

## НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ГИПЕРВОЛЕМИЮ И ВВЕДЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.С. Фролов, С.Б. Шустов, Т.С. Свеклина, Р.Т. Сардинов, В.В. Салухов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Фролов Д.С., Шустов С.Б., Свеклина Т.С., и др. Натрийуретический ответ на гиперволемию и введение диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 39–44. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34089>

Поступила: 10.04.2020

Одобрена: 17.05.2020

Принята: 15.06.2020

♦ **Актуальность.** Проанализированы результаты изменений диуретического и натрийуретического ответа на стандартную гиперволемическую нагрузку и введение диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

**Цель** — оценить изменения в натрийуретическом ответе на гиперволемию и введение диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Материалы и методы.** Обследовано 25 мужчин с хронической сердечной недостаточностью, средний возраст которых составил 68 (67; 73) лет. Из них 13 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка менее 50 % вошли в первую группу, а 12 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (более 50 %) — во вторую группу. У всех больных индуцировали гиперволемию раствором Рингера с последующим введением фуросемида и регистрацией диуреза и натрийуреза.

**Результаты.** Анализ натрийуреза у исследуемых больных показал, что при одинаковой концентрации сывороточного натрия наблюдается разнонаправленная реакция на выведение натрия с мочой у пациентов обеих групп. При этом темпы диуреза у пациентов обеих групп значимо не различались.

**Заключение.** У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса левого желудочка менее 50 % отмечен более низкий натрийурез по сравнению с пациентами с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. У больных хронической сердечной недостаточностью наблюдается разнонаправленная реакция на гиперволемию. Если у пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка менее 50 % уровень натрия в моче находится на нижней границе нормы, то на фоне стимуляции диуреза натрий начинает интенсивнее выводиться. У больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровень натрия в моче находится на верхней границе нормы и при стимуляции фуросемидом его выведение уменьшается.

♦ **Ключевые слова:** натрийурез; гиперволемиа; хроническая сердечная недостаточность.

## NATRIURETIC RESPONSE TO HYPERVOLEMIA AND INJECTION OF DIURETICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

D.S. Frolov, S.B. Shustov, T.S. Svekлина, R.T. Sardinov, V.V. Saluhov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Frolov DS, Shustov SB, Svekлина TS, et al. Natriuretic response to hypervolemia and injection of diuretics in patients with chronic heart failure. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):39-44. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34089>

Received: April 10, 2020

Revised: May 17, 2020

Accepted: June 15, 2020

39

♦ **Relevance.** The article analyzes the results of changes in the diuretic and natriuretic response to standard hypervolemic load and the injection of a diuretic in patients with chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction.

**Purpose.** Evaluation of changes in the natriuretic response to hypervolemia and diuretic injection in patients with chronic heart failure.

**Materials and methods.** 25 men with chronic heart failure were examined; the average age was 68 y. o. (67; 73). Of these, 13 patients with chronic heart failure and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 50 % entered the first studied group and 12 patients with chronic heart failure with preserved LVEF (more than 50%), who entered the second studied group. In all the patients, hypervolemia was induced by Ringer's solution, followed by the injection of furosemide and the registration of diuresis and natriuresis.

**Results.** When analyzing natriuresis in the studied patients, it was found that at the same concentration of serum sodium, there is a multidirectional reaction to the excretion of sodium in the urine in both groups. At the same time, the rates of diuresis in both groups did not differ significantly.

**Conclusion.** Thus, with chronic heart failure and reduced LVEF less than 50% patients had a lower natriuresis compared to those studied with preserved LVEF. In the patients with chronic heart failure fluid overload on the mixed response it is noted that if the urine sodium level is at the lower limit of normal in patients with reduced LVEF less than 50%, then, against the background of stimulation of diuresis, sodium begins to be excreted more intensively. In the patients with chronic heart failure with preserved LVEF, the urine sodium level is at the upper limit of the norm and when furosemide is stimulated, there is a decrease in its excretion.

♦ **Keywords:** natriuresis; hypervolemia; chronic heart failure.

## Актуальность

Увеличение застойных явлений по большому и малому кругу кровообращения является основной причиной внеплановой госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью.

С возрастом снижается почечная функция у значительной части пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), несмотря на терапию с использованием  $\beta$ -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, при длительном приеме диуретиков развивается резистентность к их действию, что ассоциируется с увеличением смертности [1].

