

*І.А.Плеш, І.К.Владковський*

## ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ НИРКОВОЇ ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗА ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. -проф.О.І.Волошин)  
Буковинської державної медичної академії

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ниркова волюморегуляція, гіпергідратація, натрійурез, ренін - ангіотензин- альдостеронова система.

**Резюме.** У 82 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-III ст. у відповідь на гіпергідратацію знижується діуретична та натрійуретична активність клубочково-канальцевої системи в міру прогресування ГХ. Феномен «перебільшеного» натрійурезу характерний для більшості хворих в лабільній фазі, «затриманого» – в ускладненій ГХ. Основним механізмом затриманого діурезу на пізніх стадіях ГХ є значне зростання відносної канальцевої реабсорбції води, що пов'язане з високою активністю РААС, АДГ, НУГ та ПНУГ. За умов прогресування ГХ відбувається розбалансування контролю РААС за механізмами ниркової волюморегуляції.

**Вступ.** Успішне лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) можливе за умов всебічного клініко-лабораторного обстеження хворих, визначення у них гемодинамічних варіантів центральної та периферичної гемодинаміки органів-«мішеней», гормональної активності пресорної та депресорної систем. Необхідність такого обстеження у хворих на ГХ II ст. обумовлено появою частих кризів, резистентністю до лікування, високим ризиком виникнення ускладнень ГХ [2, 4, 5, 10]. Невідомо, на скільки необхідно знизити рівень системного артеріального тиску (АТ), щоб уникнути небезпечних для життя і працездатності ускладнень. Мало уваги зосереджено на проблемах комплексного обстеження у хворих питань волюморегуляції з активною участю нирок, хоча в основні схеми лікування входять засоби, що впливають на ниркові процеси. Обстеження в умовах спонтанного діурезу дають недостатню інформацію для діагностично-лікувального процесу у зв'язку з різноманітністю комбінацій варіантів гемодинаміки з гормональним фоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), антидіуретичного гормону (АДГ), простагландинів (ПГ) [2, 8, 7]. Вивчення волюморегуляторної ниркової системи більш результативне, сприяє виявленню окремих ланок патогенезу ГХ в процесі використання волемічних проб, що можуть підсилити чи блокувати окремі компоненти гормональної системи.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості ниркової волюморегуляції, зміни гормонального профілю у хворих на ГХ в різних стадіях його розвитку в умовах застосування об'ємного навантаження, встановити окремі закономірності прогресування ГХ.

**Матеріал і методи.** Всього обстежено 82 хворих на ГХ I – III ст. (за класифікацією ВООЗ) без недостатності кровообігу та 16 нормотензивних

осіб контрольної групи. Вік обстежених від 38 до 62 років. Жінок –36, чоловіків – 46. Хворих на ГХ I ст.–24; ГХ II ст.–36; ГХ III ст.–22 – в основному після динамічних порушень мозкового кровообігу. Комплексне обстеження здійснювалось в умовах стаціонару. За 3 – 4 дні відмінялись гіпотензивні засоби довготривалої дії. Зранку натще проводився забір крові та визначався хвилиний діурез. Після цього обстежувані отримували водне навантаження 2% маси тіла упродовж 30 хв. Хвилиний діурез вивчався кожних 30 хв упродовж перших 2 год після гіпергідратації та кожну годину в наступні два періоди. В порціях сечі та крові визначали концентрацію натрію, калію методом полум'яної фотометрії, та креатиніну методом кольорової реакції Яффе з пікриновою кислотою [6].

Вивчалась активність реніну плазми крові (АРП), концентрація альдостерону (КАП), антидіуретичного гормону (АДГ), передсердного натрійуретичного гормону (ПНУГ) радіоімунним методом із застосуванням стандартних наборів зарубіжних фірм, натрійуретичного гормону (НУГ) з дігксоиноподібними властивостями – методом біологічного тестування на безпорідних білих щурах за методикою Ю.І.Іванова (1986) [11]. На підставі отриманих величин вираховували показники функціональної активності нирок в умовах спонтанного діурезу та на висоті діуретичної реакції (1,5-2 год) після об'ємного навантаження [9].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Використання фізіологічного водного навантаження 2% маси тіла хворого за 30 хв є модифікованою пробою Фольгарда, яка застосовується для обстеження хворих з підозрою на патологічну функціональну активність нирок. Показники волюморегулюючої функції нирок та гормональної активності плазми крові до навантаження та на висоті діуретичної реакції представлені в таблиці.

