантной защиты (АОЗ) и индекс коморбидности у больных хронической болезнью почек (ХБП) V стадии / В.Е. Дриянская, Л.В.Король, Л.А.Мигаль [и др.] // Украинский журнал нефрології та діалізу – 2011. – Приложение № 1. – С.8.
25. Радченко Г.Д. Досвід застосування лізиноприлу (Вітоприл) у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 2. – С. 31-36.
26. Радченко Г.Д. Оцінка факторів, що пов'язані з прихильністю хворого до лікування та її зміною на фоні антигіпертензивної терапії / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, І.М. Марцовенко [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1(9). – С.7-21.
27. Радченко А.Д. «Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? / А.Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 4 (18). – С. 123-140.
28. Рекомендации ESC/EAS (Европейское общество кардиологов/Европейское общество атеросклероза) по ведению пациентов с дислипидемиями (2011). – Практична ангіологія. – 2011. – № 9-10. – С. 5-22.
29. Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. – К.: Четверта хвиля. – 2010. – 600 с.
30. Сіренко Ю.М. Лікарська інерція як важливий чинник на шляху до ефективного лікування АГ / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, О.О. Торбас [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 1(21). – С. 153-162.
31. Сіренко Ю. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. Сіренко. – Донецьк: Издательский дом Заславский, 2010. – 384 с.
32. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products / F. Guéraud, M. Atalay, N. Bresgen [et al.] // Free Radic. Res. – 2010. – Vol. 44, № 10. – P. 1098–1124.

33. Choudhry N., Shrank W. Four-Dollar Generics – Increased Accessibility, Impaired Quality Assurance / N. Choudhry, W. Shrank // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1885-1887.
34. Cleland J.G.F. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2009: HEAAL, FAIR-HF, J-CHE, Heart Mate II, PACE and a meta-analysis of dose-ranging studies of beta-blockers in hear failure // *Eur. J.Heart Failure // Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 197-201.
35. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease / V. Pogue, M. Rahman, M. Lipkowitz [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 20–27.
36. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease / V. Chawla, T. Greene, G. J. Beck [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010.
37. Leoncini G./ Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // *The Lancet.* – 2010. –Vol. 375. – P. 2073-2081.
38. Massy Z.A., The role of oxidative stress in chronic kidney disease / Z.A. Massy, P. Stenvinkell, T.B. Drueke // *Semin. Dial.* – 2009. – Vol. 22(4). – P. 405-408.
39. Milovanovic Jarh D., Barbic-Zagar B., Groselj M. Периндоприл – знаковый препарат в лечении артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний / D. Milovanovic Jarh, B. Barbic-Zagar, M. Groselj // *Артериальная гипертензия.* – 2012. – № 1(21). – С.62-64. Mehta A. N. Current opinions in renovascular hypertension / A. N. Mehta, A. Fenves // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 246–249.
40. Ozbek Emin. Induction of Oxidative Stress in kidney / Emin Ozbek // *International Jornal of Nephrology.* – 2012. – № 7. – 9 p.
41. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Auge, V. Ayala [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2010. – Vol. 44, № 10. –

1125–1171.

42. Pedzik A. Oxidative stress in nephrology /A. Pedzik, M. Paradowski, J. Rysz // Pol. Merkur Lekarski. – 2010. – Vol. 28(163). – P. 56-60.
43. Prevention of renal injury and endothelial dysfunction by chronic L-arginine and antioxidant treatment / M.G. Arellano-Mendoza, H. Vargas-Robles, L. Del Valle-Mondragon [et al.] // Ren. Fail. – 2011. – Vol. 33(1). – P. 47–53.

РЕЗЮМЕ

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ВАЗОРЕГУЛЯТОРНЫЕ
НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

Т.Д. Никула, В.А. Мойсеенко, О.И. Парафенко

(Киев)

В статье приведены современные взгляды на основные патогенетические механизмы возникновения гемодинамических расстройств, прогрессирование артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек: гломерулонефритом. Показана значимость коррекции вазорегуляторных расстройств, артериального давления при гломерулонефрите с целью оптимизации терапии с позиций торможения темпов прогрессирования хронической болезни почек.

Ключевые слова: патогенез, гемодинамика, артериальная гипертензия, гломерулонефрит.

SUMMARY

**HEMODYNAMIC AND VASOREGULATORY DISORDERS
IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

Nykula T.D., Moyseyenko V.O., Parafenko O.I.

