

**Ж.Д. СЕМИДОЦКАЯ, И.А. ЧЕРНЯКОВА, Г.В. ЕРЁМЕНКО**

**РЕНАЛЬНЫЕ РИСКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ФЕНОТИПОВ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

***ZH.D. SEMYDOTSKA, I.A. CHERNIACOVA, G.V. EREMENKO  
RENAL RISCS IN DETERMINATION OF BRONCHIAL ASTHMA  
PHENOTYPES***

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

**Ключевые слова:** *кислотовыделительная функция почек, кислотно-основное состояние, бронхиальная астма, фенотипы.*

**Key words:** *acid-secretory renal function, acid-base state, bronchial asthma, phenotypes.*

**Резюме.** *Цель исследования: изучить кислотовыделительную функцию почек и кислотно-основное состояние организма у больных бронхиальной астмой для оптимизации диагностики и лечения с позиций фенотипирования.*

*Материалы и методы. У 102 больных бронхиальной астмой средней тяжести изучены экскреция титруемых кислот титрационным методом, экскреция аммония методом Ван Слайка-Пальмера и кислотно-основное состояние организма с помощью газоанализатора крови 348 фирмы Bayer Chiron Diagnostics. Функция внешнего дыхания исследована на компьютерном спирографе «Microlab 330».*

*Результаты. Выделены 3 группы больных согласно выявленным при обследовании нарушениям кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек: у 62 пациентов обнаружен респираторный ацидоз и значительное повышение экскреции титруемых*

кислот и аммония; у 28 больных констатирован метаболический ацидоз и умеренное увеличение кислотовыделительной функции почек; у 12 больных обнаружен респираторный алкалоз, кислотовыделительная функция почек не отличалась достоверно от показателей здоровых лиц. Наиболее выраженные бронхиальная обструкция и гиперреактивность бронхов выявлены у больных с респираторным алкалозом. 14-ти пациентам с метаболическим ацидозом в комплекс проводимой терапии включена в/в инфузия забуферённого 4,2% раствора гидрокарбоната натрия. При этом отмечено улучшение бронхиальной проходимости, нормализация  $VE$ ,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , повышение  $pH$  крови, улучшение контроля над течением бронхиальной астмы. Обсуждается возможность выделения фенотипов (субфенотипов) бронхиальной астмы согласно обнаруженным нарушениям кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек.

**Выводы.** Мониторинг кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек может использоваться у больных с бронхиальной астмой для выделения фенотипов (субфенотипов) болезни, оптимизации диагностики и лечения.

**Summary.** The aim of this investigation was to study acid-secretory renal function and acid-base balance in patients with bronchial asthma in order to optimize the diagnostics and treatment from the position of phenotyping.

**Materials and methods.** In 102 patients with moderate bronchial asthma there was studied the excretion of titratable acids by titration method, excretion of ammonium by Van Slyk-Palmer's method and acid-base status of the organism in the venous blood by blood gas analyzer 348. Respiratory function was studied on computer spiograph «Microlab 330».

**Results.** Studied patients were divided into 3 groups according to the disorders of acid-base balance and acid-secretory renal function: 62 patients had respiratory acidosis and a significant increase in the excretion of titratable acid and ammonium; in 28 patients metabolic acidosis and a moderate increase in acid-secretory renal function were ascertained; in 12 patients respiratory alkalosis was found, acid-secretory renal function did not differ significantly from that of healthy persons. The

*most pronounced bronchial obstruction and bronchial hyperreactivity were observed in patients with respiratory alkalosis. The intravenous infusion of buffered 4.2% solution of sodium hydrocarbonate was included in complex therapy in 14 patients with metabolic acidosis. After this treatment marked improvement of bronchial obstruction was established, as well as normalization of BE, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, increased blood pH, improve control over asthma. The possibility to separate asthma phenotypes (subphenotypes) according to the disorders of the acid-base balance and acid-secretory renal function is discussed.*

*Conclusions. Monitoring of acid-base status and acid-secretory renal function can be used in patients with asthma to separate phenotypes (subphenotypes) for disease diagnostics and treatment optimization.*

**ВВЕДЕНИЕ.** Кислотно-основное состояние (КОС) относится к важнейшим физико-химическим параметрам внутренней среды организма, которое регулируется и контролируется физиологическими гомеостатическими механизмами, прежде всего, буферными системами крови, деятельностью лёгких и почек. Участие почек в сохранении КОС в пределах нормальных колебаний осуществляется канальцевыми механизмами: реабсорбцией бикарбоната, экскрецией титруемых кислот и экскрецией аммония. Респираторный ацидоз и респираторный алкалоз компенсируются при участии почек, которые могут влиять на концентрацию бикарбоната в крови: почечная компенсация респираторного ацидоза происходит путём увеличения почечной реабсорбции бикарбоната, а компенсация респираторного алкалоза за счёт её снижения [3, 4, 6, 7, 8].