Натрий — главный регулятор водного и кислотно-основного баланса. Он находится во всех жидкостях тела, но в наибольшей концентрации — в крови и во внеклеточной жидкости. На уровень внеклеточного натрия большое влияние оказывает работа почек. У здорового человека концентрация электролитов в крови стабильна, так как их поступление с пищей уравновешивается выведением со стулом, с мочой и потом.

Концентрацию натрия во внеклеточной жидкости регулируют гормоны, которые повышают или понижают потерю натрия с мочой (натрийуретический пептид и альдостерон),

предупреждают потерю жидкости с мочой (антидиуретический гормон), контролируют жажду (антидиуретический гормон).

Организм забирает часть поступившего натрия на свои нужды, а остальное почки выделяют с мочой, поддерживая концентрацию электролита в крови в очень узком диапазоне [2].

**Цель исследования** — оценить изменения в натрийуретическом ответе на гипervолемию и введение диуретиков у пациентов с ХСН.

## Материалы и методы

Обследовано 25 мужчин с ХСН в возрасте 61–78 лет, средний возраст которых составил 68 (67; 73) лет (табл. 1). Из них 13 пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50 % вошли в первую группу и 12 пациентов с ХСН с сохраненной (более 50 %) ФВ ЛЖ — во вторую группу. Группы обследуемых были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), длительности ХСН. Все пациенты получали терапию согласно клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению ХСН при отсутствии противопоказаний к принимаемым препаратам [3] (см. табл. 1). В первой группе большинство пациентов получали антагонист минера-

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика пациентов, Me (25; 75 %)  
Clinical characteristics of patients, Me (25; 75%)

Параметры	Первая группа (n = 13)	Вторая группа (n = 12)
Возраст, лет	70,5 (67,5; 75,5)	68 (61; 69)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,3 (29,2; 39,4)	30,8 (29,2; 37,8)
Фракция выброса левого желудочка, %	40,5 (38; 45)*	54 (50; 57)
Длительность хронической сердечной недостаточности, лет	14 (12,5; 17,5)	10 (9; 18)
Препараты, принимаемые для лечения хронической сердечной недостаточности		
иАПФ/БРА	13 (100 %)	12 (100 %)
β-Блокатор	12 (92 %)	10 (83 %)
АМКР	12 (92 %)	3 (25 %)
Тиазидный диуретик	6 (46 %)	5 (42 %)
Петлевой диуретик	3 (23 %)	2 (17 %)

Примечание. иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II; АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов; \*  $p < 0,05$ .

локортикоидных рецепторов спиронолактон в дозе 25 мг/сут, что не оказывало существенного влияния на натрийурез. По остальной терапии группы были сопоставимы. Оценивали уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). После оценки исходных клинико-инструментальных показателей в течение 9 ч каждые 3 ч определяли объем диуреза и уровень натрия в моче. По завершении первого 3-часового периода индуцировали гиперволемию (10-минутная инфузия раствора Рингера в объеме 0,5 л (8,6 г/л натрия хлорида, 0,33 г/л кальция хлорида и 0,3 г/л калия хлорида) с последующим парентеральным введением раствора Рингера в объеме 0,5 л в течение 1 ч 50 мин). Затем после 6 ч наблюдения пациенту внутривенно струйно вводили 40 мг фуросемида.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Количественные данные представлены как Me (25; 75 %), где Me — медиана; 25, 75 % — интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го процентилей. Количественные показатели сравнивали с помощью рангового метода Вилкоксона (для зависимых переменных)

и U-теста Манна – Уитни (для независимых групп). Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана ( $r$ ).

### Результаты и их обсуждение

В ходе обследования установлено, что уровень NT-pro-BNP в первой группе составил 2000 (1200; 2250) пг/мл, а во второй — 181,7 (140,6; 222,6) пг/мл ( $p < 0,05$ ), что соответствует более выраженной ХСН при снижении ФВ ЛЖ менее 50 %.

При оценке функции почек выявлено, что уровень скорости клубочковой фильтрации был значимо ниже у пациентов со снижением ФВ ЛЖ менее 50 % и составил 60 (51; 66) мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> против 73 (73; 74) мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с сохраненной ФВ ЛЖ, что согласуется с данными других авторов [4–6].

