

© Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев, 2002
УДК 612.17.018

Н.В. Фетисова, Б.Г. Лукичев

ПРЕССОРНЫЙ НАТРИЙУРЕЗ

N. V. Fetisova, B. G. Lukichev

PRESSOR NATRIURESIS

Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: прессорный натрийурез, объемный гомеостаз, артериальное давление, экскреция почками натрия и воды.

Key words: pressure natriuresis, volume homeostasis, arterial pressure, renal excretion of sodium and water.

Более 100 лет известно, что почки занимают центральную позицию в регуляции объема внеклеточной жидкости и артериального давления (АД). Общеизвестно, что нарушение функции почек часто сопровождается гипертензией.

Уже не одно десятилетие исследователей привлекает возможность воздействия на способность почек изменять объем мочи и экскрецию натрия в ответ на изменение перфузионного давления. Классические работы E. N. Starling и соавт. и F. R. Winton на изолированной перфузируемой почке установили прямую связь между перфузионным давлением и диурезом [30, 31]. В последствии E. E. Selkurt и R. E. Shipley [28, 29] показали в эксперименте, что острое изменение АД приводит к изменению диуреза и экскреции натрия. В 60 – 70 гг. A. C. Guyton [10] доказал, что АД – это один из самых важных факторов влияющих на интенсивность экскреции натрия и воды почками. Так снижение АД на 60% от нормы приводило к снижению экскреции натрия почти до 0, а увеличение АД на 20% почти вдвое увеличивало экскрецию натрия и диурез.

A. C. Guyton впервые назвал способность почек увеличивать мочеотделение в ответ на повышение АД прессорным диурезом, а способность увеличивать выведение натрия – прессорным натрийурезом.

Несмотря на большое количество исследований, механизмы, ответственные за развитие прессорного диуреза, остаются до настоящего времени непонятными. Экспериментально установлено, что многие известные и ранее физические и гуморальные факторы, такие как

осмотическое и онкотическое давление, компоненты РААС, простагландины оказывают влияние на выведение ионов натрия почками.

В данной статье представлен обзор литературы, касающейся темы прессорного натрийуреза за последние 20 лет.

В экспериментах на изолированной почке путем денервации и поддержания концентрации различных вазоактивных веществ на постоянном физиологическом уровне удалось установить что развитие прессорного диуреза/натрийуреза обусловлено свойствами самой почки, а не симпатической активностью или влиянием циркулирующих веществ на функцию почек [5, 9, 23, 26]. Была предложена следующая концепция – небольшим увеличением скорости клубочковой фильтрации, при отсутствии изменений реабсорбции, можно объяснить прессорный диурез/натрийурез [23]. Однако обсуждаемая теория не объясняет значительного повышения экскретируемой фракции натрия и воды (до 1-8%), наблюдающегося при остром увеличении перфузионного давления. В этом случае не учитывается теория клубочко-канальцевого баланса, которая подразумевает, что изменения скорости клубочковой фильтрации связаны с изменениями канальцевой реабсорбции [14]. Более того R. S. Study и R. E. Shipley [29] еще в 50-х гг. продемонстрировали, что увеличение мочеотделения происходит при увеличении почечного перфузионного давления с 80 до 180 мм рт. ст. без изменения величины почечного кровотока, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации. В настоящее время известно, что величина фильтрации

мало меняется при колебании АД в пределах от 85 до 250 мм рт. ст. благодаря механизму ауто-регуляции [1]. Таким образом, полученные факты заставляют искать иные объяснения феномена прессорного натрийуреза.

В настоящее время, как указывает А. Вандер [1], принято выделять три основных механизма, влияющих на выведения натрия и воды при изменении АД:

1. Торможение высвобождения ренина с утратой паракринной стимуляции реабсорбции натрия ангиотензином II.

2. Усиление влияния почечных паракринных факторов, тормозящих реабсорбцию натрия.

3. Увеличение интерстициального давления в почках.

