

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, 2003
УДК [616.12-005.3-036]:616.61-072.72

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева

ДИСФУНКЦИЯ ПОЧКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

O.B. Kuzmin, M.O. Pugaeva

RENAL DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: сердечная недостаточность, почка, механизмы дисфункции, клинические проявления.

Key words: heart failure, kidney, dysfunction mechanisms, clinical signs.

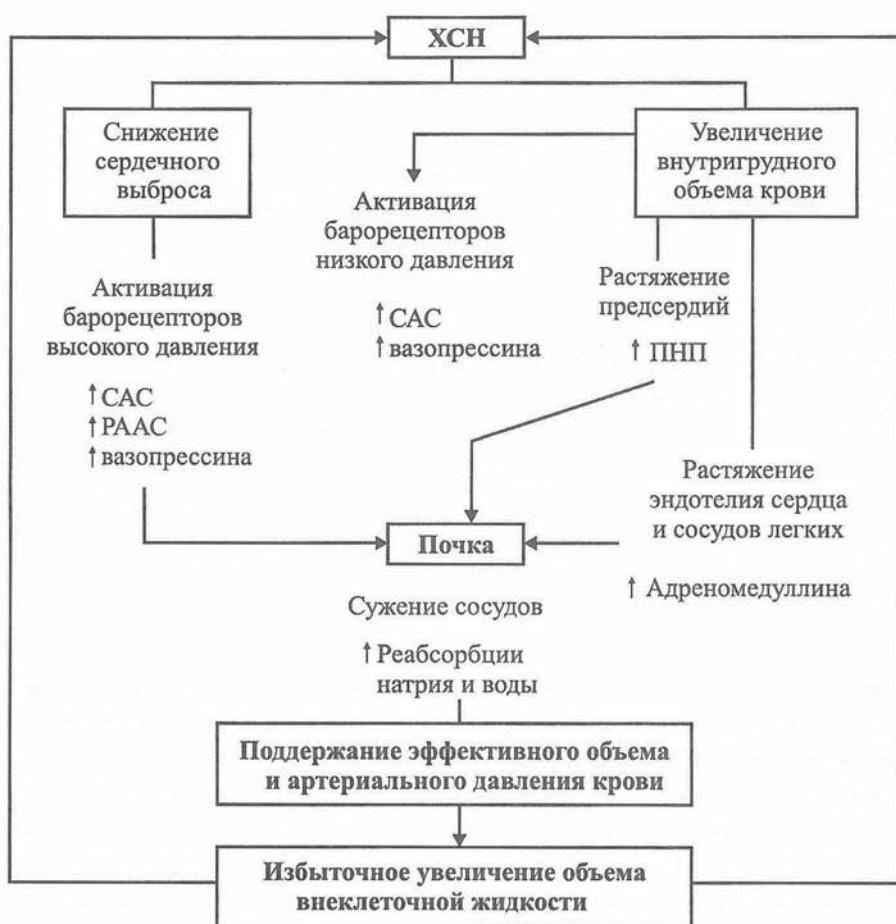
Разработка современных представлений о нейрогуморальном дисбалансе как основе непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний (сердечно-сосудистого континуума), включающего ремо-делирование миокарда, сосудов и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) как одну из основных причин смерти больных [1], позволила по-новому подойти к оценке причин и механизма дисфункции почек при этом клиническом синдроме. Стало очевидным, что главной ее причиной является нарушение взаимодействия в почках двух групп нейрогуморальных систем – сосудосуживающих, антинатрийуретических, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование органов, и сосудорасширяющих, натрийуретических, препятствующих этим негативным клеточным процессам. В результате в почках развивается ряд функциональных, а на конечных этапах ХСН и морфологических дефектов, которые непосредственно участвуют в формировании клинической картины и прогрессировании сердечной недостаточности.