Анализ натрийуреза у исследуемых больных показал, что при одинаковой концентрации сывороточного натрия наблюдается разнонаправленная реакция на выведение натрия с мочой у пациентов обеих групп. Отмечена тенденция ( $p = 0,051$ ) к более низким значениям исходного

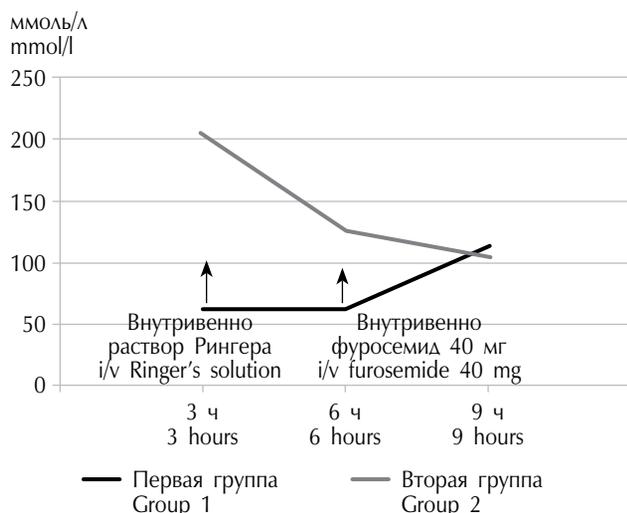


Рис. 1. Динамика уровня натрия в моче

Fig. 1. Dynamics of urinary sodium levels

базового натрийуреза (3 ч), а также натрийуреза на фоне внутривенного введения раствора Рингера (6 ч) у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй группы. Отсутствие статистически значимых различий объясняется, по-видимому, малой выборкой пациентов (табл. 2).

Более низкие значения натрия в моче у пациентов первой группы, возможно, обусловлены вторичным гиперальдостеронизмом на фоне ХСН со снижением ФВ ЛЖ менее 50 %. Более высокая концентрация альдостерона приводит к усилению реабсорбции натрия и уменьшению его выведения с мочой [6]. Если уровень натрия в моче находился на нижней границе нормы у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 50 %, то на фоне стимуляции диуреза натрий начинал интенсивнее выводиться. В случае больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень натрия

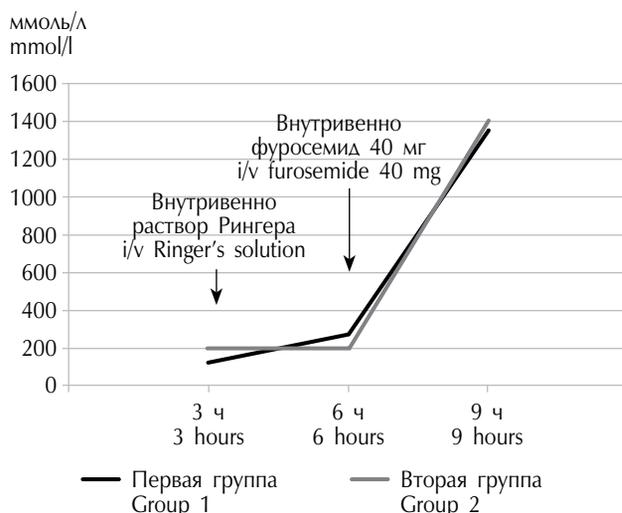


Рис. 2. Динамика диуреза

Fig. 2. Dynamics of diuresis

в моче находился на верхней границе нормы и при стимуляции фуросемидом его выведение уменьшалось (рис. 1). Снижение выделения натрия, вероятно, обусловлено активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, уменьшением выведения натрия с мочой. Не исключен также и синдром парадоксальной задержки натрия, сопровождающийся уменьшением выведения натрия с мочой, задержкой воды и увеличением массы тела по причине скрытых отеков. Синдром связан с парадоксальной реакцией на вазопрессин: в ответ на гипергидратацию раствором Рингера усиливается выделение вазопрессина. Натрий остается в организме и задерживает воду, но объем диуреза не уменьшается, поскольку натрий обменивается на воду в собирательных трубочках [7].

Характеристика диуреза у пациентов представлена в табл. 3 и на рис. 2.