В различных экспериментах получены спорные данные о влиянии ангиотензина на натрийурез и диурез, так хорошо известно [1,17], что увеличение АД в почке тормозит выброс ренина, а соответственно, и ангиотензина II. Ангиотензин в свою очередь стимулирует выработку альдостерона, усиливающего реабсорбцию натрия в основном в собирательных трубках, а также оказывает самостоятельное влияние на реабсорбцию натрия, действуя как паракринный фактор [17]. Предполагается, что основное воздействие ангиотензина II направлено на Na/H антипорт [1]. Соответственно при повышении АД наблюдается обратная картина – снижение уровня ангиотензина II приводит к снижению реабсорбции натрия, что подтверждено экспериментально [4, 24]. В то же время L.G. Navar и соавт. [25] в опытах на собаках показали, что введение ангиотензина II в непрессорных дозах незначительно влияет на почечный кровоток и фильтрацию, но резко снижает диурез и экскрецию натрия (авторы установили снижение скорости экскреции натрия со 130 мэкв/мин до 30 мэкв/мин и, соответственно, снижение экскретируемой фракции натрия с 2,8 до 0,6%). Однако, в работе L. Rosivall и соавт. [27], при введении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприла) отмечалось увеличение экскреции натрия и наклона кривой прессорного натрийуреза, что было расценено авторами как показатель влияния АД на выведение натрия независимо от ангиотензина II.

Важное место в регуляции прессорного натрийуреза в настоящее время уделяется паракринным факторам, синтезирующимся в почках и самостоятельно снижающим реабсорбцию натрия. Наиболее действенными из них считаются простагландины E_2 (PGE_2) и оксид азота [21].

Доказано, что оксид азота играет заметную роль в регуляции системной гемодинамики. Введение животным и людям L-аргинина, субстрата для синтеза оксида азота, вызывает увеличение экскреции натрия и диуреза [22]. Однако данные, полученные при введении оксида азота, неоднозначны. Так Y. Higashi и соавт. [20] получили увеличение величины почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и натрийуреза, H. Herlitz и соавт. [19] – увеличение экскреции натрия и небольшое снижение скорости клубочковой фильтрации. Y.M. Barrig и соавт. [2] не выявили изменений величины почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации. Анализируя эти данные можно заключить, что введение L-аргинина, а следовательно и NO, увеличивает экскрецию натрия независимо от влияния на скорость клубочковой фильтрации. К тому же значительное снижение клиренса лития, при введении L-аргинина, позволяет думать, что местом действия оксида азота является проксимальный каналец [19].

Последнее десятилетие повышенное внимание привлекают регуляторы транспорта натрия – простагландины. Р. К. Carmienes и соавт. [4] в опытах на собаках, использовали ингибиторы циклооксигеназы и доказали участие простагландинов в натрийурезе. Так при введении индометацина (ингибитора циклооксигеназы) наблюдалось снижение скорости экскреции натрия на 70 % при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации. Аналогичные результаты были получены в работах J.A. Naas и соавт. [11] и J.M. Gonsales-Compro и соавт. [6].

Повышенное внимание в настоящее время уделяется влиянию почечного интерстициального гидростатического давления на прессорный натрийурез. Транспорт ионов и воды через эпителиальные структуры обусловлен действием факторов Старлинга – гидростатического и онкотического давления. При увеличении перитубулярно – капиллярного гидростатического давления и/или уменьшении в капиллярах онкотического давления растет почечное интерстициальное гидростатическое давление, что приводит к уменьшению реабсорбции натрия и воды из канальцев [11, 24]. Это доказано в опытах, когда введение солевых растворов в сочетании с уменьшением онкотического давления приводило к росту почечного интерстициального гидростатического давления и экскреции натрия [12, 13]. В развитии прессорного на-

трийуреза значительную роль играет почечное интерстициальное гидростатическое давление. J. P. Granger [7] выявил значимую положительную корреляцию величины почечного кровотока и почечного интерстициального гидростатического давления. Автор полагает, что даже небольшие сдвиги почечного кровотока и почечного интерстициального гидростатического давления (на 2-3 мм рт. ст.) вызывают выраженный натрийуретический ответ.

Многие факторы, влияющие на экскрецию натрия и воды, действуют опосредованно через почечное интерстициальное гидростатическое давление. Так J. C. Burnett и соавт. [3] показали, что феномен ускользания почек из-под контроля минералокортикоидов связан с увеличением почечного интерстициального гидростатического давления при длительном воздействии минералокортикоидов. Аналогичного мнения придерживается J. E. Hall с соавт. [15].

