

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева, 2008
УДК 616.61-008.331.1+616.61]-02

О.Б. Кузьмин¹, М.О. Пугаева¹, Н.В. Бучнева¹

ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

O.B. Kuzmin, M.O. Pugaeva, N.V. Buchneva

RENAL MECHANISMS OF NEPHROGENIC ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Артериальная гипертензия (АГ) у больных с хронической почечной патологией является следствием повреждения и нарушения функции почек, участвующих в поддержании водно-солевого и циркуляторного гомеостаза. Прогрессирующее повреждение почечной ткани, помимо активации циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), характерной для гиперрениновой формы нефрогенной АГ, вызывает рефлекторную стимуляцию центральных структур симпатической нервной системы (СНС), которая ведет к нарастающему увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки. Характерной чертой нейрогуморального статуса больных с нормо- и, особенно, гипорениновой форм нефрогенной АГ является повышение активности эндотелиновой (ЭТ) системы сосудов. Формирование в почках дисбаланса нейрогуморальных систем сопровождается избыточной реабсорбцией натрия, которая не только подавляет механизм прессорного натрийуреза, способствуя стабилизации АД на более высоком уровне, но и вызывает задержку его в организме, обеспечивая развитие объемзависимой и солечувствительной АГ.

Ключевые слова: почечная артериальная гипертензия, прессорный натрийурез, нарушение почечной обработки натрия, тубулоинтерстициальное воспаление, нейрогуморальная дисрегуляция почек.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) in patients with chronic renal pathology is a result of a damage and impaired function of the kidneys involved in the maintenance of the water-salt and circulatory homeostasis. The progressing damage of the renal tissue, in addition to activation of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) characteristic of the hyper-renin form of nephrogenic AH, brings on reflectory stimulation of the central structures sympathetic system, which lead to growing sympathetic influence on the cardiovascular system and kidneys. A characteristic feature of the neuro-humoral status of patients with normo-, and especially with hyporenin forms of nephrogenic AH is an elevated activity of endothelin system of the vessels. Formed in the kidneys disbalance of neurohumoral systems is accompanied by excessive reabsorption of sodium, which not only suppresses the mechanism of pressor natriuresis contributing to stabilization of AH at a higher level, but causes its delay in organism, providing for the development of volume-dependent and salt-sensitive AH.

Key words: renal arterial hypertension, pressure natriuresis, altered renal sodium handling, tubulointerstitial inflammation, renal neurohumoral dysregulation.

Артериальная гипертензия (АГ) у больных почечными паренхиматозными заболеваниями является основным фактором риска, который не только способствует дальнейшему повреждению и ухудшению функции почек, но и значительно ускоряет развитие у них коронарных и других сердечно-сосудистых осложнений. Частота ее выявления нарастает по мере развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), достигая 85–90% у уремических больных с конечной стадией заболевания.

В классическом варианте формирование почечной АГ рассматривается как следствие дисрегуляции прессорных и депрессорных вазоактивных гормонов, прежде всего неадекватной активации

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вызывающей задержку натрия в организме и объемную перегрузку сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Исследования последнего времени позволили не только получить представление о дефектах почечной обработки натрия, участвующих в нарушении механизма долгосрочной регуляции почками системного артериального давления (АД), но и уточнить роль тубулоинтерстициального воспаления, РААС, симпатической нервной системы (СНС) и других нейрогуморальных факторов в развитии нефрогенной АГ.

Дефекты почечной обработки натрия при нефрогенной артериальной гипертензии

Включение почек в патогенез нефрогенной АГ в значительной степени обусловлено нарушением

Кузьмин О.Б., Оренбургская государственная медицинская академия, 460040, г. Оренбург, пр. Гагарина 40/2.

механизма прессорного натрийуреза, благодаря которому почки выполняют функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, поддерживающего АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма.

Прессорный натрийурез развивается как мера противодействия прессорным колебаниям АД и проявляется в быстро нарастающем угнетении реабсорбции натрия в проксимальных отделах глубоких нефронов, которое способствует снижению объема внеклеточной жидкости и нормализации повышенного АД. Воздействие в этих условиях на почки генетических, нейрогуморальных и других факторов, увеличивающих реабсорбцию натрия в почечных канальцах, ведет к подавлению механизма прессорного натрийуреза и сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД. Благодаря этому в сердечно-сосудистой системе устанавливается новый, более высокий уровень АД, который обеспечивает восстановление способности почек поддерживать в организме нормальный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [3, 4].