Нейрогуморальный дисбаланс – основная причина нарушения функции почек при сердечной недостаточности

Дисфункция левого желудочка у больных с ХСН, приводящая к снижению сердечного выброса, сопровождается компенсаторной активацией нейрогуморальных систем, направленной на поддержание эффективного объема и артериального давления крови, необходимых для нормального кровоснабжения тканей. Почки являются при этом одним из основных органов-мишеней, которые, включаясь в адаптацию организма к новым гемо-

динамическим условиям, прямо вовлекаются в механизм задержки жидкости и образования отеков при декомпенсации сердца.

В обычных условиях эффективный объем крови прямо пропорционален объему внеклеточной жидкости. Снижение сердечного выброса при ХСН приводит к его относительному уменьшению и включению почек в гомеостатический механизм восстановления нарушенного гемодинамического равновесия с избыточным увеличением объема внеклеточной жидкости (схема 1). Пусковым звеном этого механизма является нарастающая стимуляция барорецепторов систем высокого и низкого давления. Артериальные барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса возбуждаются уже при небольшом снижении ударного и/или пульсового давления крови и вызывают активацию симпатико-адреналовой системы (САС), почечной ренин-ангиотензиновой системы (PAC), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (PAAC) и выделение нейрогипофизом вазопрессина даже без изменения артериального давления. Одновременно в почках повышается активность эндотелиновой системы, благодаря чему экскреция эндотелина-1 с мочой достоверно возрастает у пациентов с ХСН II ФК NYHA, не имеющих еще явных признаков задержки жидкости в организме [20]. Возбуждение барорецепторов зоны низкого давления, располагающихся в основном в стенке левого предсердия, происходит в ответ на минимальные сдвиги во внутргрудном объеме крови. Эти рецепторы стимулируют выделение предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и других защитных нейрогуморальных факторов, препятствующих чрезмерной задержке жидкости в организ-



ме и объемной перегрузке сердца. В последнее время установлено, что одним из них является адреномедуллин, обладающий выраженным сосудорасширяющим, натрийуретическим и антипролиферативным свойствами [25].

Первоначально в компенсацию гемодинамических нарушений на ранних стадиях ХСН включаются циркулирующие натрийуретические пептиды, адреномедуллин и другие сосудорасширяющие вазоактивные вещества, обладающие натрийуретическими и антипролиферативными свойствами [19, 27]. Ведущую роль среди них играют ПНП, мозговой натрийуретический пептид (МНП) и адреномедуллин, которые являются естественными антагонистами PAAC и других нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток, ремоделирование сердца, сосудов и задержку натрия в организме. На субклинической стадии сердечной недостаточности их эффекты преобладают и способствуют поддержанию нормальной работы сердца и почек. Однако по мере прогрессирования

ХСН и нарастания возбуждения барорецепторов зоны высокого давления активация сосудорасширяющих, натрийуретических факторов становится функционально недостаточной, несмотря на повышение у больных с ХСН III-IV ФК NYHA концентрации ПНП и адреномедуллина в плазме крови в 3-5 раз по сравнению со здоровыми испытуемыми [21, 26]. В результате начинает преобладать действие САС, почечной PAC, PAAC и эндотелиновой системы, благодаря чему у пациентов с тяжелой декомпенсацией сердца уровни норадреналина, активности ренина в плазме крови, ангиотензина II, альдостерона и эндотелина-1 достоверно возрастают, хотя существуют значительные индивидуальные колебания величины этих показателей в зависимости от клинической картины и проводимой лекарственной терапии. Одновременно в почках увеличивается продукция вазоконстрикторных простаноидов тромбоксана A2 и простагландин F2 α , достигающая максимума у пациентов с ХСН IV ФК NYHA [9]. Благодаря этому у больных с ХСН наблюдается прогрессирующее нарушение почечной гемодинамики, которое сопровождается избыточной задержкой жидкости и появлением симптомов застойной сердечной недостаточности.

В связи с этим дисфункция почек при декомпенсации сердца длительное время является функциональной, так как обусловлена нарушением взаимодействия нейрогуморальных систем, регулирующих тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне. Однако впоследствии под влиянием гиперактивации почечной PAC, PAAC, эндо-телиновой системы и связанных с ними биологически активных веществ в почках постепенно формируются структурно-пролиферативные нарушения, приводящие у больных с тяжелой ХСН к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности.