Болезни лёгких и, в частности, бронхиальная астма (БА) сопровождаются вентиляционными нарушениями разной степени выраженности, респираторными и метаболическими расстройствами, что создаёт для почек ситуацию функционального напряжения. Почечная компенсация дыхательных нарушений осуществляется намного медленнее, чем респираторная компенсация метаболических сдвигов гомеостаза.

БА, одно из наиболее распространённых заболеваний человека, составляет 5-8% общей популяции. В настоящее время во всём мире БА

официально зарегистрирована у 300 млн. человек, причём в большинстве случаев не удаётся достичь контроля над течением болезни даже с помощью использования современных алгоритмов диагностики и лечения, сохраняются тенденции роста заболеваемости, инвалидизации и смертности при БА. Успешность диагностики, лечения, прогнозирования БА зависит от множества факторов: возраста пациентов, симптоматики, ответа на лечение, индукторов, триггеров, выраженности и типа воспаления дыхательных путей [1, 9].

В 2014г. международная группа экспертов GINA («Глобальная стратегия по лечению и предупреждению бронхиальной астмы»), предложила новое определение БА, основным признаком которой является её гетерогенность [1].

В конце XX столетия выделялось более 15 вариантов БА (аллергическая, неаллергическая, фатальная, терапieresистентная, «ломкая», с фиксированной бронхиальной обструкцией, физического усилия, тяжёлая и пр.) [10]. GINA 2014 выделяет следующие фенотипы БА: поздняя, с коморбидностью (ожирением, артериальной гипертензией, гастроэзофагальной болезнью), аллергический, неаллергический и пр. Согласно типам воспалительного процесса в бронхах выделяются эозинофильный, нейтрофильный, раис-гранулоцитарный фенотипы. Выделение фенотипов и субфенотипов БА на основе новых современных подходов, молекулярных, биохимических, генетических маркеров с учётом клинических, демографических данных позволяет осуществить индивидуальный подход к ведению каждого пациента с целью достижения максимально возможного уровня контроля заболевания [2]

В настоящее время при выделении фенотипов и субфенотипов БА не используются показатели функционального состояния почек и КОС, которые могут в определённой мере определять особенности течения болезни, ренальные риски её отягощения, прогрессирования, сложности в достижении контроля.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить кислотовыделительную функцию почек и кислотно-основное состояние при БА для оптимизации диагностики и лечения с позиций фенотипирования болезни.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 102 больных БА средней степени тяжести (III ст.), которые находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении Харьковской областной клинической больницы. КОС исследовано с помощью газоанализатора крови 348, фирмы Bayer Chiron Diagnostics. Кислотовыделительная функция почек изучалась путём определения экскреции титруемых кислот ( $E_{\text{ТК}}$ ) титрационным методом и экскреции аммония ( $E_{\text{NH}_4^+}$ ) методом Ван Слайка–Пальмера, которое проведено в лаборатории ЦНИЛ Харьковского национального медицинского университета. Функция внешнего дыхания (ФВД) исследована с помощью компьютерного спирографа «Микролаб 330» Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows 7.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Результаты исследования свидетельствуют о гетерогенности нарушений КОС и кислотовыделительной функции почек при БА средней степени тяжести: у 62 пациентов констатирован респираторный ацидоз (1 группа), у 28 – метаболический ацидоз (2 группа), у 12 пациентов – респираторный алкалоз (3 группа).

*Таблица 1*

**Показатели КОС и кислотовыделительной функции почек у больных БА**

Показатели	Контроль, n=10	1 группа, n=62	2 группа, n=28	3 группа, n=12
pH	7,4±0,012	7,34±0,011*	7,38±0,003*	7,45±0,018*
pCO <sub>2</sub> мм рт. ст.	39,2±0,15	50,3±1,31*	32,3±1,44*	30,2±1,22
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ммоль/л	26,3±1,5	29,3±0,54	24,3±0,21*	32,7±0,82
BE ммоль/л	0,36±0,01	-0,8±0,01	-4,8±0,19*	-2,7±0,01*
pO <sub>2</sub> мм рт. ст	85,3±43	39,3±1,87*	57,3±1,14*	48,3±5,25*
E <sub>ТК</sub> ммоль/сут	27,52±0,33	40,3±0,7*	38,3±0,3*	29,3±2,31
E <sub>NH<sub>4</sub><sup>+</sup></sub> ммоль/сут	47,33±0,057	96,3±3,7*	67,96±4,52*	46,5±0,5
E <sub>H<sub>+</sub></sub> ммоль/сут	74,85±0,42	136,6±5,31**	106,2±5,2*	75,8±3,32

\* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой

В 1-й группе пациентов pH составлял в среднем 7,34±0,011, pCO<sub>2</sub> – 50,3±1,31 мм рт. ст., pO<sub>2</sub> – 39,3±1,87 мм рт. ст. Компенсация ацидоза осуществлялась за счёт значительной активации кислотовыделительной

функции почек:  $E_{\text{тк}}$  составила  $40,3 \pm 0,7$  ммоль/сут;  $E_{\text{NH}_4^+}$  –  $96,3 \pm 3,7$  ммоль/сут; экскреция ионов водорода ( $E_{\text{H}^+}$ )  $136,6 \pm 5,31$  ммоль/сут.

Во 2-й группе больных рН составлял  $7,38 \pm 0,03$ ;  $BE = -4,8 \pm 0,19$  ммол/л, компенсаторное повышение экскреции титруемых кислот и аммония было менее выраженным, чем у пациентов 1-й группы.

В 3-й группе (респираторный алкалоз) рН крови составлял в среднем  $7,45 \pm 0,018$ ;  $p\text{CO}_2$  –  $30,2 \pm 1,22$  мм рт. ст.; показатели кислотовыделительной функции почек не отличались достоверно от таковых у лиц контрольной группы.

Следует отметить, что у всех пациентов было достоверно снижено  $p\text{O}_2$ , что сопровождается кислородным голоданием тканей, высоким потреблением  $\text{O}_2$  дыхательной мускулатурой, снижением кровоснабжения тканей.

Анализ показателей ФВД свидетельствует о том, что бронхиальная обструкция была наиболее выраженной при респираторном алкалозе: объём форсированного выдоха в 1 сек ( $\text{ОФВ}_1$ ) составил в среднем в 1-й группе  $73,77 \pm 3,17$  %, во 2-й группе –  $65,05 \pm 3,25$  %, и в 3-й –  $49,28 \pm 3,62$  % должного. Суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) которая отражает в определённой степени гиперреактивность бронхов, также была максимальной в 3-й группе ( $24,7 \pm 2,40$  %); в 2-й группе она составила  $13,6 \pm 1,22$  % и в 1-й группе –  $16,3 \pm 2,32$  %.

Группа больных с метаболическим ацидозом была разделена на 2 подгруппы по 14 человек каждая: пациенты I подгруппы получали стандартную базисную терапию; пациентам II подгруппы кроме базисной терапии назначали в/в инфузии забуферённого 4,2% раствора гидрокарбоната натрия. При этом уже через час после окончания инфузии отмечено улучшение бронхиальной проходимости (увеличение  $\text{ОФВ}_1$  и ПСВ), через 2 часа – нормализация  $BE$ ,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , увеличение рН крови (табл.2). В дальнейшем констатировано повышение уровня контроля БА на фоне продолжающейся активации кислотовыделительной функции почек за счёт экскреции титруемых кислот.

*Таблица 2*

**Показатели КОС и кислотовыделительной функции в процессе лечения**

Показатели	Контрольная группа	Больные II подгруппы	
		До лечения	После лечения
pH	7,4±0,012	7,34±0,022*	7,39±0,08
pCO <sub>2</sub> мм рт. ст.	39,2±2,15	41,3±1,44*	39,8±1,15
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ммоль/л	26,3±1,5	23,9±0,78	28,3±0,92
BE ммоль/л	0,36±0,01	-4,8±0,09*	-1,16±0,02*
pO <sub>2</sub> мм рт. ст	39,3±4,3	32,3±1,14	39,4±4,3
E <sub>тк</sub> ммоль/сут	27,52±2,33	36,3±0,3*	39,41±1,4*
E <sub>NH<sub>4</sub><sup>+</sup></sub> ммоль/сут	47,33±4,57	77,5±4,52*	68,3±3,2*

\* – p<0,05 в сравнении до лечения

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведенные исследования позволяют выделить три фенотипа (субфенотипа) БА, в основе которых находятся показатели КОС крови и кислотовыделительной функции почек.