(Kyiv)

The article presents the current views on the main pathogenetic mechanisms of hemodynamic disorders, the progression of hyperten-

sion in patients with chronic kidney disease: glomerulonephritis. The importance of correcting vasoregulatory disorders, blood pressure in glomerulonephritis in order to optimize therapy with positions braking rate of progression of chronic kidney disease.

Key words: pathogenesis, hemodynamics, arterial hypertension, glomerulonephritis.

УДК: 616.61-002-008-003-06:616-002.78

УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

*І.А. Палієнко, О.М. Кармазіна, Ю.П. Синуця,
І.С. Шепетько, Я.О. Кармазін*

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, АН вищої освіти України, проф. Т. Д. Никула) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові (гіперурикемія) виявляється в 2-12% (до 25%) осіб у світовій популяції [2, 3, 4]. Дослідження останніх років в Україні виявили гіперурикемію серед 34% жінок і у 32% чоловіків дорослого віку з найбільшою часткою у віковій групі 60–69 років [1]. Доказано, що гіперурикемія є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння, інсулінрезистентності, другого типу діабету, ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту [4, 9, 19]. В 1928 році F. Gudzent виявив зв'язок між подагрою та ураженням нирок, відкривши епоху «подагричної нефропатії», в 1975 році J.R. Klinenberg і співавтори показали істотну роль безсимптомної гіперурикемії в розвитку ниркових дисфункцій, а в 1986 році L.H. Beck проголосив «реквієм» по подагричній нефропатії як результату преципітації кристалів сечової кислоти в нирках [7]. Сучасні дослідження встановили, що гіперурикемія є незалежними предиктором розвитку хронічної хвороби нирок та істотним фактором її прогресування. Однак питання щодо механізмів впливу уратів на нирку (безпосереднього, опосередкованого, через коморбідну патологію), щодо існування хронічної уратної нефропатії та низки

інших форм ураження нирок при гіперурикемії та подагрі залишаються дискутабельними.

Сечова кислота – кінцевий продукт метаболізму пуринових основ, переважно, ДНК, РНК, АТФ у людини. Рівень сечової кислоти визначається інтенсивністю утворення її в організмі ($\approx 70\%$), поступленням з харчовими продуктами ($\approx 30\%$), та процесами виведення нирками ($\approx 70\%$) і через шлунково-кишковий тракт ($\approx 30\%$). Загалом підвищення рівня сечової кислоти в крові приблизно в 10% випадків зумовлене гіперпродукцією і в близько 90% випадків - зменшенням її екскреції [2, 3, 4]. Ключова роль нирок у виведенні уратів зумовлює інтенсивне вивчення ниркових механізмів їх метаболізму. Встановлена складна система ниркової екскреції уратів, яка включає етапи фільтрації, реабсорбції, секреції, повторної реабсорбції (рис.1).

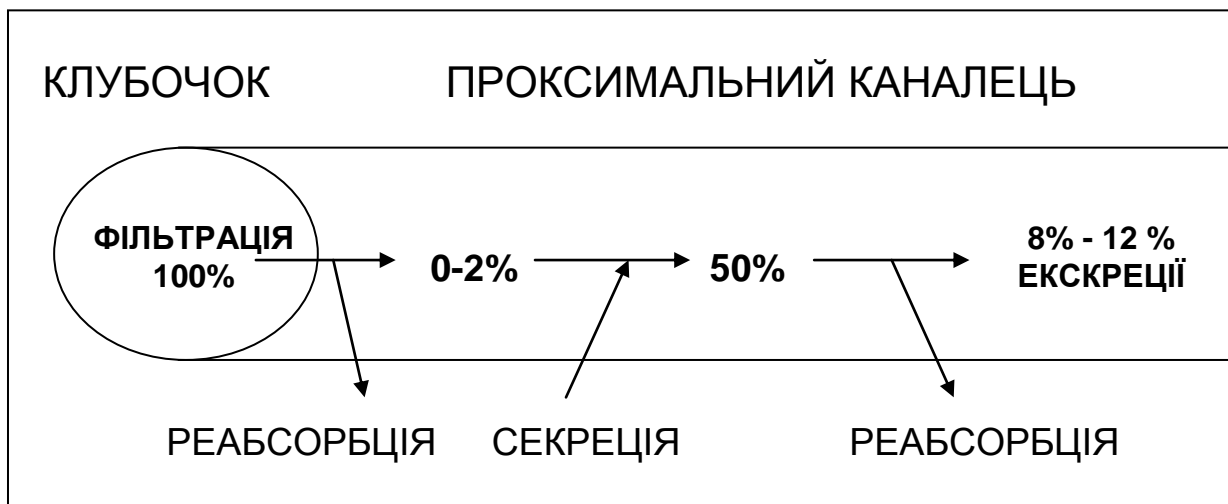


Рис.1. Схема процесу виділення уратів в проксимальному каналці нирки (за N. E. Martín, V. G. Nieto, 2011)