Подавление прессорного натрийуреза у больных гипертонической болезнью непосредственно участвует в переходе от нестабильной к стабильной АГ, хотя механизмы его нарушения отличаются у пациентов с солерезистентной и солечувствительной формами заболевания. Для первой из них характерно отсутствие или слабая реакция АД в ответ на избыточное потребление натрия и повышенное содержание ренина в плазме крови (АРП), отражающее гиперактивность циркулирующей РАС. У таких больных дефект обработки натрия почками первично локализуется преимущественно в проксимальных канальцах (ПК) и обусловлен в основном избыточной активацией РАС и СНС. Солечувствительная форма эссенциальной гипертонии отличается сниженной активностью циркулирующей РАС, которая сопровождается нарушением способности почек сохранять водно-солевой гомеостаз в ответ на повышенное поступление натрия в организм. Подавление прессорного натрийуреза при этой форме заболевания происходит в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, включая толстое восходящее колено петель Генле (ТВКПГ) и собирательные трубки (СТ) внутреннего мозгового вещества [5, 6]. Уровень проксимальной реабсорбции натрия у больных с сохраненной функцией почек после стабилизации АД практически не отличается от нормотензивных лиц, но при переводе их на диету с избыточным содержанием соли у пациентов с солечувствительной АГ выяв-

ляется дефект проксимальной обработки натрия в виде неспособности адаптироваться к длительной солевой нагрузке [7, 8].

Результаты, полученные на крысах с моделью хронического пиелонефрита, вызванного введением в паренхиму почек патогенного штамма *Escherichia coli*, показывают, что формирование гипертензивного синдрома у них связано с нарушением почечной обработки натрия, которое характерно для солечувствительной АГ. У таких животных после стабилизации повышенного АД в проксимальном отделе нефрона выявляется дефект обработки натрия, который ослабляет компенсаторную реакцию почек в ответ на избыточное потребление соли, препятствуя сохранению водно-солевого баланса организма [9]. Данные клинических исследований также говорят о том, что почки пациентов с хроническим пиелонефритом уже в доазотемической стадии болезни функционируют в режиме антидиуреза и характеризуются повышенным уровнем реабсорбции натрия и осмотически свободной воды [10].

Не менее существенные нарушения почечной обработки натрия обнаружены у крыс с моделью иммунного гломерулонефрита, сопровождающейся развитием нефропатии с нормальной или сниженной АРП. Микропункционные исследования, выполненные на таких животных, свидетельствуют о том, что основной дефект обработки натрия, приводящий к увеличению его реабсорбции в почках, локализуется в СТ [11], хотя не исключено, что в этот процесс могут вовлекаться также разводящий сегмент ТВКПГ и проксимальные отделы нефрона [12, 13]. У больных в доазотемической стадии хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом выявляются четкие признаки избыточной реабсорбции натрия и воды в ПК, способствующие задержке жидкости в организме [14].

Таким образом, повреждение почечной ткани при хронических воспалительных заболеваниях почек может осложняться нарушением их функционального состояния, которое способствует подавлению механизма прессорного натрийуреза и формированию объемзависимой, солечувствительной АГ, характерной для больных с почечными заболеваниями.

Тубулоинтерстициальное воспаление как фактор формирования почечной артериальной гипертонии

Воспалительное повреждение канальцев и интерстиция — характерная черта многих хронических паренхиматозных заболеваний почек. Одним