– фенотип БА с респираторным ацидозом. Для этого фенотипа характерны следующие признаки: снижение pH крови, повышение pCO<sub>2</sub>, максимальное компенсаторное напряжение кислотовыделительной функции почек как за счёт повышения экскреции титруемых кислот, так и аммионогенеза, что способствует поддержанию минимального уровня обструкции дыхательных путей при умеренно выраженной суточной variability ПСВ;

– фенотип БА с метаболическим ацидозом: низкий pH, значительный дефицит буферных оснований, компенсаторное снижение pCO<sub>2</sub>, менее выраженное уменьшение pO<sub>2</sub> на фоне умеренного повышения кислотовыделительной функции почек, более низкий ОФВ<sub>1</sub>, близкие к норме суточные колебания ПСВ;

– фенотип БА с респираторным алкалозом: повышение pH крови, снижение pCO<sub>2</sub> и pO<sub>2</sub>, нормальная кислотовыделительная функция почек, самый низкий ОФВ<sub>1</sub> и наибольшая суточная variability ПСВ среди всех обследованных пациентов.

Таким образом, фенотип БА с респираторным алкалозом может рассматриваться как предиктор наиболее тяжёлых нарушений ФВД. Респираторный алкалоз возможно связан с бесконтрольным приёмом бета-2 агонистов, десенситизацией бета-адренергических рецепторов,

ремоделированием бронхов, что приводит к нарушению КОС крови и разбалансированию компенсаторных механизмов. При фенотипе БА с респираторным ацидозом наиболее вероятен риск развития вторичной нефропатии в связи с чрезмерным напряжением функционирования канальцевых компенсаторных механизмов. Именно при этом фенотипе с целью ренопротекции следует максимально использовать все современные возможности преодоления бронхиальной обструкции. При респираторном алкалозе рекомендуются препараты, корригирующие тканевую гипоксию, при фенотипе с метаболическим ацидозом – современные ощелачивающие препараты, не вызывающие резких колебаний КОС [5].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при БА необходим мониторинг показателей КОС и кислотовыделительной функции почек, что позволит своевременно выделять соответствующие фенотипы (субфенотипы) болезни, осуществлять на практике принципы персонализированной медицины.

#### **ВЫВОДЫ:**

1. Сопоставление показателей КОС крови, кислотовыделительной функции почек с показателями ФВД позволяет выделить 3 фенотипа (субфенотипа) БА средней тяжести: БА с респираторным ацидозом, БА с метаболическим ацидозом, БА с респираторным алкалозом.

2. Выделение фенотипов позволяет оптимизировать лечение, улучшить контроль за течением болезни, снизить риски развития вторичной нефропатии.

3. Результаты исследования КОС и кислотовыделительной функции почек подтверждают гетерогенность БА как важнейшей характеристики этой болезни.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2014. – <http://www.ginasthma.org>.
2. Moore W.C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in severe asthma research program / W.C. Moore, D.A. Meeers, S.E. Wenzel,

W.G. Teaque [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – 181(4). – p. 315 – 323.

3. *Агапов Ю.А.* Кислотно-щелочной баланс / Ю.А. Агапов. – М., 1968. – 184 с.

4. *Вандер А.* Регуляция почкой баланса ионов водорода. / А.Вандер Физиология почек. Пер. с англ., под ред. акад. Ю.В. Наточина. – Санкт-Петербург, 2000. – с. 185-209.

5. *Єрьоменко Г.В.* Кислотовидільні функції нирок і кислотно-лужний стан крові у хворих на бронхіальну астму та методи їх корекції: Автореф. дис... канд. мед. Наук:14.01.02 / Г.В.Єрьоменко; Харк. нац. мед. універ. – Харків, 2009. – 20 с.

6. *Жалко-Титаренко В.Ф.* Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии / В.Ф. Жалко-Титаренко. – Киев, «Здоров'я». – 1989. – 200 с.

7. *Малышев В.* Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии / В. Малышев. – М.: Медицина, 2005. – 288 с.

8. *Моррисон В.В.* Кислотно-основное состояние. Регуляция кислотно-основного гомеостаза / В.В. Моррисон, Н.П. Чеснокова, М.Н. Бизенкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – с. 270-273.

9. *Фещенко Ю.И.* Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины / Ю.И.Фещенко // Укр. пульм. журнал. – 2000. – № 2. (додат.). – с. 13-16.

10. *Яшина Л.А.* Клинико-функциональная диагностика бронхиальной астмы / Л.А.Яшина // Укр. пульм. журнал. – 2000. – № 2 (додат.). – с. 16-19.

Семидоцкая Жанна Дмитриевна

Тел. 050-5242325

*Надійшла до редакції 11.08.2015*

*Прийнята до друку 25.08.2015*