Приведені дані свідчать про те, що максимальний хвилиний діурез в динаміці після гіпергідратації спостерігався у нормотензивних – контрольних осіб і достовірно знижувався в міру прогресування ГХ. В умовах спонтанного діурезу суттєвої різниці даного показника у хворих з різними стадіями ГХ та контрольної групи не виявлено. Визначена тенденція до зниження добового та хвилиного діурезу у хворих в стабільній та ускладненій фазі захворювання. Після стимуляції об'ємних рецепторів, у хворих на ГХ I ст. екскреція натрію з сечею значно і достовірно перевищувала контрольні показники, що характерно для більшості хворих ранньої – лабільної фази ГХ і в літературі іменується феноменом «перебільшеного» натрійурезу [3]. Це явище пояснюють як компенсаторну реакцію нирок на підвищення системного АТ, де водні та водно-сольові навантаження призводять до надлишкової втрати води і натрію. Згідно з теорією Гайтона про безмежний приріст натрійурезу при зростанні системного АТ, крива «тиск-натрійурез» зміщується вправо з причини зростання невідповідності об'єму циркулюючої крові (ОЦК) до ємності судинного русла. Вказані зміни, безсумнівно, пов'язані з активністю РААС, АДГ, натрійуретичних гормонів (НУГ, ПНУГ) [1].

У хворих на ГХ II ст. рівень екскреції натрію відповідає контрольним величинам, в III ст. – недостовірно знижується.

Основні показники ниркової волюморегуляції та гормонального фону у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) в умовах гіпергідратації ( $M \pm m$ )

Показники	Контроль	ГХ I ст.	ГХ II ст.	ГХ III ст.
Діурез мл/хв до навантаж. після навантаж.	1,20 $\pm$ 0,26 14,4 $\pm$ 0,72	1,35 $\pm$ 0,17 13,2 $\pm$ 0,68	1,38 $\pm$ 0,16 10,3 $\pm$ 0,81*	1,17 $\pm$ 0,26 5,1 $\pm$ 0,84*
Екскреція Na ммоль/хв до навантаж. після навантаж.	0,13 $\pm$ 0,02 0,14 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,03 0,21 $\pm$ 0,03*	0,08 $\pm$ 0,01 0,15 $\pm$ 0,04	0,05 $\pm$ 0,01 0,10 $\pm$ 0,03
Екскреція K ммоль/хв до навантаж. після навантаж.	0,05 $\pm$ 0,01 0,12 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,01 0,09 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,01 0,07 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01 0,07 $\pm$ 0,01
Клубочкова фільтрація мл/хв до навантаж. після навантаж.	127,6 $\pm$ 9,1 156,0 $\pm$ 12,3	127,3 $\pm$ 8,2 168,0 $\pm$ 21,2	109,7 $\pm$ 10,3 177,0 $\pm$ 20,8**	106,2 $\pm$ 11,0 188,0 $\pm$ 26,7**
Відносна ка- нальцева реаб- сорбція води до навантаж. після навантаж.	98,7 $\pm$ 0,21 92,5 $\pm$ 0,62**	98,7 $\pm$ 0,34 91,3 $\pm$ 0,57**	98,9 $\pm$ 0,27 90,2 $\pm$ 0,43**	98,7 $\pm$ 0,31 97,6 $\pm$ 0,51
АРП нг/мл/год до навантаж. після навантаж.	2,80 $\pm$ 0,34 2,20 $\pm$ 0,32	1,64 $\pm$ 0,30 1,58 $\pm$ 0,23	4,24 $\pm$ 0,42 3,80 $\pm$ 0,43	2,92 $\pm$ 0,31 2,60 $\pm$ 0,38
КАП пг/мл до навантаж. після навантаж.	154,3 $\pm$ 28,1 138,0 $\pm$ 12,2	138,7 $\pm$ 21,2 142,3 $\pm$ 20,4	172,7 $\pm$ 18,6 187,0 $\pm$ 24,6	192,4 $\pm$ 31,2 202,0 $\pm$ 28,3
АДГ пг/мл до навантаж. після навантаж.	10,17 $\pm$ 1,43 8,0 $\pm$ 1,67	12,23 $\pm$ 2,12 10,02 $\pm$ 1,97	12,86 $\pm$ 1,69 13,2 $\pm$ 1,82	14,70 $\pm$ 1,83 16,0 $\pm$ 3,41*
НУГ ум.од. до навантаж. після навантаж.	4,95 $\pm$ 0,32 6,70 $\pm$ 1,25	5,76 $\pm$ 0,85 3,46 $\pm$ 0,62	5,42 $\pm$ 0,86 4,60 $\pm$ 0,97	5,02 $\pm$ 0,80 3,90 $\pm$ 0,90
ПНУГ пг/мл до навантаж. після навантаж.	20,2 $\pm$ 4,3 23,0 $\pm$ 5,6	21,8 $\pm$ 3,8 26,3 $\pm$ 5,2	24,4 $\pm$ 3,9 29,8 $\pm$ 4,8	42,3 $\pm$ 3,8* 37,2 $\pm$ 6,3