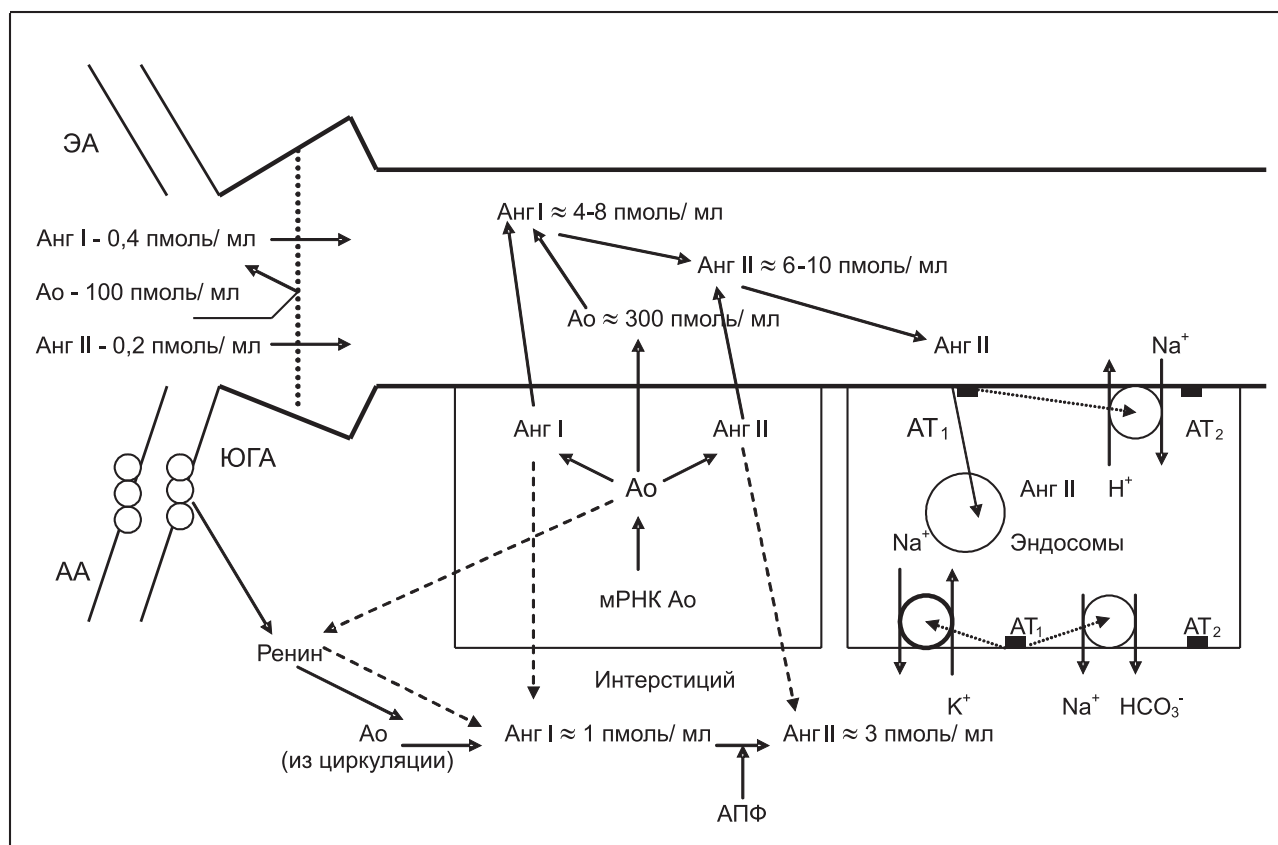


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система проксимальных канальцев и интерстиция [26, с дополнениями]. АА – афферентная артериола; ЭА – эфферентная артериола; ЮГА – юкстагломерулярный аппарат; Ао – ангиотензиноген; Анг I, II – ангиотензины I, II; AT₁, AT₂ – AT₁ и AT₂-ангиотензиновые рецепторы; АПФ – ангиотензин I-превращающий фермент.

из его ведущих факторов является инфильтрация почечной ткани макрофагами и активированными лимфоцитами, которые непосредственно вовлекаются в механизм тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующего нарушения функции почек [15]. Многочисленные экспериментальные данные указывают на то, что между накоплением в тубулоинтерстиции иммунокомпетентных клеток и повышением АД при солечувствительной гипертонии имеется причинно-следственная связь, которая обусловлена развитием в почечной ткани локального оксидативного стресса и активацией тканевой РАС [16–18]. Это касается и нефрогенной АГ, возникающей у крыс с моделью тубулоинтерстициального воспаления, вызванного длительной компрессией почек [19]. Вполне возможно, что инфильтрация тубулоинтерстиция иммунокомпетентными клетками может быть одним из факторов, которые участвуют в формировании нефрогенной АГ у больных хроническими воспалительными заболеваниями почек.

Известно, что оксидативный стресс, возникающий в различных структурах почечной ткани, является характерной чертой хронического гломерулонефрита, пиелонефрита и других воспалительных заболеваний почек [20–22]. Развитие его связано

с дисбалансом клеточных про- и антиоксидантных систем и, в частности, зависит от активации НАДФ(Н)-оксидазы, вызывающей избыточную генерацию супероксидного аниона O_2^- . Одной из причин оксидативного стресса при почечных заболеваниях является инфильтрация воспаленной ткани циркулирующими моноцитами и активированными лимфоцитами, отличающимися повышенной продукцией O_2^- и других супероксидных радикалов [23–25]. Оксидативный стресс, возникающий в тубулоинтерстиции, имеет ряд негативных функциональных последствий, которые могут быть прямо связаны с дефектами почечной обработки натрия, характерными для воспалительных заболеваний почек.

Прежде всего это касается активации канальцевой РАС, которая является главным компонентом почечной тканевой ренин-ангиотензиновой системы, состоящей из локальных РАС клубочков, канальцев и других почечных структур. Основные звенья канальцевой РАС сосредоточены в проксимальных сегментах нефрона, располагающихся в непосредственной близости от клеток ЮГА, продуцирующих ренин [26]. Эта гуморальная система генерирует ангиотензин (Анг) II в эпителии ПК, просвете нефронов и окружающей интерстициаль-



Рис. 2. Участие тубулоинтерстициального воспаления в патогенезе почечной артериальной гипертензии.

