Генерализованные отеки. Патогенез и лечение
(Лекция)

Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Generalised oedema. Pathogenesis and treatment
Lecture

Ya.Yu. Bagrov, N.B. Manusova
I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science, St. Petersburg

Ключевые слова: *отеки, антинатриурез, нефротический синдром, недостаточность кровообращения, цирроз печени, медикаментозные и идиопатические отеки, диуретики.*

В лекции описаны и проанализированы механизмы развития отеков при заболеваниях почек, сердечной недостаточности и различных формах патологии печени. Кроме того, рассмотрены условия возникновения медикаментозных и идиопатических отеков. В лекции сформулированы также основные принципы медикаментозного лечения отеков, проанализирован механизм действия отдельных диуретиков, причина рефрактерности к ним и пути ее устранения. Делается вывод о стойком преобладании антинатриуретических механизмов над натриуретическими как конечном звене отеков различного генеза. Задержка натрия даже при тяжелой патологии почек носит активный характер.

The lecture concentrates on the analysis of mechanisms of development of oedema in cardiac failure, in renal and hepatic diseases. Additionally, the mechanisms of the development of the drug-induced and idiopathic oedema are reviewed. General approaches to the treatment of oedema are introduced including the management of diuretic-refractory oedema. It is concluded that in the chain of events underlying pathogenesis of oedema of varying genesis, antinatriuretic mechanisms strongly prevail upon diuretic ones. Despite different ways of kidney involvement, enhanced renal sodium reabsorption is a common link in the formation of oedema of various origins, and even in advanced stages of renal disease kidney is capable to actively retain sodium.

Key words: *oedema, antinatriuretic mechanisms, nephrotic syndrome, cardiac failure, drug-induced and idiopathic oedema, and diuretics.*

Список сокращений

АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ИО – идиопатические отеки
НК – недостаточность кровообращения
НС – нервная система
ОЦК – объем циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдестероновая система
ХПН – хроническая почечная недостаточность
A-V – артериовенозные шунты
NO – оксид азота
PGA, PGE и PGI – простагландины

Введение

Генерализованные отеки представляют собой стойкое увеличение объема изотонической жидкости во внесосудистом секторе внеклеточного пространства. Общее количество хлорида натрия в организме при этом возрастает иногда весьма значительно (при нефротическом синдроме, недостаточности кровообращения). Концентрация же хлорида натрия в плазме крови, как правило, нормальна, хотя возможно сочетание отеков с гипонатриемией. Причиной образования отеков всегда является усиленная (точнее, неадекватная) реабсорбция хлорида натрия в почках в результате активации внепочечных и внутрипочечных антинатриуретических механизмов (рис. 1). Как видно из рисунка, причиной активации сосудистых сигнальных систем является стимуляция объемных рецепторов сосудистой системы. Однако причиной этой стимуляции может быть не только снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), но и замедление кровотока – недостаточность кровообращения (НК), и нарушение распределения крови между артериальным и венозным секторами. Без учета последнего фактора

Адрес для переписки: *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург*
Телефон: *(+7) 911-964-72-11. Манусова Наталья Борисовна*
E-mail: *nmanus@rambler.ru*

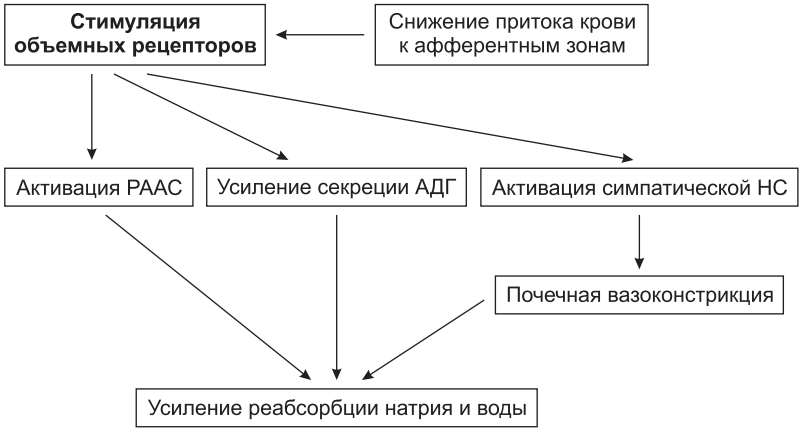


Рис. 1. Нейрогормональные механизмы ретенции натрия и воды

нельзя понять природу развития отеков при таких состояниях, как НК с высоким сердечным выбросом или артериовенозные анастомозы.

Следует помнить, что почечные механизмы лежат в основе не только обширных отеков, но и относительно небольших (локальных), но стойких отеков. Подобная ситуация наблюдается при отеках медикаментозного происхождения, причина которых в повышении проницаемости сосудов нижних конечностей. Это приводит к сравнительно небольшой, но стойкой утечке жидкости в ткани и снижению ОЦК. Афферентные механизмы регуляции ОЦК настолько чувствительны, что реагируют на небольшие по величине, но постоянные сигналы.