Нарушение гемодинамики почек при сердечной недостаточности

Первые признаки нарушения кровоснабжения почек у больных с ХСН наблюдаются задолго до появления симптомов задержки жидкости в организме. Они являются следствием повышения активности симпатических почечных нервов, которые, взаимодействуя с $\beta 1$ -адренорецепторами гранулярных клеток ЮГА, стимулируют секрецию ренина и запускают активацию почечной РАС и РААС. В результате возбуждения $\alpha 1$, $\alpha 2$ -адренорецепторов и AT1-ангиотензиновых рецепторов гладкомышечных клеток кортикальных радиальных артерий и аfferентных артериол клубочек наблюдается снижение почечного кровотока, нарастающее по мере прогрессирования сердечной декомпенсации. Сейчас установлено, что в механизме сужения резистивных сосудов почек при ХСН участвуют также ЕТА-эндотелиновые рецепторы гладкой мускулатуры сосудов и нарушение продукции оксида азота их эндотелиальными клетками [4,5]. На субклинической стадии сердечной недостаточности гемодинамические нарушения в почках выявляются только при физической нагрузке, в то время как у пациентов с ХСН II ФК NYHA почечный кровоток падает на 40-50% [3], а при тяжелой декомпенсации сердца может не превышать 25-30% своего первоначального уровня [14].

Одновременно с нарушением кровотока в почках развивается ряд компенсаторных сосудистых реакций, которые способствуют сохранению ее функционального состояния, но имеют нежелательные клинические последствия. Одна из таких реакций связана с активацией почечной РАС и направлена на сохранение объема клубковой фильтрации, необходимого для нормальной фильтрационной загрузки нефрона. Она обусловлена сокращением эfferентных артериол клубочек и увеличением фильтрационной фракции в ответ на сужение резистивных сосудов коры и снижение почечного фильтрационного давления. Ведущую роль в этом сосудистом аторегуляторном механизме играет ангиотензин II, взаимодействующий с AT1-ангиотензиновыми рецепторами гладкомышечных клеток эfferентных клубковых артериол. Благодаря этому клубковая фильтрация при ХСН длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, заметно снижаясь лишь у больных с тяжелой декомпенсацией сердца [15].

Однако компенсаторное по своей природе по-



вышение фильтрационной фракции весьма негативно сказывается на дальнейшем прогрессировании дисфункции почек при сердечной недостаточности. Прежде всего это проявляется в нарастающей стимуляции изоосмотической реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона. Компенсаторное увеличение объема плазмы, фильтруемого в клубочках, сопровождается поступлением в околоканальцевые капилляры крови с повышенным содержанием белка и более высоким онкотическим давлением, которое увеличивает реабсорбцию части ультрафильтрата через высокопроницаемые межклеточные промежутки проксимальных канальцев. На этом основании сужение эfferентных артериол клубочек и увеличение фильтрационной фракции рассматривается в качестве одного из основных звеньев механизма, задерживающего натрий в организме при сердечной недостаточности.

Другим негативным следствием прироста фильтрационной фракции является нарастающее повышение внутриклубочкового давления, которое считается одним из основных патогенетических факторов развития гломерулосклероза и формиро-



Схема 3. Основные звенья механизма, задерживающего натрий в организме при сердечной недостаточности. Условные обозначения такие же, как на схеме 1.

вания почечной недостаточности (схема 2). Внутриклубочковая гипертензия повреждает клетки эндотелия, продуцирующие избыточное количество тромбоксанов, кининов и других медиаторов, которые прямо участвуют в нарушении проницаемости клубочкового фильтра, развитии протеинурии и склерозе почечных гломерул. Прямым подтверждением существования внутриклубочковой гипертензии уже на ранних стадиях сердечной декомпенсации является полное отсутствие почечного функционального резерва, выявляемого с помощью белковой нагрузки, у пациентов с ХСН I ФК NYHA [18]. Склеротическим изменениям и гибели клубочков, особенно у пожилых больных с ХСН, способствует и дисфункция мезангия, обусловленная избыточной пролиферацией мезангимальных клеток под влиянием ангиотензина II, возбуждающего их AT1-ангиотензиновые рецепторы. Она также сопровождается повреждением гломерулярной базальной мембранны, повышением ее проницаемости и ростом протеинурии. В конечном итоге у больных с тяжелой ХСН развивается нефросклероз с мезангальной нефропатией, которая сопровождается выраженной протеинурией и нарастаю-

щей почечной недостаточностью [30,31].