ной жидкости в количествах, которые значительно превышают содержание этого пептида в плазме крови (рис. 1). Функциональное состояние канальцевой РАС изменяется под влиянием различных факторов. Одним из них является избыточная продукция НАДФ(Н)-оксидазой O_2^- , который с участием ядерного фактора NF-карра В способен специфически повышать активность гена ангиотензиногена, увеличивая одновременно образование и выделение Анг II из клеток [27]. Сведения, полученные на гипертензивных крысах, имеющих явные признаки тубулоинтерстициального воспаления различного происхождения, подтверждают наличие гиперактивности почечной тканевой РАС, которая проявляется в гиперэкспрессии AT_1 -рецепторов в клетках ПК, увеличении количества клеток, синтезирующих Анг II, и повышении его концентрации в интерстициальной жидкости [28–30]. Анг II, продуцируемый в канальцевой РАС, вызывает разнообразные эффекты, большинство из которых обусловлено возбуждением AT_1 -рецепторов апикальных и базолатеральных мембран канальцевых клеток. Одним из них является увеличение реабсорбции натрия, которое связано с активацией апикального Na^+/H^+ -обменника 3 типа, Na^+ , K^+ -АТФазы и электронейтрального Na^+/HCO_3^- -котранспортера, переносящего эти ионы через базолатеральные мембраны клеток ПК [31, 32].

Кроме того, оксидативный стресс, возникающий в тубулоинтерстициальной ткани при воспалительных почечных заболеваниях, может оказывать

также прямое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в некоторых отделах нефрона. Это установлено, в частности, для ТВКПГ, в котором O_2^- , активируя протеинкиназу С, увеличивает реабсорбцию хлорида натрия, избирательно повышая активность Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -переносчика, осуществляющего перенос этих ионов через апикальные мембраны канальцевых клеток [33, 34].

Представленные данные позволяют считать, что тубулоинтерстициальное воспаление может прямо включаться в патогенез нефрогенной АГ, нарушая обработку натрия в проксимальном и, возможно, дистальных сегментах нефрона. Основными звеньями механизма, опосредующего его гипертензивный эффект, являются локальный оксидативный стресс и связанная с ним активация почечной канальцевой РАС, которая, увеличивая реабсорбцию натрия в ПК, подавляет прессорный натрийурез и способствует установлению АД на более высоком уровне (рис. 2).

Нейрогуморальная дисрегуляция почек и нефрогенная артериальная гипертензия

Согласно традиционным представлениям, ведущую роль в развитии объемзависимой АГ у больных с хроническими почечными заболеваниями играет дисбаланс нейрогуморальных систем, который обусловлен прежде всего избыточной активностью РААС, способствующей задержке натрия, увеличению объема внеклеточной жидкости и повышению АД [1, 2]. Исследования последнего времени не только подтвердили важную роль альдостерона в механизмах нарушения обработки натрия при нефрогенной АГ, но и выяснили возможность прямого участия в этих процессах СНС и почечной тканевой ЭТ-системы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Функционально циркулирующая (плазменная) РААС и почечная тканевая РАС тесно связаны между собой и в известной степени дополняют друг друга. Циркулирующая РААС, активность которой поддерживается ЮГА, осуществляет долгосрочный (часы-дни) контроль транспорта натрия в почках, участвуя в сохранении водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма. Предполагается, что Анг II, продуцируемый в канальцевой РАС, также включается в этот процесс, но выполняет при этом иную функцию, обеспечивая быструю и краткосрочную (минуты-минуты) регуляцию реабсорбции этого иона в проксимальном отделе нефрона.

Клинические наблюдения показывают, что циркулирующая РААС далеко не всегда является ведущим фактором в формировании почечной АГ.

Повышенная АРП, сочетающаяся с высоким содержанием в крови альдостерона, выявляется лишь у части гипертензивных больных хроническими заболеваниями почек, включая лиц с конечной стадией ХБП, имеющих АГ, которая не поддается коррекции с помощью медикаментозной терапии или хронического гемодиализа [35]. Большинство пациентов с нефрогенной АГ имеют нормальную или сниженную АРП, которая является характерным признаком солечувствительной АГ. Однако у таких больных, несмотря на отсутствие гиперактивности ЮГА почек, также развивается вторичный гиперальдостеронизм, степень которого нарастает по мере прогрессирования ХПН. Концентрация альдостерона в плазме крови пациентов с IV–V стадиями ХБП может возрастать при этом в 4–5 раз по сравнению с контрольным уровнем [36, 37]. Причины повышенного содержания альдостерона в крови при нормо- и гипорениновых формах нефрогенной АГ не совсем ясны. Не исключено, что это прямое следствие компенсаторного увеличения продукции гормона надпочечниками, которое участвует в сохранении гомеостаза калия у больных с низким объемом клубочковой фильтрации.

Вполне очевидно, что вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся на поздних стадиях ХБП, независимо от состояния активности циркулирующей РААС, также может участвовать в механизме формирования солечувствительной нефрогенной АГ. Косвенно об этом говорят данные о хорошем антигипертензивном эффекте антагониста альдостерона спиронолактона при назначении больным хроническим гломерулонефритом с высоким АД [38] и лицам, получающим длительную гемодиализную терапию [39].