В последние годы появилось много данных в пользу известной автономности почки в регуляции экскреции хлорида натрия. Почка обладает богатым набором веществ, как с натриуретическим, так и с антинатриуретическим действием (табл. 1). К числу почечных факторов с антинатриуретическим действием, относятся ангиотензин II, симпатическая нервная система, аденозин, некоторые виды аутокоидов – эндотелины. Их антагонистами, т. е. веществами с натриуретическим действием, являются ангиотензин 1-7, почечный натриуретический пептид, допамин, брадикинин и простагландины PGA, PGE и PGI (простациклин). Важно отметить, что все вещества, задерживающие натрий, повышают тонус почечных сосудов, а их антагонисты – понижают его. Сильным сосудосуживающим действием обладает тромбоксан, он снижает скорость клубочковой фильтрации и усиливает канальцевую реабсорбцию воды. В то же время прямых данных о его антинатриуретическом действии нет. Повышенное образование тромбоксана А2 наблюдается при воспалительных процессах в почках.

Из факта сочетания сосудосуживающего и антинатриуретического эффектов не следует, что отеки сопровождаются повышением артериального давления (АД). Как мы увидим из дальнейшего изложения, такое совпадение является скорее исключением. Как правило, при отеках АД не повышено.

В лекции будут рассмотрены механизмы образования отеков при различных заболеваниях (табл. 2). Как видно из таблицы, практически все перечисленные состояния имеют сложный генез, хотя повторяем, что их объединяет единый конечный механизм – усиленная реабсорбция хлорида натрия и воды почкой.

Таблица 1

Внутрипочечные механизмы ретенции натрия

1. Усиление симпатической активности
2. Выделение ренина и образование ангиотензина II
3. Локальное выделение биологически активных веществ (аутакоидов), связанное с патологическим процессом в почке (аденозин, эндотелины, тромбоксан)
4. Усиленная реабсорбция белка

Таблица 2

Механизмы задержки натрия и воды при различных патологических состояниях

Патологические состояния	Механизм задержки натрия и воды
Болезни почек: 1. Нефротический синдром	А. Протеинурия, снижение онкотического давления крови, транссудация в ткани (снижение ОЦК) Б. Транссудация в ткани в результате повышенной сосудистой проницаемости В. Связывание NaCL в тканях с вторичной транссудацией жидкости
2. Острый нефритический синдром	Внутрипочечные механизмы
Недостаточность кровообращения	Снижение сердечного выброса или нарушение распределения кровотока, нарушение кровоснабжения почек
Цирроз печени	Портальная гипертония, асцит (снижение ОЦК); Вазодилатация (активация барорецепторов)
Микседема	Связывание натрия и жидкости в ткани (снижение ОЦК)
Медикаментозные отеки	Периферическая вазодилатация, повышение проницаемости сосудистой стенки, утечка жидкости в ткани
Идиопатические отеки	Нарушение центральной регуляции водно-солевого обмена, часто вторичного характера (реакция на ортостаз, прием диуретиков и вазодилататоров)

Отеки при заболеваниях почек

Как видно из рис. 2, механизм развития отеков, вызванных заболеванием почек, связан как с усиленной потерей белка со снижением ОЦК (нефротический синдром), так и с внутрипочечными механизмами (острый нефритический синдром). Из рисунка видно, что при отеках почечного происхождения конечный итог зависит от баланса между натриуретическими и антинатриуретическими механизмами. Выше мы уже говорили о значении такого баланса между натриуретическими и антинатриуретическими факторами самой почки. Подобный баланс существует и на уровне целого организма. Наблюдения за больными указывают на то, что прямой корреляции между степенью потери белка и выраженностью отеков нет.

Следуя традиции Ганса Селье, можно говорить о большой, если не ведущей, роли в развитии патологии не только причин – в данном случае степени потери белка, – но и «условий развития» патологических процессов (Г. Селье использовал термин «обуславливание»). Табл. 3 позволяет судить о роли подобных условий в развитии отеков. Большое значение имеет проницаемость сосудов. Этот компонент развития отеков также тесно связан со степенью потери белка. При большой степени протеинурии и при белковом голодании любого происхождения сосуды теряют белковую выстилку интимы. Повышенная проницаемость сосудов развивается при сахарном диабете, особенно при возникновении протеинурии, и при преэклампсии.