Виявлені ферментні системи, які зумовлюють ці процеси. Група транспортерів уратів, які експресуються на апікальній частині проксимальних каналців нирок дістали назву «транспортиноми сечової кислоти». Зокрема, секреція уратів забезпечується транспортом уратів в епітеліальну клітину через її базальну мембрану транспортерами, кодованими генами SLC22A6 і SLC22A8 та виведенням їх з епітеліоцитів в просвіт каналця через апікальну мембрану транспортерами URAT1, SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 та ABCG2. В реабсорбції уратів через апікальну

мембрану епітеліоцитів приймають участь транспортасами URAT1, SLC22A13, SCL5A8, SCL5A12, SLC22A11 [22]. Транспортер глюкози GLUT-9b реабсобує урати через апікальну мембрану, а транспортер глюкози GLUT-9a виводить урати з епітеліоцита через базальну мембрану [14, 22]. Залишається без відповіді питання щодо функціональної необхідності такої складної системи ниркової екскреції уратів. Описаний поліморфізм генів, які кодують вказані сполуки і зумовлюють гіперурикемію та подагру. Однак, навіть превалюючої думки відносно домінуючої ролі і частоти певних змін в транспортасомах в розвитку гіперурикемії та подагри не існує. Мало вивчені особливості діяльності ферментних систем нирок в умовах хронічної гіперпродукції уратів.

Найбільш складними та дискутабельними є питання, що стосуються різних аспектів нефропатій при гіперурикемії та подагрі [19, 20, 21].

В патогенезі ураження нирок у хворих з гіперурикемією можна виділити кілька механізмів:

А. Кристал-індуковані – включають інтратубулярне відкладення кристалів сечової кислоти, локальну обструкцію каналців, їх розриви, формування кристалів в інтерстиції, запалення та інтерстиціальний фіброз навкруги кристалів [10, 15, 21].

Б. Не індуковані утворенням кристалів:

1. Судинні ураження

- Прегломерулярна артеріопатія, яка може виникати внаслідок часто існуючих супутніх артеріальної гіпертензії, гіперінсулінемії, цукрового діабету, ліпідних порушень, та безпосередньої стимуляції сечовою кислотою активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, синтезу циклооксигенази 2, інгібіції NO-синтетази, що приводить до зменшення синтезу вазоділятатора NO, підвищення синтезу вазоконстриктора ендотеліну 1, стимуляція проліферації клітин гладкої мускулатури судин через міоген-активовану протеїнкіназу, екстрацелюлярно-ругульовану кіназу та пригнічення тромбоцитарного фактора росту і його рецептора [7, 16, 17, 23].

- Гломерулярна артеріопатія та гіпертензія, яка виникає внаслідок зазначених вище причин, погіршення ниркової авторегуляції кровотоку, редукції ренального медулярного кровотоку та урикеміч-

ної стимуляції синтезу прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α [7, 11, 16, 17, 23].

2. Тубулярні ураження внаслідок ішемії при судинних пошкодженнях, інгібіції целюлярної епітеліальної проліферації в проксимальних каналцях внаслідок активації цитоплазматичної фосфоліпази A_2 та прозапального нуклеарного фактора каппа В, впливу прозапальних цитокінів [7, 16, 17, 23].

3. Інтерстиціальні ураження внаслідок фенотипічної трансформації клітин ниркового каналцевого епітелію в мезенхімальні, які зумовлюють фіброзні процеси, та впливу прозапальних цитокінів, стимуляції цих процесів внаслідок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7, 16, 17, 23]

Ураження нирок у осіб з гіперурикемією та подагрою включає: гостру обструктивну уратну нефропатію, хронічну уратну нефропатію, уратний нефролітіаз, мезангіопрولیферативний гломерулонефрит, мезангіокапілярний гломерулонефрит, пієлонефрит, амілоїдоз нирок, коморбідні: гіпертензивну нефропатію, діабетичну нефропатію; та медикаментозне ураження нирок [2, 3, 4].