Примітка. \* -величини, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від контрольних;

\*\* -величини, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від висхідних.

Не виявлено вірогідних відмінностей чи певної закономірності у хворих за даними екскреції калію. На різних стадіях ці величини вірогідно не відрізнялись між собою і були нижче контрольних значень. За співвідношенням екскреції натрію та калію на висоті діурезу спостерігали відносну перевагу натрійурезу над калійурезом у хворих на ГХ I ст. та, навпаки, у хворих на ГХ III ст.

Основні величини функціональної активності клубочкової системи нирок свідчать про відсутність вірогідних змін кліренсу ендogenous креатиніну в міру прогресування ГХ. У відповідь на гіперволемію відносна канальцева реабсорбція води у хворих на I, II ст. ГХ та в контролі була низькою на висоті діурезу і вірогідно не відрізнялась у вказаних групах обстежених. У хворих в ускладненій фазі ГХ спостерігався високий рівень канальцевої реабсорбції води, що сприяло гіпергідратації і, можливо, зниженню натрійвидільної діяльності нирок.

Виявлені зміни неможливо пояснити без комплексного вивчення та аналізу гормональних зрушень у хворих на різних етапах розвитку ГХ у відповідь на зростання невідповідності ОЦК до судинного об'єму.

Звертає на себе увагу (табл.), що середній по групах рівень АРП крові на висоті діурезу після гіпергідратації був максимальним у хворих на ГХ II ст. і знижувався у хворих на ГХ I ст. Концентрація альдостерону в плазмі крові зростала із прогресуванням ГХ. Рецепторна чутливість, функції супраоптичних ядер гіпоталамуса та виділення АДГ посилювались на висоті діуретичної реакції нирок, особливо у хворих на ГХ II ст. та III ст. Отже, всі 3 гормони (АРП,КАП,АДГ) мають безпосередній зв'язок з функціональною активністю нирок, регулюючи роботу клубочково-канальцевої системи, впливаючи і на системний кровотік.

Відзначено слабку пряму залежність КАП до відносної реабсорбції води у хворих на ГХ III ст. ( $r=0,21$  при  $p<0,05$ ), що у меншій мірі характерно для лабільної та стабільної фази ( $p>0,05$ ). Подібної направленості дії до КАП виявлено з АДГ у відповідь на гіперволемію. Відношення АРП (КАП) до величини екскреції натрію на висоті діурезу в порівнянні з контрольною величиною вказує на випередження гормональної регуляції РААС над натрійурезом у хворих ГХ I ст. та значним відставанням гормонального контролю в міру прогресування ГХ.