Важные клинические последствия у больных с сердечной декомпенсацией имеет также компенсаторная реакция сосудов почек, направленная на поддержание нормального функционирования механизма осмотического концентрирования мочи. В ней участвуют перераспределение кровотока из поверхностных зон почки к юкстамедуллярным нефронам и компенсаторная дилатация прямых нисходящих сосудов мозгового вещества, в которую вовлекается зависимое от возбуждения эндотелиальных ЕТВ-эндотелиновых рецепторов локальное увеличение продукции оксида азота [5]. Сохранение медуллярного кровотока на достаточно высоком уровне первоначально способствует выделению концентрированной, богатой мочевиной мочи с низким содержанием натрия, характерной для пациентов, не получающих диуретическую терапию. В формировании этой реакции участву-

ет также ангиотензин II благодаря сужению сосудов коры и стимуляции секреции вазопрессина. Однако на более поздних стадиях ХСН избыточное возбуждение AT1-ангиотензиновых рецепторов миоцитов прямых нисходящих сосудов, напротив, может приводить к уменьшению медуллярного кровотока, ослаблению концентрационной способности почек и задержке мочевины в организме [10,29]. Снижение реабсорбции осмотически свободной воды у больных с тяжелой декомпенсацией сердца способствует также низкий уровень клубочковой фильтрации, ведущий к уменьшению доставки осмотически активных веществ в дистальные отделы нефрона, и давление экспрессии мРНК V2-вазопрессиновых рецепторов и аквапоринов 2 в клетках собирательных трубок, выявленное недавно в модельных экспериментах [16].

Избыточная задержка натрия – главный дефект дисфункции почек при сердечной недостаточности

Нейрогуморальный дисбаланс вызывает в почках нарастающее увеличение реабсорбции натрия, которое играет ключевую роль в формировании

**Функциональные сдвиги в почках при сердечной недостаточности
и их клинические последствия**

Функциональный сдвиг	Благоприятные последствия	Неблагоприятные последствия
Стимуляция реабсорбции натрия в проксимальном канальце и собирательных трубках		<ul style="list-style-type: none"> • Задержка жидкости в организме с развитием отечного синдрома • Включение рецепторов <i>macula densa</i> в стимуляцию секреции ренина ЮГА
Сужение резистивных сосудов коры с уменьшением почечного кровотока		<ul style="list-style-type: none"> • Снижение почечного перфузионного давления и клубочковой фильтрации • Включение барорецепторов аfferентных артериол клубочков в стимуляцию секреции ренина ЮГА
Сужение эфферентных артериол клубочков с увеличением фильтрационной фракции	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание объема клубочковой фильтрации и фильтрационной загрузки нефронов 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутриклубочковая гипертензия, способствующая протеинурии, гломерулосклерозу и почечной недостаточности
Перераспределение кровотока из поверхностных зон в глубь почки	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание уровня медуллярного кровотока для нормального функционирования механизма концентрирования мочи 	<ul style="list-style-type: none"> • Ухудшение кровоснабжения поверхностных зон почки, способствующее снижению клубочковой фильтрации
Сужение прямых нисходящих сосудов мозгового вещества с уменьшением медуллярного кровотока		<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение механизма концентрирования мочи с задержкой мочевины в организме
Низкий объем клубочковой фильтрации		<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование симптомов почечной недостаточности • Нарушение механизма концентрирования мочи

водно-электролитных расстройств при застойной сердечной недостаточности.