Гостра уратна нефропатія є терміном, який характеризує розвиток гострої олігоуричної ниркової недостатності внаслідок обструкції ниркових каналців уратами і кристалами сечової кислоти при гострому синдромі лізису пухлини в онкологічній практиці. Внаслідок масивного клітинного лізису сечова кислота преципітує в дистальних каналцях і в збиральних протоках нирок. Кристали призводять до збільшення тубулярного тиску, підвищення внутрішньониркового тиску з компресією ниркових вен малого діаметра. Це призводить до збільшення ниркового судинного опору, зниження ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації та розвитку гострої ниркової недостатності [2, 3].

Наявність хронічної уратної нефропатії ставиться під сумнів багатьма авторами. Фундаментальне швейцарське дослідження, що включало 11408 аутопсій виявило уратні включення в нирках лише у 37 осіб, і тільки у 3 них була діагностована ниркова недостатність, а відкладення уратів в нирках виявлялось також у хворих без подагри [24]. Ця та низка інших робіт засвідчили, що виявлені нефропатії у хворих з гіперурикемією та подагрою зумов-

лені найімовірніше сечокам'яною хворобою, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, процесами старіння, і переконливих доказів того, що хронічна гіперурикемія призводить до хронічної уратної нефропатії немає [7, 17, 20, 24] .

Однак, слід зазначити, що у хворих з вродженими дефектами ферментів (дефіцит гіпоксантин-гуанін-осфорибозилтрансферази, підвищення активності фосфорибозил-пірофосфатсинтетази), які беруть участь в обміні пуринів, зокрема при синдромах Леша - Ніхена або Келлі - Сігмільлера, хронічна гіперурикемія призводить до ниркової недостатності [2, 3, 4]. Зважаючи, що ці групи хворих належать до гіперпродуцентів сечової кислоти, яких серед осіб з гіперурикемією не більше 10%, можна зробити припущення про певні особливості виникнення нефропатії при гіперпродукції сечової кислоти з акцентом на кристал-індуковані механізми.

Існує також кілька форм вродженої ниркової патології, яка супроводжується гіперурикемією внаслідок зниження екскреції уратів та розвитком ниркової недостатності. Це медулярна кістозна хвороба нирок 1 типу (аутосомно-домінантна з різною пенетрантністю) та уромодулін-залежні хвороби (дефект синтезу білка Тамма-Хорсфала) – сімейна ювенільна гіперурикемічна нефропатія (аутосомно-домінантна) і медулярна кістозна хвороба нирок 2 типу (аутосомно-домінантна та аутосомно-рецесивна) [8, 10, 12, 14, 21] .

Роль уратного нефролітіазу у виникненні ниркових уражень через порушення уродинаміки, розвиток вторинного пієлонефриту не викликає сумнівів [2, 3, 4, 5].

Найбільш суперечливим виглядає існування гломерулонефритів як результату вторинного ураження нирок у хворих з гіперурикемією та подагрою [5].

Таким чином, у хворих з гіперурикемією та подагрою можна виділити кілька варіантів ураження нирок з відмінними патогенетичними механізмами. Їх виявлення необхідне для вибору адекватних рекомендацій щодо вибору оптимальної лікувальної тактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поворознюк В.В. Особливості гіперурикемії в чоловіків та жінок старших вікових груп / В.В. Поворознюк, Г.С. Дубецька // Проблеми остеології.- 2012.- Т15, №2.- С. 30-34.
2. Подагра / А.Н.Максудова, И.Г.Саліхов, Р.А.Хабіров. М.: МЕДпресс-інформ, 2008. - 96 с.
3. Подагра / А.С. Арьев. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2009. - 109 с.
4. Подагра: «Капкан» метаболічних проблем: Наукове видання / Г.В.Дзяк, Т.А.Хомазюк. Дніпропетровськ: ООО «Роял Принт», 2010. - 112 с.
5. Синяченко О.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія / О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін // Медицина залізн. трансп. України. - 2004. -Т. 9, № 1. - С. 96-100.
6. Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study/ M. Kawashima, K. Wada, H. Ohta [et al] // BMC Nephrology.- 2011.- P. 12-31.
7. Avram Z. Hyperuricaemia—where nephrology meets rheumatology / Z. Avram, E. Krishnan // Rheumatology.- 2008.-Vol.47.- P.960–964.
8. Characterization of a Recurrent In-frame UMOD Indel Mutation Causing Late-onset Autosomal Dominant End-Stage Renal Failure / G. D. Smith, C. Robinson, A. P. Stewart [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.-2011.-Vol. 6.- P. 2766–2774.
9. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk / D.Grassi, L. Ferri, G. Desideri [et al.] // Current Pharmaceutical Design.-2013.- Vol. 19.-P. 2432-2438.
10. Chronic urate nephropathy with a disproportionated elevation in serum uric acid / S. Lee, W. Kim, K. P. Kang [et al.] // NDT Plus.-2010.- Vol. 3.- P. 320–321.
11. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study /