Таблица 2 / Table 2

Уровень натрия в сыворотке крови и моче, Me (25; 75%)  
The level of sodium in serum and urine, Me (25; 75%)

Параметры	Первая группа (n = 13)	Вторая группа (n = 12)
Сывороточный натрий, ммоль/л	142,5 (139,5; 143,5)	144 (143; 145)
Натрий в моче через 3 ч, ммоль/л (норма — 40–220 ммоль/л)	62 (49,5; 71,5)	203 (196; 204)
Натрий в моче через 6 ч, ммоль/л	63 (57,5; 70)	126 (90; 204)
Натрий в моче через 9 ч, ммоль/л	112,5 (104,5; 120,5)	105 (76; 145)

Таблица 3 / Table 3

Характеристика диуреза, Me (25; 75 %)  
Characterization of diuresis, Me (25; 75%)

Параметры	Первая группа (n = 13)	Вторая группа (n = 12)
Объем диуреза через 3 ч, мл	125 (90; 375)	200 (150; 400)
Объем диуреза через 6 ч, мл	275 (125; 575)	200 (150; 300)
Объем диуреза через 9 ч, мл	1350 (1250; 1450)	1400 (1100; 2200)

Темп диуреза у обеих групп был приблизительно одинаков и значимо увеличивался при введении петлевых диуретиков.

В первой группе диурез и выведение натрия коррелировали положительно ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,05$ ), а во второй группе — отрицательно ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает теорию активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и парадоксальной реакции вазопрессина на введение натрия. В физиологических условиях избыток натрия блокирует высвобождение вазопрессина и выводится с мочой. При парадоксальной реакции увеличение выведения натрия в мочу при его избытке в крови все равно стимулирует высвобождение вазопрессина. В результате в собирательных трубочках натрий обменивается на воду и отправляется в кровь, а вода выводится, но не вся. Часть воды задерживается в силу избытка натрия в крови, который поступает в клетки и тянет за собой воду — появляются скрытые внутриклеточные отеки [7, 8], которые можно выявить на современных биоимпедансных анализаторах состава тела.

### Заключение

Таким образом, у пациентов с ХСН и снижением ФВ ЛЖ менее 50 % отмечается более низкий натрийурез по сравнению с больными с сохраненной ФВ ЛЖ. У пациентов с ХСН наблюдается разнонаправленная реакция на гиперволемию. У пациентов со снижением ФВ ЛЖ менее 50 %, если уровень натрия в моче находится на нижней границе нормы, то на фоне стимуляции диуреза натрий начинает интенсивнее выводиться. У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень натрия в моче находится на верхней границы нормы и при стимуляции фуросемидом его выведение

уменьшается. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения причин данных изменений.

### Литература

1. Фролов Д.С., Шустов С.Б., Барсуков А.В., и др. Вторичная нефропатия при артериальной гипертензии // Лечение и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 39–45. [Frolov DS, Shustov SB, Barsukov AV, et al. The secondary nephropathy under arterial hypertension. *Lechenie i profilaktika*. 2015;(3):39-45. (In Russ.)]
2. Шейман Д.А. Патопфизиология почки / под ред. Ю.В. Наточина. – М.: Бином, 2019. – 192 с. [Sheyman DA. *Patofiziologiya pochki*. Ed. by Y.V. Natochina. Moscow: Binom; 2019. 192 p. (In Russ.)]
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 3–40. [Mareyev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Zhurnal serdechnaia nedostatochnost'*. 2017;18(1):3-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346>.
4. Фролов Д.С., Салухов В.В., Шустов С.Б., и др. Особенности структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 79–84. [Frolov DS, Salukhov VV, Shustov SB, et al. Features of the structural and functional condition of the myocardium in patients with chronic kidney disease and chronic heart failure. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2019;11(3):79-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911379-84>.
5. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1349-1358. <https://doi.org/10.1056/nejmra1404726>.
6. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>.

7. Физиология почки / под ред. Ю.В. Наточина. – Л.: Наука, 1972. – 398 с. [Fiziologiya pochki. Ed. by Y.V. Natochin. Leningrad: Nauka; 1972. (In Russ.)]
8. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты вазопрессина и их роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 26. – С. 38–50. [Tyuzikov IA, Kalinchenko SY, Vorslov LO, Tishova YA. Vasopressin: Non-Classic Effects and Role in Pathogenesis of Age-Associated Diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(26):38-50. (In Russ.)]

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

*Дмитрий Сергеевич Фролов / Dmitriy S. Frolov*

Тел. / Tel.: +79117891396

SPIN-код / SPIN-code: 4089-0078

E-mail: froloff\_82@mail.ru