В механизме стимуляции реабсорбции натрия у больных с ХСН участвуют норадреналин, возбуждающий α_1 -адренорецепторы клеток проксимальных канальцев [7], и эндотелин-1, взаимодействующий преимущественно с ЕТА-эндотелиновыми рецепторами клеток дистальных отделов нефрона [23]. Однако ведущее значение в задержке натрия у большинства пациентов с декомпенсацией сердца имеет повышение активности почечной РАС и РААС с ее двумя основными эффекторными гормонами – ангиотензином II и альдостероном (схема 3). Ангиотензин II, возбуждая AT1-ангиотензиновые рецепторы клеток проксимальных канальцев, оказывает прямое стимулирующее влияние на транспорт натрия и сопряженный с ним перенос HCO_3^- и Cl^- в этом отделе нефрона. Этот эффект связан с увеличением Na^+/H^+ -обмена в мембранах щеточной каемки и активацией $\text{Na}^+,\text{K}^+-\text{АТФ-азы}$, локализованной в базолатеральных мембранных канальцевых клеток [6,22]. Впоследствии к механизму задержки натрия при повышении активности РААС подключается альдостерон, оказывающий специфическое влияние на реабсорбцию натрия и секрецию калия в кортикальных и медуллярных собирательных трубках. В поддержании высокого уровня этого гормона в крови при ХСН участвуют также ЕТА-

эндотелиновые рецепторы клеток коры надпочечников, секretирующих альдостерон [24], и нарушение его инактивации в печени, особенно характерное для больных с тяжелой декомпенсацией сердца.

Основным местом функционального дефекта в нефронах, приводящего к задержке натрия при сердечной недостаточности, является проксимальный канальец. Нарушение способности почек выводить солевую нагрузку, обусловленное повышением реабсорбции натрия в этом сегменте нефрона, выявляется уже у пациентов ХСН I-II ФК NYHA, не имеющих еще явных признаков задержки жидкости в организме [17, 28]. В дальнейшем реабсорбция натрия в почках неуклонно возрастает, несмотря на противодействие натрийуретических пептидов и адреномедуллина, содержание которых в крови компенсаторно увеличивается, достигая максимума у больных с ХСН IV ФК NYHA, но все же оказывается функционально недостаточным для преодоления активации нейрогуморальных систем, участвующих в задержке натрия в организме. Одной из причин этого является нарастающая резистентность почек к этим биологически активным веществам. Исследование механизма ее формирования при повышении активности РААС показывает, что она связана с ослаблением их конкурентного взаимодействия с альдостероном на уровне дистальных сегментов нефрона [13].

Компенсаторная по своей природе стимуляция реабсорбции натрия является главным дефектом почек при ХСН. Нарастающая задержка натрия в организме, направленная на устранение сниженного эффективного объема крови, постепенно приводит к образованию отеков, объемной перегрузке сердца и дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункция почек, первоначально проявляющаяся у больных с асимптоматической ХСН в снижении почечного кровотока, почечного функционального резерва и способности почек выводить солевую нагрузку, является следствием нарастающего дисбаланса нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме. По мере прогрессирования декомпенсации сердца этот дисбаланс все более усугубляется, несмотря на компенсаторное повышение активности сосудорасширяющих, натрийуретических факторов, прежде всего ПНП и адреномедуллина. В результате в почках развивается ряд функциональных сдвигов, имеющих в основном неблагоприятные клинические последствия (таблица). Наиболее существенный из них связан с увеличением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, которое приводит к задержке жидкости в организме и формированию отечного синдрома. Другой важный функциональный сдвиг – сужение эффеरентных артериол клубочков и повышение внутриклубочкового давления – способствует не только поддержанию адекватного объема клубковой фильтрации, но и нарастающей внутриклубочковой гипертензии, которая является одним из факторов развития гломерулосклероза, особенно у лиц с повышенным артериальным давлением. Гиперактивация почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы на поздних стадиях ХСН осложняется также развитием мезангимальной нефропатии, которая способствует нарастанию почечной недостаточности, прежде всего у пациентов с диабетическим поражением почек и лиц старше 65 лет, уже имеющих ишемическую нефропатию. Ретроспективный анализ влияния различных проявлений дисфункции почек на прогноз жизни больных с ХСН по материалам широкомасштабных исследований PRIME II [12] и SOLVD [8,11] свидетельствует о том, что клинически выраженную протеинурию, умеренную и, особенно, выраженную почечную недостаточность необходимо рассматривать как самостоятельные прогностически неблагоприятные факторы риска, которые следует учитывать при лечении этого синдрома. Основными задачами лекарствен-