Характер змін можна пояснити з позиції посилення системного опору судин, що значно зростає у хворих II та, особливо, III ст. ГХ і на рівні ниркового кровотоку зумовлює поступове зниження величини клубочкової фільтрації, а також фільтраційного заряду натрію. Зниження його концентрації на рівні хеморецепторів юкстагломерулярного апарату (ЮГА) нирок стимулює продукцію реніну (Vander), внаслідок чого зростає активність РААС. Підвищена КАП стимулює реабсорбцію натрію та води в дистальному відділі канальцевої системи нирок, що сприяє зростанню об'єму позаклітинної рідини. Поряд з високим загальним периферичним опором судин (ЗПОС) зростає невідповідність ОЦК до об'єму судинного ложа. Враховуючи дані про насичення натрієвих депо, особливо загальної обмінної його фракції, ця невідповідність максимальна у хворих на ГХ II ст. з важким перебігом, частими кризовими станами та на ГХ III ст. - ускладненої фази захворювання.

Фізіологічний механізм «тиск-натрійурез» в динаміці гіперволемії за даними коефіцієнта пресорного натрійурезу (КПН) у хворих в стабільній та ускладненій фазі значно відрізняється не тільки від контрольних, але і від I ст. У лабільній стадії ГХ він нижчий, ніж в контрольній групі, що є наслідком вищезгаданого «перебільшеного» натрійурезу, невірогідно вищий у хворих в стабільній стадії та значно і достовірно зростає в III ст.,

становлячи відповідно:  $5,23 \pm 0,42$ ;  $8,06 \pm 0,39$ ;  $14,09 \pm 0,92$  при контрольному  $7,07 \pm 0,63$ .

У відповідь на гіперволемію, що штучно створюється фізіологічним водним навантаженням, в гіпоталамічній зоні ЦНС та в інших системах і органах стимулюється продукція НУГ з дігоксиноподібними властивостями та ПНУГ, що вивільняється із кардіоміоцитів передсердь. Перший, в основному, є синергістом ангіотензину II (АІІ) і посилює спазм судин мікроциркуляторного руслу. Поряд з цим НУГ володіє вираженою натрійуретичною активністю за рахунок блокади Na-K-АТФ-ази переважно проксимальних відділів каналцевого апарату нирок. Отже, у першу чергу, в ендотелії каналців та судин відбувається нагромадження натрію за концентраційним градієнтом, що, ймовірно, призводить до набряку стінки артерій та ендотелію каналців. В просвіт каналців здійснюється посилений викид іонів хлору та калію. Висока концентрація їх та натрію в дистальних каналцях в ділянці «щільної плями» за хеморецепторним механізмом пригнічує продукцію реніну, а разом з тим гальмування РААС.

Поряд з НУГ вагомого значення набуває функціонування ПНУГ, рівень якого у хворих ускладненою ГХ має тенденцію до зростання в порівнянні з II та I ст. Можливо, ПНУГ за своїми фізіологічними ефектами якоюсь мірою протидіє НУГ, що обумовлює досить високий рівень клубочкової фільтрації за високого ЗПОС. Це, в свою чергу, призводить до перерозподілу крові в нирках в бік юкстамедулярних нефронів, збагачення мозкового шару нирок, так званої централізації ефективного ниркового кровотоку. Можливо, ці механізми сприяють посиленню реабсорбційних процесів, зниженню ролі автономної регуляції кровотоку в нефронах власним реніном, а також розладом стосунків в РААС.

Слід зазначити, що дане дослідження проводилось в групі хворих, сформованих за клінічною фазою розвитку ГХ. Виявлення чітких закономірностей функціональної та гормональної активності диктує розподіл хворих на окремі групи за гемодинамічним варіантом, здатністю екскретувати натрій та базальною активністю АРП.

### **Висновки.**

1. У міру прогресування ГХ знижується діурез та натрійуретична активність нирок. Феномен «перебільшеного» натрійурезу у відповідь на гіпергідратацію характерний для лабільної і затриманого – для ускладненої фази ГХ.