При введении таких вазодилататоров, как ацетилхолин, брадикинин и простагландины, увеличивающих почечный кровоток, перитубулярно-капиллярное гидростатическое давление, а значит и почечное интерстициальное гидростатическое давление, увеличивается экскреция натрия, что доказывает значение почечного интерстициального гидростатического давления в развитии прессорного натрийуреза [7, 8]. Изучение роли почечного интерстициального гидростатического давления в изменении экскреции натрия при введении различных веществ проведено в опытах, в которых различными путями – декапсуляцией, пережатием аорты [11, 7, 18] предотвращали рост почечного интерстициального гидростатического давления, в результате чего отмечалось притупление натрийуретического действия различных веществ (простагландинов, ацетилхолина).

С помощью микропункционных методов J. P. Granger [7] определял локализацию изменений реабсорбции натрия, и пришел к выводу о том, что в поверхностных нефронах транспорт натрия меняется мало, в то время как в глубоких нефронах и собирающих трубках отмечаются наибольшие натрийуретические реакции. В работах J. A. Naas и соавт. [12] показано снижение реабсорбции натрия на 30 % в проксимальных канальцах глубоких нефронов в ответ на увеличение почечного перфузионного давления со 114 до 138 мм рт. ст., тогда как в

проксимальных канальцах поверхностных нефронов реабсорбция натрия не изменялась. Таким образом принимая во внимание тот факт, что мозговой кровоток менее постоянен, чем кортикальный из-за менее строгой ауторегуляции, а глубокие нефроны более чувствительны к изменениям почечного перфузионного давления, можно считать, что мозговое вещество почек и юкстамедулярные нефроны играют ведущую роль в регуляции прессорного натрийуреза [7, 12]. Однако те же авторы в последующих работах пришли к противоположному выводу, что изменение реабсорбции натрия может происходить как в поверхностных, так и в глубоких нефронах [13].

Для объяснения клеточных механизмов почечного интерстициального гидростатического давления на транспорт натрия предложено множество теорий. Общепризнанным считается, что увеличение почечного интерстициального гидростатического давления усиливает обратную утечку реабсорбированной жидкости из интерстициального пространства в проксимальный каналец [1]. J. P. Granger [7] допускает возможность не прямой активации внутрипочечных натрийуретических субстанций, нарушающих активный транспорт натрия, и хотя это очень сомнительно, но могло бы объяснить влияние почечного интерстициального гидростатического давления на активный транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона.

В заключение следует отметить, что до настоящего времени остается много нерешенных вопросов о взаимосвязи артериального давления и экскреции натрия. В то время как доказано регулирующее влияние внутрипочечных факторов: ангиотензина II, простагландина E_2 , оксида азота, гидростатического интерстициального давления на натрийуретическую функцию почек и направление этого влияния. Однако не установлены точки приложения влияний таких агентов, как ангиотензин и простагландины, механизмы их влияния и взаимодействия. Остается неизвестным механизм регулирующего влияния почечного интерстициального гидростатического давления на выведение ионов натрия.