ной терапии дисфункции почек при сердечной недостаточности являются поэтому не только устранение задержки жидкости, но и предотвращение развития нефросклероза, усугубляющего дальнейшее нарушение их функционального состояния и прогноз жизни больных. Диуретики, несмотря на благоприятное влияние на ионорегулирующую функцию почек при ХСН некоторых групп нейрогуморальных модуляторов [3], остаются единственными лекарственными препаратами, которые способны эффективно предотвращать задержку жидкости и образование отеков у больных с декомпенсацией сердца. Однако их возможности препятствовать морфологическим нарушениям, приводящим к нефросклерозу, ограничены. Достаточно выраженными нефропротективными свойствами обладают лишь ингибиторы АПФ, антагонисты AT1-ангиотензиновых рецепторов и, по-видимому, ингибиторы вазопептидов и антагонисты ETA-эндотелиновых рецепторов, которые проходят в настоящее время клинические испытания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Серд. недостаточн.- 2002.-Т. 3, N 1.-С. 7-11.
2. Пугаева М.О., Вдовенко Л.Г., Коц Я.И., Кузьмин О.Б. Сравнение действия рамиприла и изосорбida мононитрата на гемодинамические показатели левого желудочка и ионорегулирующую функцию почек у больных с сердечной недостаточностью // Там же.- 2000.-Т. 1, N 3.-С. 107-109.
3. Ситникова М.Ю., Беляева О.Д., Сычева Ю.А. и др. Гемодинамические и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии периндоприлом // Кардиология.- 2000.- Т. 40, N 9.-С. 64-68.
4. Abassi Z.A., Gurbanov K., Mulroney S.E. et al. Impaired nitric oxide mediated renal vasodilatation in rats with experimental heart failure // Circulation.- 1997.- Vol. 96, N 10.-P. 3655-3664.
5. Abassi Z., Gurbanov K., Rubinstein I. et al. Regulation of intrarenal blood flow in experimental heart failure : Role of endothelin and nitric oxide // Amer. J. Physiol.- 1998.- Vol. 274, N 4, Pt 2.- P. F766-F774.
6. Bharatula V., Hussain T., Lokhandwala M.F. Angiotensin II AT1-receptor / signaling mechanisms in the biphasic effects of peptide on proximal tubular Na⁺, K⁺-ATP-ase // Clin. and Exp. Hypertens.- 1998.- Vol. 20, N 4.- P. 465-480.
7. Busher R., Verfurth F., Chen H. et al. Rat renal β1-adrenoreceptor subtypes: characterisation and regulation // Acta pharmacol. sin.- 1996.- Vol. 17, N 4.- P. 289-292.
8. Capes S.E., Gerstein H.C., Negassa A., Yusuf S. Enalapril prevented clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction // Diabetes Care .- 2000.- Vol. 23, N 3.- P. 377-380.
9. Castellani S., Palladini B., Paniccia R. et al. Increased renal formation of tromboxane A2 and prostaglandin F2? in heart failure // Amer. Heart J.- 1997.- Vol. 134, N 1.- P. 94-100.
10. Cleland J.G.F., Dargie H.J. Heart failure, renal function and angiotensin-converting enzyme inhibition // Kidney Int.- 1987.- Vol. 31, Suppl. 20.- P. S.220-S.228.
11. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol.- 2000.- Vol. 35, N3.-P. 681-689.