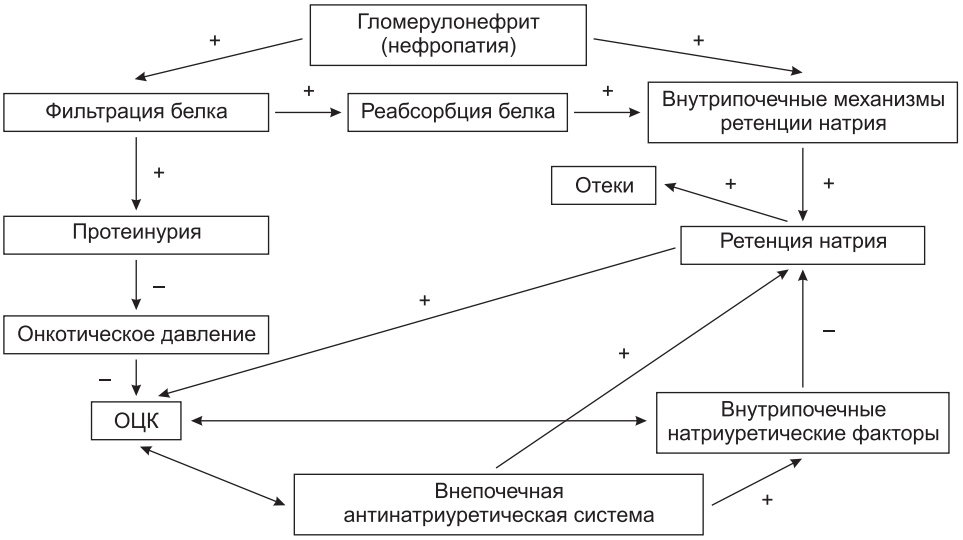


Рис. 2. Механизм образования отеков

Большую роль в развитии отеков могут играть соотношение натриуретических и антинатриуретических веществ в организме и чувствительность к ним почки. В последние годы большое внимание привлекают так называемые эндогенные натриуретические вещества и их роль в патологии. Особенно большой интерес вызывает эндогенный натриуретик стероидной природы – маринобуфагенин (табл. 4). Важно отметить, что эндогенные натриуретики белковой природы сочетают натриуретический эффект с гипотензивным. Стероидные натриуретики, в частности маринобуфагенин, парадоксально соединяют в себе свойства натриуретика и вещества, повышающего АД. Это связано с основным механизмом действия стероидных натриуретиков – угнетением Na,K-АТФазы, т. е. натриевого насоса. На уровне канальцев этот эффект приводит к натриурезу, на уровне мышечной оболочки сосудов – к задержке натрия в клетках и повышению тонуса сосудов. В дан-

Таблица 3

Компоненты формирования нефротического отека

1. Снижение онкотического давления плазмы (<10 mmHg)
2. Соотношение альбуминов и глобулинов в плазме
3. Гидростатическое давление в капиллярах
4. Сосудистая проницаемость
5. Онкотическое, осмотическое и гидростатическое давление в интерстиции (сосудисто-интерстициальный градиент)
6. Соотношение натриуретических и антинатриуретических факторов
7. Чувствительность почки к нейрогормональным воздействиям
8. Функциональное состояние почки

Таблица 4

Эндогенные натриуретические вещества

Вещества	Место образования	Место действия	Механизм действия	Физиологические эффекты
Натриуретические пептиды	Головной мозг, сердце, почки	Почки (собирательные трубочки), гладкие мышцы сосудов	Угнетение транспорта натрия, зависящего от циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в клетках гладких мышц и почечных канальцев	Натриурез, вазодилатация (снижение АД)
Натриуретические стероиды – маринобуфагенин, уаобаин, дигоксинподобный фактор	Головной мозг, кора надпочечников	Почка (проксимальный каналец), гладкие мышцы сосудов	Угнетение Na-K АТФазы в клетках гладких мышц и почечных канальцев	Натриурез, вазоконстрикция (рост АД!)

ном контексте нас интересует классический, т. е. натриуретический эффект этих веществ. С этим эффектом, в частности, связано спонтанное уменьшение или даже исчезновение отеков, наблюдаемое иногда при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) на фоне нефротического синдрома. Стимулом к секреции натриуретических веществ является увеличение ОЦК в условиях ХПН. Маринобуфагенин, который является одним из факторов исчезновения отеков при развитии ХПН, может также вызывать стойкое повышение АД. Уровень АД зависит при этом от соотношения секреции маринобуфагенина и натриуретических пептидов.

Однако не всегда развитие ХПН сопровождается исчезновением отеков. Сочетание ХПН и отеков может наблюдаться при следующих состояниях: тяжелые формы нефротического синдрома, НК со значительным снижением клубочковой фильтрации (чаще тип 3 по Г.Ф. Лангу), гепаторенальный синдром.

Остановимся на другом нечастом сочетании, о котором уже говорилось выше – отеков и гипертензии. Развитию отеков при стойком повышении АД мешает усиленное выделение натрия при повышении почечного перфузионного давления, а также повышенная секреция эндогенных натриуретиков при некоторых видах гипертензии. Гипертензия со стойкими отеками наблюдается при так называемой смешанной форме нефротического синдрома и при преэклампсии. Такое сочетание нередко возникает и при сахарном диабете.