Таким образом, целью дальнейших исследований может стать поиск ответов на перечисленные выше вопросы, что позволило бы найти эффективные способы медикаментозного влияния на артериальное давление и функцию почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вандер А. Физиология почек. - СПб., 2000.
2. Barri Y. M., Wilcox C. S. Salt intake determines the renal response to L-arginine infusion in normal human subjects // *Kidney Int.* - 1998. - Vol.53. - P. 1299-1304.
3. Burnett J.C., Haas J. A., Larson M. S. Renal interstitial pressure in mineralocorticoid escape // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol. 249. - P. F396-F399.
4. Carmienes P. K., Bell P. D., Roman R. J. et al. Prostaglandins in the sodium excretory response renal arterial pressure in dogs // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol. 248. - P. F8-F14.
5. Giarardin E. J., Caverzasio J., Iwai J. et al. Pressure natriuresis is isolated kidneys from hypertension-pron and hypertension-resistant rats // *Kidney Int.* - 1980. - Vol. 18. - P. 10-19.
6. Gonzales-Compoy J. M., Long C., Roberts D. et al. Renal interstitial hydrostatic pressure and PGE2 in pressure natriuresis // *Am. J. Physiol.* - 1991. - Vol. 261. - P. F643-F649.
7. Granger J. P. Regulation of sodium excretion by renal interstitial hydrostatic pressure // *Fed. Proc.* - 1986. - Vol. 45, №13. - P.2895-2892
8. Granger J. P., Scott J. W. Effect of renal arterial pressure on interstitial pressure and sodium excretion during renal vasodilatation // *Am. J. Physiol.* 1988. - Vol. 255. - P. F828-F833.
9. Guyton A. C., Coleman T. G., Cowley A. W. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension // *Am. J. Med.* - 1972. - Vol.52. - P. 584-594.
10. Guyton A. C. Cardiac output and arterial pressure control // *Circulation* .- 1981. - Vol.64, №16. - P.1082-1087.
11. Haas J. A., Hammond T. G., Granger J. P. et al. Mechanism of natriuresis during intrarenal infusion prostaglandins // *Am. J. Physiol.* - 1984. - Vol.247. - P. F475-F479.
12. Haas J. A., Granger J. P., Knox F. G. Effect of renal perfusion pressure on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons // *Am. J. Physiol.* - 1986. - Vol.250. - P. F425-F429.
13. Haas J. A., Granger J. P., Knox F. G. Effect of intrarenal volume expansion on proximal sodium reabsorption // *Am. J. Physiol.* - 1988. - Vol.255. - P. F1178-F1182.
14. Haberle D. A., von Baeyer H. Characterization of glomerulo-tubular balance // *Am. J. Physiol.* - 1983. - Vol.244. - P. F355-F366.
15. Hall J.E., Granger J.P., Smith M.J., et al. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone escape // *Hypertension*. - 1984. - Vol.6, (Suppl. I). - P.183-192.
16. Hall J. E., Guyton A. C., Coleman T. G. et al. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis // *Fed. Proc.* - 1986. - Vol.45, №13. - P. 2897-2903.
17. Harris P. J., Granger J. P., Knox F. G. Tubular transport responses to angiotensin // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol.248. - P. F621-F630.
18. Hartupée D. A., Burnett J. C., Mertz J. I. et al. Acetylcholine-induced vasodilation without natriuresis during control of interstitial pressure // *Am. J. Physiol.* - 1982. - Vol.243. - P.F325-F329.
19. Herlitz H., Jungersten U. L., Wikstrand J. et al. Effect of L-arginine infusion in normotensive subjects with and without a family history of hypertension // *Kidney Int.* - 1999. - Vol.56. - P.1838-1845.
20. Higashi Y., Oshima T., Watanabe M. et al. Renal response to L-arginine in salt-sensitive patients with essential hypertension // *Hypertension*. - 1996. - Vol.27. - P.643-648.
21. Knox F. G., Granger J. P. Control of sodium excretion: an integrative approach *Physiology* // Ed. E. E. Windhager. - N.Y. - 1992.
22. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 1991. - Vol.43. - P.109-142.
23. Navar L. G., Guyton A. C. Intrarenal mechanism for regulation body fluid volumes // Ed. A. C. Guyton., A. C. Taylor // *Circulatory physiology III Philadelphia*. - 1975. - P.245-249.
24. Navar L. G., Jirakulsomchok D., Bell P. D. et al. Influence of converting enzyme inhibition on renal hemodynamics and glomerular dynamics in sodium restricted dogs // *Hypertension*. - 1982. - Vol.4. - P.58-68.
25. Navar L. G., Paul V. R., Carmines P. K. et al. Intrarenal mechanisms mediating pressure natriuresis: role of angiotensin and prostaglandins // *Fed. Proc.* - 1986. - Vol.45, №13. - P.2885-2891.
26. Roman R. J., Cowley A. W. Characterization of a new model for the study of pressure diuresis in the rat // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol.248, - P.F190-F198.
27. Rosivall L., Youngblood P., Navar L. G. et al. Renal autoregulatory efficiency during angiotensin-converting enzyme inhibition in dogs on a low sodium diet // *Renal Physiol.* - 1986. - Vol.9. - P.18-28.
28. Selkurt E. E., Hall P. W., Spencer M. P. Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine and sodium // *Am. J. Physiol.* - 1949. - Vol.159. - P.369-378
29. Shipley R. E., Study R. S. Changes in renal blood flow, extraction of unulin GFR, tissue pressure and urine flow with acute alteration of renal arterial blood pressure // *Am. J. Physiol.* - 1951. - Vol.167. - P.676-688.
30. Starling E. N., Verney E. B. The secretion of urine as studied in the isolated kidney // *Proc. R. Soc. London B. Biol. Sci.* - 1925. - Vol.97. - P.321-363.
31. Winton F. R. The influence of increase of ureter pressure on the isolated mammalian kidney // *J. Physiol. (London)*. - 1931. - Vol.71. - P. 381-390.

Поступила в редакцию 25.03.2002 г.