- T. Lyngdoh , P. Marques-Vidal, F. Paccaud [et al.] // PLoS ONE.- 2011.- Vol.6, №5.- P. 1-8.
12. Epidemiology of Uromodulin-Associated Kidney Disease: Results from a Nation-Wide Survey / K. Lhotta , E.Sian, P.R. Kramar[et al] // Nephron. Extra.- 2012.-Vol.2.-P.147–158.
 13. Feig D. I. Uric acid - a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease?/ D. I. Feig // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.- 2009.-Vol. 18, №6.- P. 526–530.
 14. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney /T.Gibson // Curr. Opin. Rheumatol.- 2012 .- Vol.24, №2.-P.127- 131.
 15. Hsu Y.-H. Chronic Urate Nephropathy / Y.-H. Hsu // Incont. Pelvic. Floor. Dysfunct.- 2012.-Vol. 6, №3.- P.89.
 16. Jalal D. I. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD / Diana I. Jalal, M. Chonchol, W. Chen , G. Targher // Am. J. Kidney Dis.- 2013.- Vol.61, №1.- P.134-146.
 17. Kang D.-H. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: New Understanding of an Old Problem / D.- H. Kang, W. Chen // Seminars in Nephrology.-2011.- Vol. 31, № 5.- P.447-452.
 18. Krishna E. Reduced Glomerular Function and Prevalence of Gout NHANES 2009-10 / E. Krishna // PLoS ONE.- 2012 .- Vol.7,№11.- P. 1-9.
 19. Melinda K. Firestein Altered Uric Acid Levels and Disease States./ K. Melinda, K. Kutzing, L. Bonnie // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. -2008.-Vol. 324, №.1324.- P.1–7.
 20. Posing the Question Again: Does Chronic Uric Acid Nephropathy Exist? / O.W.Moe // J. Am. Soc. Nephrol.- 2010.-Vol. 21.- P. 395–397.
 21. Tausche A.-K.Tophaceous Gout and Renal Insufficiency: A New Solution for an Old Therapeutic Dilemma Case / A.-K.Tausche, C.Wunderlich, M. Aringer // Reports in Medicine.- 2011.-Vol. 2011.- 3 p.

22. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol.- 2012.- Vol. 8, №10.- P. 610–621.
23. Uric Acid Induces Renal Inflammation via Activating Tubular NF-kB Signaling Pathway / Y. Zhou, L. Fang, L. Jiang [et al] // PLoS ONE.- 2012.- Vol.7, № 6.-P. 1-8.
24. V. Nickleit V. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease - Review of a non-disease / V. Nickleit , M. J. Mihatsch // Nephrol. Dial. Transplant.- 1997.-Vol. 12.- P. 1832–1838.

РЕЗЮМЕ

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

*Палиенко И.А., Кармазина Е.М., Сеница Ю.П.,
Шепетько И.С., Кармазин Я.Е.*

(Киев)

В обзоре литературы анализируются кристалл-индуцированные, некристалл-индуцированные механизмы развития нефропатий у больных гиперурикемией: острой обструктивной уратной нефропатии, хронической уратной нефропатии, уратного нефролитиаза, гломерулонефритов, пиелонефрита, коморбидных нефропатий: гипертензивной, диабетической. Сделан акцент на дискуссионных вопросах существования различных поражений почек и редких врожденных заболеваний, сопровождающихся гиперурикемией и почечной недостаточностью.

SUMMARY

RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH HYPERURICEMIA

*Paliienko I.A., Karmazina O.M., Synytsia I.P.,
Shepetko I.S., Karmazin Y.O.*

(Kyiv)

In the review of the literature examines crystal-induced and noncrystal-induced mechanisms of development of nephropathy in patients with hyperuricemia: acute obstructive urate nephropathy, chronic urate nephropathy, urate nephrolithiasis, glomerulonephritis, pyelone-

phritis, comorbid nephropathy: hypertensive, diabetic. Focuses on the debated questions of various kidney lesions and rare congenital diseases, that include hyperuricemia and kidney failure.