Как видно из рис. 2, наряду с экстраренальными факторами в развитии отеков участвуют и чисто почечные механизмы. Они являются основным фактором задержки натрия при остром нефритическом синдроме, но также играют немалую роль в развитии нефротического синдрома. Большинство этих факторов уже упоминалось выше – это ангиотензин II, усиление симпатической активности, а также почечные аутакоиды, не только натриуретические, но и провоспалительные. Но один из почечных факторов развития отеков характерен только для нефротического синдрома. Речь идет о потере белка. При этом мы имеем в виду не такие последствия протеинурии, как снижение ОЦК, а влияние самого экскретируемого белка на почечную паренхиму. Дело в том, что почка, точнее проксимальные ее канальцы, обладает способностью реабсорбировать значительные количества белка. Нормальная почка в сутки реабсорбирует около 30 г белка. Это происходит при полном отсутствии протеинурии, точнее является главным фактором отсутствия последней. Легко представить себе, насколько возрастает реабсорбция белка при усилении его фильтрации, т. е. повышенной доставки его в проксимальные канальцы. Транспортные системы проксимальных канальцев не справляются с таким количеством белка. В результате он скапливается в лизосомах и других структурах почечной паренхимы. Это существенно нарушает функцию канальцев. Самыми частыми последствиями усиленной реабсорбции белка являются гиперплазия эпителия, снижение внутриканальцевого объема. Усиленная реабсорбция белка приводит также к повышению синтеза эндотелина-1. Последний стимулирует транспорт натрия в канальцах. Нельзя исключить и усиленный транспорт натрия в проксимальном канальце в результате связывания натрия с реабсорбирующимся белком. Этот механизм пока не имеет количественной оценки. Разумеется, механизм развития отеков, связанный с усиленной реабсорбцией белка, при остром нефритическом синдроме отсутствует.

Таблица 5

Состояния, при которых развивается НК с повышенным сердечным выбросом

• Тиреотоксикоз
• Тяжелые анемии
• Артериовенозные шунты (врожденные или приобретенные)
• Беременность

Подводя итог сказанному, следует отметить, что при всех заболеваниях почек, даже при выраженной ХПН, развитие отеков связано с активными почечными механизмами (табл. 5). На это указывает, в частности, возможность усиления натриуреза с помощью натриуретических лекарственных средств даже при самых тяжелых формах ХПН. Иными словами почка *всегда может* экскретировать нужное количество натрия, но не *всегда хочет* это делать.

Отеки при недостаточности кровообращения

Недостаточность кровообращения связана с нарушением притока крови к участкам кровеносной системы, в которых расположены рецепторы систем, регулирующих сосудистый объем. В отличие от отеков при заболеваниях почек, при недостаточности кровообращения ОЦК, как правило, повышен. Нарушение возникает в результате замедления кровотока или его перераспределения, т. е. с усиленного перехода крови в венозную систему. Мы используем термин НК, а не сердечная недостаточность, поскольку при многих состояниях, описанных в этой главе, отсутствует главный признак сердечной недостаточности – снижение сердечного выброса. Более того, отеки при НК нередко происходят на фоне повышенного сердечного выброса, в этом случае они полностью зависят от перераспределения крови между артериальной и венозной системами.

Состояния, при которых развивается НК с повышенным сердечным выбросом, перечислены в табл. 6. При таких состояниях, как тиреотоксикоз и анемия, важную роль в развитии отеков играет ускорение кровотока. При анемии к этому присоединяется усиление активности симпатической нервной системы и натрий-задерживающих механизмов. Развитие отеков при беременности в значительной мере определяется

Таблица 6

Состояния, при которых отеки сочетаются с ХПН

1. Тяжелые формы нефротического синдрома (*нечасто*)
2. Длительность существования A-V-фистулы при гемодиализе
3. НК со значительным снижением клубочковой фильтрации (чаще тип 3 по Г.Ф. Лангу)
4. Гепаторенальный синдром

особенностями водно-солевого обмена, в частности наличием положительного баланса натрия и воды, связанного с усилением секреции альдостерона. Активатором этой секреции является не ангиотензин II, а АКТГ. Несмотря на увеличение ОЦК, у здоровых беременных АД всегда нормальное, однако отеки нижних конечностей могут появляться. Естественно это не НК, однако, если у беременных есть какая-либо сердечная патология, то развитие или усиление отеков может наблюдаться и при нормальном или даже повышенном сердечном выбросе. Причина этого – исходное увеличение ОЦК.

Особое место в развитии отеков играют артериовенозные (A-V) шунты. При этом состоянии наблюдается сочетание сниженного притока крови к участкам системы кровообращения, реагирующим на ОЦК (сино-каротидная зона), и повышенная нагрузка на миокард из-за усиленного венозного возврата. Причины A-V-анастомозов многообразны. Они могут быть врожденными, могут возникать при травмах, включая хирургические операции. Наконец, значимые для кровообращения A-V-анастомозы могут возникать при ожирении и при хронической патологии печени с обильным разрастанием соединительной ткани (фиброз). При всем многообразии A-V-анастомозов они, несомненно, относятся к категории НК с усиленным сердечным выбросом. Иногда диагностировать их довольно трудно. Мы наблюдали больного средних лет с обширными отеками неизвестной этиологии. В области паховой складки у больного был небольшой рубец, там же выслушивался систолический шум. Оказалось, что этот рубец был следствием ножевого ранения, в области которого развилась артериовенозная аневризма. Закрытие фистулы привело к полному исчезновению отеков. Описано развитие отеков в результате образования A-V-шунта после чрескожной биопсии внутренних органов.