Симпатическая нервная система

Гиперактивность СНС является одним из основных нейрогуморальных факторов, участвующих в механизме повышения АД при эссенциальной и других видах АГ. Как показывают микронеурографические исследования, нефрогенная АГ у больных с ХБП развивается параллельно повышению активности симпатических мышечных нервов и увеличению содержания в крови катехоламинов. Максимально высокая активность СНС наблюдается у пациентов с конечной стадией ХБП, у которых частота импульсов, исходящих из нервных окончаний симпатических мышечных нервов, возрастает в 2,1–2,5 раза по сравнению с нормальным уровнем [40, 41].

Увеличение активности СНС при нефрогенной АГ тесно связано с повреждением и нарушением

функции самих почек. Двухсторонняя нефрэктомия или удаление второй почки у больных, получающих гемодиализную терапию, не только устраняет АГ и повышенный тонус периферических сосудов, но практически полностью восстанавливает нормальный уровень активности симпатических мышечных нервов [40, 41]. Аналогичный эффект развивается и у животных с субтотальной нефрэктомией и другими моделями ХПН, у которых денервация почек или их деафферентация препятствуют формированию гипертензивного синдрома, ослабляя повышенную активность симпатических ядер заднего гипоталамуса [42, 43].

Избыточная активность центральных структур СНС, ведущая к увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, рассматривается сейчас в качестве одной из главных причин повышения АД при ХПН. Одновременно в самих почках под влиянием длительной гиперактивности СНС развивается ряд функциональных и морфологических дефектов, которые не только способствуют нарушению гломерулярной гемодинамики и склеротическому повреждению почек [44], но и прямо вовлекаются в механизм увеличения реабсорбции натрия и подавления пресорного натрийуреза.

Симпатические нервы и циркулирующие катехоламины являются частью нейрогуморального механизма, контролирующего транспорт натрия в почках. Адренергические нервные окончания обнаружены в клетках ПК, ТВКПГ и других сегментов нефрона, за исключением тонкого нисходящего колена петель Генле. Норадреналин, выделяющийся из нервных окончаний, оказывает специфическое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в ПК, которое обусловлено возбуждением α_1 -адренорецепторов, локализованных в базолатеральных мембранах канальцевых клеток [45, 46]. Аналогичный, но менее выраженный эффект наблюдается в ТВКПГ и СТ, в клетках которых экспрессированы преимущественно β_1 -адренорецепторы. На животных с моделью нефрогенной почечной АГ установлено, что постоянная гиперактивность СНС ведет к избыточному увеличению реабсорбции натрия в ПК, которое связано с перемещением белков, выполняющих функцию апикального Na^+/H^+ -обменника, из субапикальных эндосом в мембраны щеточной каемки [47]. Показано также, что длительная симпатическая стимуляция β_1 -адренорецепторов эпителия почечных канальцев сопровождается увеличением синтеза и гиперэкспрессией белков, осуществляющих котранспорт Na^+ , K^+ и 2Cl^- в апикальных мембранах клеток ТВКПГ [48].

В связи с этим можно полагать, что подавление прессорного натрийуреза, способствующее при ХПН повышению АД, по крайней мере частично связано с увеличением активности СНС, которая поддерживает избыточную реабсорбцию натрия в ПК и разводящем сегменте ТВКПГ.

Почечная эндотелиновая система

Почечная ЭТ-система состоит из функционально связанных между собой сосудистой и тканевой ЭТ-систем, генерирующих эндотелин-1 (ЭТ-1), основной эффекторный пептид ЭТ-системы, в эндотелии сосудов, клубочках, клетках нефрона и других клеточных структурах почечной ткани. ЭТ-1, в отличие от проренина и ренина, не накапливается в секреторных гранулах, а образуется в течение нескольких минут под влиянием различных стимулов непосредственно на поверхности клеток, действуя затем в качестве аутокринного и паракринного биологически активного пептида. Действие ЭТ-1 и других пептидов этой системы реализуется через возбуждение ET_A и ET_B -рецепторов, которые локализованы в цитоплазматических мембранах клеток-мишеней. ET_A -рецепторы опосредуют сосудосуживающее, митогенное действие и другие эффекты ЭТ-системы в основном с помощью фосфолипазы С с ее Ca^{2+} -кальмодулиновой и С-киназной ветвями. В группе ET_B -рецепторов выделяют две разновидности, известные как ET_{1B} и ET_{2B} , которые различаются по своим функциональным свойствам. Последние экспрессированы в гладкой мускулатуре сосудов и способны, подобно ET_A -рецепторам, вызывать длительную вазоконстрикцию. ET_{1B} -рецепторы, напротив, опосредуют зависимость от ЭТ-1 вазодилатацию, которая обусловлена высвобождением оксида азота (NO) и простагландина I_2 из эндотелиальных клеток сосудов (49).