2. Незважаючи на функціональні та структурні зміни в нирках, величина клубочкової фільтрації за умов спонтанного та індукованого діурезу в пізніх стадіях ГХ залишається на високому рівні і підтримується багатьма контурами прямого та зворотного зв'язку нервово-гормонально-гуморальних та хеморецепторних ефектів.

3. Основним механізмом затриманого діурезу у хворих в ускладненій фазі ГХ є значне і вірогідне зростання відносної каналцевої реабсорбції води, що, можливо, пов'язано з високою активністю альдостерону, вазопресину, НУГ та ПНУГ крові.

4. Використання проби з фізіологічною гіпергідратацією (2% маси тіла за 30 хв) з розрахунком коефіцієнта пресорного натрійурезу (КПН) на висоті діурезу може сприяти діагностиці функціональних та структурних змін нирок і контролю за лікуванням в лабільній, стабільній та ускладне-

ній фазах ГХ. Зростання КПН вище 10 є характерним для III, 8–10 – II, 5–6 – I ст. ГХ.

**Література.** 1. Алмазов В.А., Хирманов В.Н., Щербак А.И. и др. Натрийуретические гормоны (предсердный и дигиталисоподобный) у больных с артериальной гипертензией в условиях функциональных нагрузок // Кардиология.- 1992.-№1.-С.56-59. 2. Белова Л.Т. Участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в повышении артериального давления под воздействием эмоциональной нагрузки при артериальной гипертонии // Кардиология.- 1993.- № 3.-С.37-39. 3. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение / Кушаковский М.С.-СПб: СОТИС, 1995.-311с. 4. Гипертонические кризы. Эволюция представлений о патогенезе и лечебной тактике/Кириенков И.С., Хирманов В.Н., Ларионов А.А. и др.//Артериал. гипертензии: Актуал. вопр. патогенеза и терапии / С.-Петербург. Гос. мед. ун-т.-СПб, 1995.-С.235-246. 5. Колб В.Г., Камышинков В.С. Справочник по клинической биохимии.-Минск,1982.-206 с. 6. Малая Л.Т., Васильев Ю.М., Бибаджан В.Д., Коваль С.Н. Патогенетичні підходи до диференційованої медикаментозної терапії гіпертонічної хвороби //Лік. справа. Врачебное дело.-1997.-№5-6.-С.47-51. 7. Ольбинская Л.И., Голубев С.А., Большакова Г.Д. и др. Активность глюко-и минералокортикоидной функции коры надпочечников при лечении каптоприлом //Кардиология.-1993.-№4.-С.28-31. 8. Свищенко Е.П. Динамика ренин-ангиотензиновой системы и эффективность лечения больных гипертонической болезнью антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами и диуретиками // Кардиология.-1992.-№9-10.-С.41-44. 9. Шюк О. Функциональное исследование почек.-Прага: Авиценум,1975.-333с. 10. Grassi Guido, Cattaneo Bianca Maria, Seravalle Gino et al. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension // Hypertension.-1997.-Vol.29.-№3.-P.802-807. 11. Ivanov Yu.I.-In: Hormonal Regulation of Sodium Excretion. Amsterdam, 1980, -P.307-312.

## SOME PECULIARITIES OF RENAL VOLUMOREGULATION IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AGAINST A BACKGROUND OF HYPERHYDRATION

*I.A. Plesh, I.K. Vladkovskyi*

**Abstract.** A decrease of the diuretic and natriuretic activity of the glomerular-tubular system was established in 82 patients with hypertensive disease (HD) in response to hydration as HD progresses. The phenomenon of «exaggerated» natriuresis is distinctive of the majority of patients at a labile phase, while the «delayed» type is characteristic of complicated HD. The basic mechanism of delayed diuresis and natriuresis at later stages of HD is a considerable increase of relative tubular water reabsorption, the latter being connected with a high activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), antidiuretic hormone (ADH), natriuretic hormone (NUH) and atrium natriuretic hormone (ANUH). While HD progresses one may observe a monitoring dysbalance of RAAS monitoring over the mechanisms of kidney volumoregulation.

**Key words:** hypertensive disease, kidney volumoregulation, hyperhydration, natriuresis, renin-angiotensin-aldosterone system.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)