Возвращаясь к НК с пониженным сердечным выбросом, следует отметить, что самые большие отеки развиваются при НК с преимущественным застоем в портальной системе печени. Этот тип (3-й тип по Г.Ф. Лангу) развивается при недостаточности трикуспидального клапана. Обширные отеки наблюдаются также при 2-м типе НК по Г.Ф. Лангу – с застоем в большом круге кровообращения. При НК с обширными отеками нередко развивается выраженная почечная недостаточность. Причина ее – резкое нарушение почечного кровообращения. Снижение почечного кровотока при тяжелых формах НК включает в себя активный компонент – почечную вазоконстрикцию, связанную с активацией внепочечных и почечных сосудистых механизмов. Нарушение почечного кровообращения носит своеобразный характер. При тяжелых формах НК наблюдается снижение клубочковой фильтрации и почечного кровотока. При этом кровоток снижается в большей степени, чем фильтрация, вследствие чего фильтрационная фракция увеличивается. Это существенно облегчает проксимальную реабсорбцию, точнее пассивный ее компонент, поскольку онкотическое давление в околоканальцевых капиллярах растет. Как уже говорилось выше, снижение почечного кровотока приводит к активации почечных антинатриуретических механизмов. Когда-то мы обсуждали с А.Г. Гинецинским тяжелую больную с обширными отеками и асцитом. У нее был сочетанный комбинированный порок трикуспидального и митрального клапанов. Известно, что у таких больных существенно возрастает количество хлорида натрия в организме. На вопрос о причине усиленной реабсорбции натрия при увеличенном его количестве в организме А.Г. Гинецинский осведомился о состоянии клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Узнав, что кровоток снижен существенно больше, он сказал буквально следующее: «Тогда понятно – почка думает, что это кровотечение». Действительно, при всей несхожести таких состояний, как кровотечение и обезвоживание, с одной стороны, и НК – с другой, компенсаторные механизмы при них одни и те же. Мы уже упоминали о развитии НК с высоким сердечным выбросом при развитии анемии. Так, например, мы наблюдали молодого военнослужащего с тяжелым гипертоническим кризом. Выяснилось, что подъем АД был спровоцирован массивным желудочным кровотечением. После ликвидации причины этого кровотечения (язва желудка) АД нормализовалось. Разумеется, гипертензия и отеки не одно и то же. Однако эти состояния имеют сходные механизмы и, как мы видим, могут быть вызваны аналогичными обстоятельствами – снижением ОЦК.

Возвращаясь к нашей больной с сочетанным комбинированным пороком митрального и трикуспидального клапанов, напомним, что у нее был асцит. Это состояние существенно отягощает течение заболевания при НК. Асцит вызывает нарастающее снижение ОЦК, которое становится дополнительным и весьма существенным фактором задержки жидкости. Как правило, массивный асцит не поддается фармакологическому воздействию и требует механического удаления. У описанной выше больной давление асцитической жидкости было настолько велико, что струя, прорвав кожу, забрызгала потолок палаты. Больная поступила в кардиологическое отделение больницы им. И.И. Мечникова в очень запущенном состоянии. В настоящее время, т. е. спустя 60 лет, лечение больных с пороками сердца, как фармакологическое, так и в особенности хирургическое, исключает подобные случаи.

Отеки при заболеваниях печени

Перейдем к описанию механизмов развития отеков при заболеваниях печени. При этой форме патологии портальная гипертензия и асцит являются одними из самых частых осложнений. Эти нарушения возникают при развитии цирроза печени. Как уже говорилось выше, разрастание соединительной ткани в печени способствует образованию A-V-анастомозов. Цирроз печени сопровождается многочисленными метаболическими расстройствами, роль которых в появлении отеков изучена недостаточно. Развитию отека может способствовать свойственная заболеваниям печени гипоальбуминемия и связанное с ней снижение ОЦК. При массивном асците вследствие значительного повышения внутрибрюшного давления наблюдается нарушение венозного оттока из нижних конечностей. Это, естественно, способствует увеличению отеков. Отеки при циррозе печени нередко сопровождаются гипонатриемией. Последняя, по-видимому, связана с накоплением натрия в асцитической жидкости, а также



Рис. 3. Патогенез гепаторенального синдрома

с усиленной секрецией антидиуретического гормона (АДГ).

Особую роль в развитии отеков при заболеваниях печени без печеночного фиброза играет генерализованная вазодилатация. Она связана, по-видимому, с повышенным образованием или с пониженным распадом оксида азота (NO). При вазодилатации абсолютное количество жидкости, точнее крови, в сосудистой системе не меняется. Однако рост сосудистого объема, связанного с вазодилатацией, приводит к относительной гиповолемии. Итог ее – стимуляция объемных рецепторов сосудистой системы и активация натрий-задерживающих механизмов. Эта активация может оказаться настолько интенсивной, что вызывает почечную вазоконстрикцию, приводящую к острой почечной недостаточности. Это состояние называется гепаторенальным синдромом (рис. 3). Особенность этого состояния заключается в том, что оно может развиваться при недиагностированной патологии печени, имитируя первичное заболевание почек.