Составной частью почечной тканевой ЭТ-системы является канальцевая ЭТ-система, контролирующая реабсорбцию натрия и воды в дистальных сегментах нефрона. Авторадиографические и другие исследования показывают, что ЭТ-1 наиболее интенсивно синтезируется в клетках ТВКПГ и, особенно, СТ, располагающихся во внутренней зоне мозгового слоя. Аналогичным образом в клетках нефрона распределяются и ET -рецепторы, среди которых в обычных условиях преобладают рецепторы ET_B -подтипа [50]. Эти рецепторы сопряжены с клеточной системой L-аргинин-NO и опосредуют ингибирующее действие физиологических концентраций ЭТ-1 на транспорт натрия в ТВКПГ и СТ, локализованных в ткани мозгового интерстиция [51, 52]. Благодаря этому физиологический уровень активности канальцевой ЭТ-сис-

темы участвует в поддержании нормального водно-солевого баланса, препятствуя избыточной задержке натрия и жидкости в организме.

ЭТ-1, в отличие от Анг II, не является циркулирующим пептидом, благодаря чему дисрегуляторные сдвиги в ЭТ-системе развиваются преимущественно на уровне отдельных органов, хотя и могут быть связаны между собой. Тем не менее, у многих гипертензивных больных с ХБП, имеющих нормальную и, особенно, сниженную активность циркулирующей РААС, в плазме крови отмечается повышенная концентрация этого пептида. Это касается как пациентов с выраженной ХПН [53, 54], так и уремических больных, находящихся на длительной гемодиализной терапии [55]. У таких пациентов значительно возрастает также выделение с мочой ЭТ-1, что прямо указывает на одновременное увеличение активности почечной тканевой ЭТ-системы [54, 56].

Сведения о повышенной активности тканевой ЭТ-системы почек при нефрогенной АГ нашли подтверждение и на крысах с моделью тяжелой ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией. У таких животных после небольшого периода гиперактивности циркулирующей РААС устанавливается стойкая нормо- или гипорениновая солечувствительная АГ, которая сопровождается быстро прогрессирующей нефропатией, напоминающей конечную стадию ХБП [57]. Характерной особенностью подобной АГ является активация сосудистой ЭТ-системы, которая непосредственно участвует в увеличении тонуса периферических сосудов и повышении АД. Одновременно в поврежденных почках активируется ген препроЭТ-1, вызывающий увеличение продукции ЭТ-1 с гиперэкспрессией ET_A и снижением количества ET_B -рецепторов в различных структурах почечной ткани. Длительное лечение уремических крыс антагонистами ET_A -рецепторов не только препятствует повышению АД, но и оказывает выраженный нефропротективный эффект, проявляющийся в снижении протеинурии и содержания в крови креатинина. Блокаторы ET_B -рецепторов, напротив, ослабляют антигипертензивное действие этих препаратов и их благоприятное влияние на прогрессирование повреждения почек [58, 59].

Дисрегуляция почечной тканевой ЭТ-системы, возникающая на поздних стадиях ХБП, также может участвовать в механизме нарушения обработки натрия и повышения АД у гипертензивных больных с хроническими заболеваниями почек. Этот неблагоприятный эффект может быть результатом гиперэкспрессии в клетках почечных канальцев ET_A -рецепторов, возбуждение которых ЭТ-1 оказывает стимулирующее влияние на реабсорбцию

натрия в дистальных сегментах нефрона [52]. Не исключено, что в этот механизм вовлекаются также и ET_B -рецепторы СТ, снижение экспрессии или подавление активности которых ведет к задержке натрия в организме и развитию солечувствительной АГ [60–62].

Первоначальные данные, полученные в краткосрочных клинических исследованиях, подтверждают достаточно высокую антигипертензивную и потенциально нефропротективную активность селективных и неселективных блокаторов ET_A -рецепторов у гипертензивных больных с выраженной ХПН [53, 63].

Заключение

Артериальная гипертензия у больных с хроническими почечными заболеваниями является следствием повреждения и нарушения функции почек, участвующих в поддержании водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма.

Прогрессирующее повреждение почечной ткани, помимо активации циркулирующей РААС, характерной для гиперрениновой формы нефрогенной АГ, вызывает рефлекторную стимуляцию центральных структур СНС, которая ведет к нарастающему увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки. Характерной чертой нейрогуморального статуса больных с нормо- и, особенно, гипорениновой формой нефрогенной АГ является повышение активности ЭТ-системы сосудов.