12. Hillege H.L., Girbes A.R.J., de Kam J. et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure // Circulation.- 2000.- Vol. 102, N 2.- P. 203-210.
13. Jougasaki M., Heublein D.M., Sandenber S.M., Burnett J.C. Attenuated natriuretic response to adrenomedullin in experimental heart failure // J. Cardiol. Fail.- 2001.- Vol. 7, N1.- P. 75-83.
14. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function // Drugs.- 1990.- Vol. 39, Suppl. 4.- P. 10-20.
15. Ljungman S., Kiekshus J., Swedberg K. Renal function in severe heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial) // Am. J. Cardiol.- 1992.- Vol. 70, N 3.- P. 479-487.
16. Ma J., Peug A., Chen J. et al. Investigation of vasopressin system and aquaporine 2 in decompensated heart failure // Acta Acad. Med. Shanghai.- 1999.- Vol. 26, N 6.- P. 431-435.
17. Margi P., DeNicola L., Rao A. et al. Abnormalities of sodium reabsorption in the proximal nephron in the mild heart failure // J. Nephrol.- 1997.- Vol. 10, N 1.- P. 50.
18. Margi P., Rao A., Cangianello S. et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism // Circulation.- 1998.- Vol. 98, N 25.- P. 2849-2854.
19. Massart P.E., Hodeige D., Donckier J. Adrenomedullin: view on a novel vasodilator peptide with natriuretic properties // Acta cardiol.- 1996.- Vol. 51, N 3.- P. 259-269.
20. Modesti P.A., Ceccioni I., Costoli A. et al. Renal endothelin in heart failure and its relation to sodium excretion // Am. Heart J.- 2000.- Vol. 140, N 4.- P. 617-622.
21. Nishikimi T., Saito Y., Kitamura K. et al. Increase of plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure / J. Am. Coll. Cardiol.- 1995.- Vol. 26, N 6.- P. 1424-1431.
22. Poggioli J., Karim Z., Paillard M. Effect de l'angiotensin sur les échangeurs Na⁺/H⁺ du tubule renale // Nephrologie.- 1998.- Vol. 19, N 7.- P.421-425.
23. Sorensen S.S., Madsen J.K., Pedersen E.B. Systemic and renal effects of intravenous infusion of endothelin-1 in healthy human volunteers // Amer. J. Physiol.- 1994.- Vol. 266, N 3, Pt 2.- p. F411-F418.
24. Sutsch G., Bertel O., Rickenbacher P. et al. Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelins // Am. J. Cardiol.- 2000.- Vol. 85, N 8.- P. 973-976.
25. Taylor M.M., Samson W.K. Adrenomedullin and integrative physiology of fluid and electrolyte balance // Microsc. Res. Tech.- 2002.- Vol. 57, N 2.- P. 105-109.
26. Toft J.A. Assessment of heart failure with plasma natriuretic peptides // Lancet.- 1998.- Vol. 351, N 9100.- P. 781-791.
27. Van der Ent C., Venneker E., Bartles L., Remme W.J. Circulating and myocardial natriuretic factor precede other neurohormonal activation in asymptomatic left ventricular dysfunction // Circulation.- 1994.- Vol. 88, Suppl. 1.- Abstr. 0633.
28. Volpe M., Margi P., Rao M. et al. Intrarenal determinants of sodium retention in the mild heart failure: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition // Hypertension.- 1997.- Vol. 30, N 2, Pt 1.- P. 168-176.
29. Walker L.L., Rajrate A.A., Blair-West J.R., Harris P.J. The effect of angiotensin II on blood perfusion in the renal papilla // J. Physiol.- 1999.- Vol. 519, N 2.- P.273-278.
30. Yoshida H., Yashiro M., Muso E., Ono T. Chronic hypoxia-related glomerulopathy in severe heart failure // Kitano Hosp. J.- 1999.- Vol. 44, N 3-4.- P.260-261.
31. Yoshida H., Matsushima H., Muso E., et al. Clinical study on glomerulopathy in congestive heart failure // Ibid.- 1999.- Vol. 44, N 3-4.- P. 260.

Поступила в редакцию 18.12.2002 г.