Медикаментозные отеки

Как правило, медикаментозные отеки возникают в результате повышения проницаемости сосудов нижних конечностей, вызванного лекарственными препаратами. Чаще всего в этом качестве фигурируют блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты, как уже говорилось, повышают проницаемость сосудов и вызывают утечку жидкости в ткани. Если эта утечка достаточно массивна, что бывает при полных нижних конечностях, и носит постоянный характер, возникает снижение ОЦК. На это реагируют объемные рецепторы сосудистой системы преимущественно синокаротидной области. Дальше все идет по описанной выше схеме, заканчиваясь повышением реабсорбции хлорида натрия почками.

Существует более сложный вариант медикаментозных отеков. Этот вид отеков парадоксально инициируется приемом фуросемида. В этих случаях фуросемид принимается не для устранения отеков, а для снижения веса. Естественно, с такой целью фуросемид чаще используют женщины. Другой категорией лиц, принимающих фуросемид с той же целью, являются спортсмены, использующие его для сохранения или изменения весовой категории. Естественно, отеки возникают не во время приема фуросемида, а при его отмене. В таких случаях возникает различной степени активация натрий-задерживающих механизмов, вплоть до анурии. В этой ситуации нередко возникают отеки, иногда довольно выраженные. Единственный способ подавить реакцию почки на отмену фуросемида – прием верошпирона в дозе не менее 100 мг в сутки, иногда в течение длительного времени, до полугода. Смысл этого своеобразного синдрома понятен. Регулярная насильственная потеря натрия и воды, не соответствующая потребностям организма, вызывает мощную активацию натрий-задерживающих механизмов. Интересно отметить, что мягкая форма подобных отеков может возникать и при длительном употреблении значительно менее сильных салуретиков, например гипотиазида. В процессе лечения, даже вполне адекватного, возникает активация системы ренин–ангиотензин–альдостерон с падением эффективности салуретиков и возобновлением отеков. Речь в таких случаях не идет об утяжелении заболевания, вызвавшего отеки. Активацию натрий-задерживающей системы парадоксально вызвало само лечение.

Развитию отеков могут способствовать кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства. Первые осуществляют этот эффект путем прямого антинатриуретического действия на почечные канальцы, вторые – вследствие угнетения синтеза простагландинов. Простагландины, как уже указывалось выше, расширяют почечные сосуды и оказывают прямой натриуретический эффект.

Идиопатические отеки

Этот вид отеков называют еще первично-центральной олигурией. Это не вполне точно, т. к. исключить наличие периферических нарушений, стимулирующих центральные натрий-задерживающие механизмы, практически невозможно. К идиопатическим отекам (ИО) относят иногда синдром Кларксона, причина которого – периодическое повышение проницаемости капилляров с утечкой жидкости в ткани. Механизм повышения проницаемости сосудов неясен. Однако и у этого, весьма редкого, заболевания есть свойство, роднящее его с более частыми заболеваниями, относящимися к этой группе, – спонтанность и периодичность проявлений. Подавляющее большинство ИО возникает у женщин, при этом всегда после установления менструального цикла. Нередко эти отеки бывают непосредственно связаны с месячными. Достаточно известны ИО беременных. Для ИО характерна чрезвычайная лабильность, чередование олигурии и полиурии с колебаниями веса до 10 кг за короткий период. Повышение веса тела на 1 кг за сутки при отсутствии других причин (НК, нефротический синдром) уже свидетельствует о развитии ИО-отеков. Большую роль в развитии ИО играет психогенный фактор: от кратковременного стресса до настоящей депрессии. Нейрогормональные механизмы развития ИО включают активацию ренин-ангиотензиновой системы и секрецию альдостерона. Напомним, что при беременности секреция альдостерона носит исключительно центральный характер и стимулируется АКТГ, а не ангиотензином II.

В происхождении ИО у женщин несомненную, хотя и не вполне понятную роль играет пролактин. О его участии в развитии этих отеков у женщин свидетельствует,

в частности, эффективность таких препаратов, как бромкриптин (парлодел) и карбеголин (достинекс). Эти препараты подавляют секрецию пролактина, активируя рецепторы типа D2, его центрального антагониста допамина. Бромокриптин обладает рядом серьезных побочных эффектов. Поэтому в настоящее время используют, как правило, карбеголин.

При ИО не рекомендуется использовать петлевые диуретики. К ним легко возникает привыкание и даже усиление отеков в результате активации центральных антинатриуретических механизмов. В то же время использование верошпирона при упорных ИО может оказаться вполне эффективным.