Формирование в почках дисбаланса нейрогуморальных систем сопровождается избыточной стимуляцией реабсорбции натрия, которая не только подавляет механизм прессорного натрийуреза, способствуя стабилизации АД на более высоком уровне, но и вызывает задержку его в организме, обеспечивая развитие объемзависимой, солечувствительной АГ. Патогенетическими факторами, участвующими в нарушении обработки натрия почками при всех формах нефрогенной АГ, являются гиперактивность СНС, вторичный гиперальдостеронизм и тубулоинтерстициальное воспаление, ведущее к активации канальцевой РАС и увеличению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. При гипорениновой форме нефрогенной АГ в механизм задержки натрия на поздних стадиях ХБП может включаться также дисрегуляция канальцевой ЭТ-системы, которая способствует увеличению реабсорбции этого иона в дистальных сегментах нефрона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рябов СИ, Наточин ЮВ. Артериальная гипертензия и почки. В: *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997: 122-130

2. Кутырина И, Швецов М, Мартынов С, Камышева Е. Патогенез почечной артериальной гипертензии. *Врач* 2004; 10: 10-13
3. Guyton AC. Renal functional curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10 (1): 1-16
4. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72 (1): 231-300
5. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (3): 625-633
6. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ, Ландарь ЛН. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. *Нефрология* 2005; 9 (2): 23-29
7. Weinberger MH, Smith JB, Finederg NS, Luft FC. Red-cell sodium-lithium countertransport and fractional excretion of lithium in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 1989; 13 (3): 206-212
8. Chiolerio A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36 (4): 631-637
9. de Maqalhaes SR, Fantinato ML, de Almeida AR. Development of hypertension in pyelonephritis-induced model: the effect of salt intake and inability of sodium renal handling. *Ren Fail* 2006; 28 (6): 501-507
10. Рябов СИ, Каюков ИГ. Функция почек при пиелонефрите. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997: 185-210
11. Buerkert J, Martin DR, Trigg D, Simon EE. Sodium handling by deep nephrons and the terminal collecting ducts in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991; 39 (5): 850-857
12. Chachati A, Godon JP. Distal blockade in experimental glomerulonephritis: the role of diluting segment in sodium retention. *Arch Int Physiol Biochim* 1985; 93 (4): 299-306
13. Godon JP. Evidence of increased proximal sodium and water reabsorption in experimental glomerulonephritis. Role of a natriuretic factor of renal origin. *Nephron* 1978; 21 (3): 146-154
14. Рябов СИ, Каюков ИГ. Функциональное состояние почек у больных гломерулонефритом. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997: 148-184
15. Rodriques-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. The role of immune competent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int* 2001; 59 (10): 1626-1640
16. Rodriques-Iturbe B, Basiri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells and salt sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal* 2004; 286 (4): F606-F616
17. Rodriques-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (12): 260-263
18. Tian N, Gu JW, Jordan S et al. Immune suppression prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial blood pressure in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart* 2007; 292 (2): H1018-H1025
19. Vanegas V, Ferrebuz A, Rodriques-Iturbe B. Hypertension in Page (cellophane wrapped) kidneys is due to interstitial nephritis. *Kidney Int* 2005; 68 (3): 1161-1170
20. Budisavljevic MN, Hodge L, Barber K et al. Oxidative stress in the pathogenesis of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal* 2002; 285 (6): F1138-F1148
21. Pavlova EL, Lilova MI, Savov VM. Oxidative stress in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (11): 1599-1604
22. Tigtepe H, Sener J, Cetinel S et al. Oxidative renal damage in pyelonephritic rats is ameliorated by montelukast, a selective leukotriene Cys1 T1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2007; 557 (1): 69-75
23. Bowce NW, Tipping PG, Holdsworth SR. Glomerular macrophages produce reactive oxygen species in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 35 (2): 778-782
24. Fortuno A, Belogni O, Jose G et al. Increased phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent superoxide production in patients with early chronic

kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 [Suppl 99]: S71-S75

25. Rodrigues-Iturbe B, Quiroz Y, Kim CH, Vaziri ND. Hypertension induced by aortic coarctation above the renal arteries is associated with immune cell infiltration of the kidney. *Am J Hypertens* 2005; 18 (11): 1449-1456

26. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2): 316-322

27. Agarwal R, Campbell RC, Warnock DG. Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. *Semin Nephrol* 2004; 24 (2): 101-114

28. Franco M, Martinez F, Quiroz Y et al. Renal angiotensin II and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt sensitive hypertension. *Am J Physiol Regul* 2007; 293 (1): R251-R256

29. Bravo Y, Quiroz Y, Ferrebuz A et al. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am J Physiol Renal* 2007; 293 (2): F616-F623

30. Vaziri ND, Bai YL, Quiroz Y et al. Intrarenal angiotensin II/AT1-receptor, oxidative stress, inflammation and progressive renal injury in renal mass reduction. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323 (1): 85-93

31. Garvin JL. Angiotensin stimulates bicarbonate transport and Na⁺/K⁺-ATP-ase in rat proximal straight tubules. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1 (10): 1146-1152