Основные принципы лечения отеков

Современная фармакология располагает богатым арсеналом веществ, обладающих противоотечным действием. Эти вещества могут влиять на регулирующие механизмы транспорта натрия, в частности на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), или непосредственно подавлять транспорт натрия в различных участках нефрона. Так, образование ренина подавляют так называемые кирены (алискирен). Снижение активности ангиотензина II достигается либо угнетением превращающего фермента (ингибиторы АПФ), либо подавлением его рецепторов. Этой цели достигают с помощью препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина II – сартанов (лозартан, валсартан, телмисартан и др.). Сведения о локализации и механизме действия веществ, обладающих прямым действием на транспортные системы почки, представлены в табл. 7. Для достижения эффективности диуретиков следует соблюдать следующие условия. Диуретики должны применяться в дозах, необходимых для их проникновения в канальцы, которое достигается посредством секреции. При тяжелой патологии почек секреция может существенно снижаться. Естественно, что в таких ситуациях требуются большие дозы диуретиков.

Применение диуретиков оказывается успешным лишь в тех случаях, когда к месту их действия сохраняется достаточный приток или, как говорят нефрологи, доставка. Так, при усиленной проксимальной реабсорбции, что может наблюдаться при тяжелой форме НК, к восходящему колену петли Генле и тем более к дистальному канальцу, доставка жидкости может быть резко снижена. Как видно из табл. 7, способов воздействия на реабсорбцию в проксимальном канальце не много. С помощью диакарба достигнуть необходимой степени угнетения транспорта нельзя. К тому же он может способствовать развитию или усилению ацидоза. Остаются этакриновая кислота и осмотические диуретики (маннитол), применение которых при НК, а также при снижении функции почек опасно и, как правило, не рекомендуется. При усилении реабсорбции в толстом колене петли Генле со снижением доставки жидкости и электролитов к дистальному канальцу проблема решается проще. Существует достаточно богатый набор диуретиков, подавляющих транспорт натрия в этом участке нефрона (табл. 7). При комбинации этих препаратов с тиазидными диуретиками, подавляющими транспорт натрия в дистальном канальце, полезно прибегнуть к такому приему. Эффект фуросемида и других ингибиторов транспорта хлорида натрия в петле Генле развивается быстрее, чем действие препаратов, угнетающих этот транспорт в дистальном извитом канальце. Поэтому желательно назначать «петлевые» диуретики через 3–4 часа после приема «дистальных» диуретиков. Недостаточное проникновение натриуретиков в просвет канальцев и сниженная доставка натрия к месту действия этих препаратов в нефроне – две основные причины рефрактерности к этой группе лекарств. К прочим причинам рефрактерности к натриуретикам относятся:

а) связывание препаратов с внутриканальцевым белком при тяжелом нефротическом синдроме;

б) усиленное разрушение их в печени;

в) задержка их в интерстиции при обширных отеках;

г) гипокалиемия.

Полное или частичное устранение первых трех причин достигается путем увеличения дозы диуретиков либо с помощью внутривенного их введения. Особенно

Таблица 7

Локализация и механизмы действия эндогенных и экзогенных диуретиков

Место действия	Вещества	Механизм действия
Проксимальный каналец	Эндогенные дигиталис-подобные вещества: уабаин, маринобуфагенин	Угнетение Na, К-АТФазы
	Этакриновая кислота	Угнетение транспорта натрия, калия, хлора
	Диакарб	Угнетение карбоангидразы Подавление реабсорбции бикарбоната натрия
	Осмотические диуретики (маннитол)	Гипотонизация по Na первичной мочи
Петля Генле, толстое восходящее колено	Фуросемид, торасемид (диувер), буметамид, этакритовая кислота	Угнетение котранспорта Na+, K+, 2CL–
Дистальный извитой каналец	Тиазиды (гипотиазид, хлорталидон, метолазон	Угнетение котранспорта Na/CL
	Калий-сберегающие натриуретики (амилорид, триамтерен)	Угнетение Na/K обмена
	Верошпирон (калий-сберегающий натриуретик)	Блокада рецепторов альдостерона
Собирательные трубки	Эндогенные натриуретические пептиды (АНП, ПНП)	Блокада Na каналов
	Верошпирон (спиролактон)	Блокада рецепторов альдостерона

эффективно внутривенное введение петлевого диуретика фуросемида (лазикса). Что касается гипокалиемии, то для ее предупреждения и устранения используются калий-задерживающие препараты. Существует петлевой диуретик торасемид (диувер), близкий к фуросемиду, но вызывающий значительно меньшую потерю калия. Однако употребление диувера одновременно с глюкокортикоидами или слабительными средствами усиливает потерю калия.

Побочные действия диуретиков

Длительное употребление диуретиков нередко сопровождается появлением ряда нежелательных последствий. Некоторые из них непосредственно вытекают из механизма действия этих препаратов. Сюда относятся уже упомянутая гипокалиемия, чаще вызываемая диуретиками тиазидной группы, а также гипонатриемия. Последнюю могут вызывать любые диуретики при длительном их употреблении. Гипонатриемия чаще возникает при сочетании диуретиков с верошпироном, сердечными гликозидами и метилксантинами. Сердечные гликозиды могут способствовать задержке натрия во внутриклеточном секторе. Подобным же действием обладает верошпирон, хотя основная причина гипонатриемии, вызываемой этим препаратом – потеря натрия с мочой. Метилксантины повышают чувствительность почки к АДГ, при этом гипонатриемия возникает в результате разведения плазмы крови реабсорбированной водой. АДГ участвует и в развитии гипонатриемии при использовании тиазидных диуретиков. Наряду с усилением натриуреза, который вызывают эти препараты, они усиливают доставку жидкости к собирательным трубкам, где происходит АДГ-зависимый транспорт воды. Фуросемид, который также увеличивает доставку натрия к собирательным трубкам, не приводит к возникновению этого эффекта, т. к. он блокирует действие АДГ, подавляя создание в почечном интерстиции осмотического градиента, необходимого для действия гормона. К нежелательным последствиям действия диуретиков, связанным не только с механизмом натриуретического эффекта, но и с характером заболевания, при котором они применяются, относятся ацидоз и гиперкалиемия. Ацидоз развивается при использовании диакарба у больных с ХПН. Гиперкалиемия у больных этой группы возникает при употреблении калий-задерживающих препаратов.

Побочное действие диуретических средств может возникнуть при сочетании их с препаратами других групп. Так, одновременное употребление фуросемида и нестероидных противовоспалительных средств может приводить к острому отеку почечного интерстиция с развитием острой почечной недостаточности. По-видимому, это осложнение возникает в результате нарушения почечного кровотока, связанного с подавлением синтеза простагландинов, вызванного нестероидными противовоспалительными средствами.

В литературе существует много указаний на гипергликемический эффект тиазидов. В последние годы стало известно, что контр-инсулярный эффект тиазидов развивается лишь при гипокалиемии. Предупреждение и устранение гипокалиемии позволяет избежать развития этого осложнения.

Нередким побочным действием петлевых и тиазидных диуретиков является гиперурикемия. Механизм гиперурикемии, вызванной диуретиками, не вполне ясен. Он явно не связан с прямым действием диуретиков на секрецию, т. к. гиперурикемия развивается при лечении фуросемидом и тиазидами, не оказывающими влияния на проксимальный каналец. Предполагается, что снижение секреции уратов в проксимальном канальце связано с уменьшением ОЦК, вызванного диуретиками. Вполне доказательного подтверждения этой гипотезы пока нет. К числу осложнений, вызываемых тиазидными диуретиками, относятся также гипомагнезимия и гиперкальциемия. Последняя встречается достаточно редко.

Заключение

Все сказанное позволяет нам прийти к следующим выводам:

1) генерализованные отеки любой этиологии являются почечными по механизму своего развития;

2) если отеки не связаны со стойкой локальной задержкой жидкости (портальная гипертония, сдавление полых вен), они могут быть ликвидированы путем воздействия на почку (диуретики, эндогенные натриуретические вещества).

Литература

1. *Di Sole F.* Adenosine and renal tubular function // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2008. Vol. 17 (4). P. 399.

2. *Dhir V., Arya V., Malav I.C., Suryanarayanan B.S., Gupta R., Dey A.B.* Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years // Intern Med. 2007. Vol. 46 (12). P. 899.

3. *Dobaduwala M.M., Givertz M.M.* Role of adenosine antagonism in the cardiorenal syndrome // Cardiovasc. Ther. 2008. Vol. 26 (4). P. 276.

4. *Ernst M.E., Gordon J.A.* Diuretic therapy: key aspects in hypertension and renal disease // J. Nephrol. 2010. Vol. 23 (5). P. 487.

5. *Gildea J.J.* Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2009. Vol. 18 (1). P. 28.

6. *Kaname S., Fujita T.* Angiotensin II and the kidney // Nippon Rinsho. 1999. Vol. 57 (5). P. 1103.

7. *Kisner T., Müller R.U., Benzing T.* Treating the symptoms in nephrotic syndrome: which therapeutic strategies are evidence based in the treatment of proteinuria? // Dtsch. Med. Wochenschr. 2011. Vol. 136 (7). P. 325.

8. *Markowitz G.S., Perazella M.A.* Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease // Clin. Chim. Acta. 2005. Vol. 351 (1–2). P. 31.

9. *Mirzoyev Z., Anavekar N.S., Chen H.H.* Renal and humoral pathophysiological actions of angiotensin II in congestive heart failure // Drugs Today (Barc). 2005. Vol. 41 (2). P. 129.

10. *Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N.* Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds // Expert Opin Drug Saf. 2010. Vol. 9 (2). P. 243.

11. *Schrier R.W., Masoumi A., Elhassan E.* Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5 (6). P. 1132.

12. *Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A.* et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio-renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists // Int. Urol. Nephrol. 2006. Vol. 38 (2). P. 295.

13. *Smilde T.D., Damman K., van der Harst P.* et al. Differential associations between renal function and «modifiable» risk factors in patients with chronic heart failure // Clin. Res. Cardiol. 2009. Vol. 98 (2). P. 121.

Дата получения статьи: 12.05.11
Дата принятия к печати: 13.06.11