32. Quan A, Baum M. Endogenous production of angiotensin II modulates rat proximal tubule transport. *J Clin Invest* 1996; 97 (12): 2878-2882

33. Juncos R, Garvin JL. Superoxide enhances Na-K-2Cl cotransporter activity in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal* 2005; 288 (5): F982-F987

34. Silva GB, Ortiz PA, Hong NJ, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption in the thick ascending limb via activation of protein kinase C. *Hypertension* 2006; 48 (3): 467-472

35. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 71 (6): 64-67

36. Шулуто БИ, Балясникова ТН. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иммунологических показателей при эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. *Клин мед* 1993; 71 (6): 24-27

37. Карабаева АЖ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10 (4): 43-47

38. Nitta K, Uchida K, Nihei H. Spironolactone and angiotensin receptor blocker in nondiabetic renal disease. *Am J Med* 2004; 117 (6): 444-445

39. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and renin-angiotensin-aldosterone system in oligoanuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 94-101

40. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1992; 327 (27): 1912-1918

41. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106 (15): 1974-1979

42. Campese VM, Kozosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25 (4, Pt 2): 878-882

43. Ye S, Ozqz B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus and hypertension in rats with chronic renal disease. *Kidney Int* 1997; 51 (3): 722-727

44. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Жежа ВВ. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для β-адреноблокаторов

третьего поколения и агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов? *Нефрология* 2006; 10 (2): 18-27

45. Gopalakrishnan SM, Chen C, Lohhandwala MF. Alpha1-adrenoceptor subtypes mediating stimulation of Na⁺, K⁺-ATPase activity in rat renal proximal tubules. *Eur J Pharmacol* 1995; 288 (2): 139-147

46. Liu F, Gesek FA. α₁-Adrenergic receptors activate NHE1 and NHE3 through distinct signaling pathways in epithelial cells. *Am J Physiol Renal* 2001; 280 (3): F415-F425

47. Leonq PK, Yanq LE, Landon CS et al. Phenol injury-induced hypertension stimulates proximal tubule Na⁺/H⁺exchanger activity. *Am J Physiol Renal Physiology* 2006; 290 (6): F1543-F1550

48. Sonalker PA, Jackson EK. Norepinephrine, via β-adrenoceptors, regulates bumetanide-sensitive cotransporter type 1 in thick ascending limb cells. *Hypertension* 2007; 49 (6): 1351-1357

49. Schiffrin EL, Tonyz RM. Vascular biology of endothelin. *J Cardiol Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 1): S2-S13

50. Wendel M, Knels L, Kummer W, Koch T. Distribution of endothelin receptor subtypes ETA and ETB in rat kidney. *J Histochem Cytochem* 2006; 54 (11): 1193-1203

51. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endothelin inhibits thick ascending limb chloride flux via ET_B receptor-mediated NO release. *Am J Physiol Renal Physiology* 2000; 279 (2): F326-F333

52. Gallego MS, Ling BN. Regulation of amiloride-sensitive Na⁺ channels by endothelin-1 in distal nephron cells. *Am J Physiol Renal* 1996; 271 (2): F451-F460

53. Goddard J, Johnston NR, Hand MF et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109 (9): 1186-1193

54. Zoccali C, Leonardi D, Parlongo S et al. Urinary and plasma endothelin-1 in essential hypertension and in hypertension secondary to renoparenchymal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (8): 1320-1323

55. Saito Y, Kazuwa N, Shirakami G et al. Endothelin in the patients with chronic renal failure. *J Cardiovascular Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 7): S437-S439

56. Vlachojannis J, Tsakas S, Pertopoulou C, Kurr P. Increased renal excretion of endothelin-1 in nephrotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (3): 470-471

57. Faraj AH, Morley AR. Remnant kidney pathology after five-sixth nephrectomy in rat. A biochemical and morphological study. *APMIS* 1992; 100 (12): 1097-10105

58. Shimizu T, Hata S, Kuroda T et al. Different role of two types of endothelin receptors in partial ablation-induced chronic renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 381 (1): 39-49

59. Brochu E, Lacasse S, Moreau C et al. Endothelin ET(A)-receptor blockade prevents the progression of renal failure in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 1881-1888

60. Garipey CE, Ohuchi T, Williams SE et al. Salt-sensitive hypertension in endothelin B receptor-deficient rats. *J Clin Invest* 2000; 105 (7): 925-933

61. Ahn D, Ge Y, Stricklett PK et al. Collecting duct-specific knockout endothelin-1 causes hypertension and sodium retention. *J Clin Invest* 2004;

62. Ge Y, Bagnall A, Stricklett KS et al. Collecting duct-specific knockout of endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol Renal Physiology* 2006; 291 (6): F1274-F1280

63. Dhaun N, Ferro CJ, Davenport AP et al. Hemodynamic and renal effects of endothelin receptor antagonism in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (11): 3228-3234

Поступила в редакцию 19.10.2007 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.