

Эволюция и болезнь

(Лекция)

Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова

Учреждение Российской академии наук «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова», г. Санкт-Петербург

Evolution and disease

Lecture

Y.Y. Bagrov, N.B. Manusova

Ключевые слова: почка, эволюция, натрийурез, отеки.

В статье на основании данных литературы и собственных клинических и лабораторных исследований излагается концепция роли эволюции в патологии человека. Согласно нашей точке зрения кажущаяся неадекватность многих хронических патологических реакций обусловлена тем, что подобные реакции возникли и закрепились в эволюции как способы компенсации острых патологических состояний. В условиях борьбы за существование хронические заболевания не могли быть фактором эволюции. Невозможность исправить хронические патологические состояния мерами, выработанными в процессе эволюции, может быть ликвидирована лишь с помощью достижений технического прогресса.

A concept concerning the role of evolution in human disease is presented on the basis of literature data and own clinical and experimental observations. According to our understanding, a seeming inadequacy of many chronic pathologic processes is based on the fact that such processes have emerged and became reinforced in the course of evolution primarily as the compensatory tools aimed to override the acute, but not chronic, pathological processes. Since in the course of natural selection, chronic diseases were not a factor of evolution, we believe that the inability to fix chronic disease by means of natural evolution could be fixed only by the technological evolution.

Key words: kidney, evolution, natriuresis, oedema.

При анализе патогенеза ряда хронических заболеваний, особенно протекающих с нарушением водно-солевого обмена, обращает на себя внимание кажущаяся нелогичность, если угодно, антифизиологичность некоторых их проявлений. Прежде всего, это касается состояний, сопровождающихся выраженными отеками. Речь идет о заболеваниях почек и сердечно-сосудистой системы. При хронических формах недостаточности кровообращения (НК) наблюдается выраженная задержка почкой хлорида натрия и воды на фоне резко увеличенного их количества в организме. Механизм этой задержки носит активный характер. Он обусловлен увеличением реабсорбции хлорида натрия, связанной с затратой энергии и подавляемой диуретиками. Усиленная реабсорбция наблюдается и в тех случаях, не редких при тяжелых формах НК, когда клубочковая фильтрация снижена до такой степени, что возникают признаки азотемии. Однако и в этих случаях возникает усиление энергозависимой, чувствительной к диуретикам реабсорбции электролитов. Впрочем, при тяжелых формах НК может возрастать и пассивный компонент реабсорбции, но об этом речь пойдет дальше.

Как же можно понять столь неадаптивный характер ответа организма на патологию? При выраженной недостаточности кровообращения всегда наблюдается снижение

сердечного выброса с последующим замедлением кровотока. Это в свою очередь приводит к стимуляции сигнальных зон сердечно-сосудистой системы, расположенных в синокаротидной области, и усилению активности натрий-задерживающих механизмов. В тех случаях, когда речь идет об истинном снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), усиленная реабсорбция электролитов и воды является вполне адекватной. Подобная ситуация возникает, в частности, при кровопотере и других формах дефицита жидкости. Сложнее обстоят дела при нефротическом синдроме (НС).

НС сопровождается, как известно, значительной потерей белка со снижением онкотического давления плазмы крови и с последующей транссудацией жидкости в окружающие ткани. Однако необходимо отметить, что усиленная реабсорбция хлорида натрия и воды не в состоянии компенсировать снижение онкотического давления плазмы крови, возникающее в результате продолжающейся потери белка. Даже рост ОЦК, происходящий при усиленной реабсорбции электролитов и воды, является нестойким, т. к. жидкость в результате снижения онкотического давления плазмы крови по осмотическому градиенту уходит в ткани. Таким образом, и при этом состоянии усиленная реабсорбция натрия и воды не только не приводит к снижению наиболее выраженных нарушений водно-солевого баланса, но даже

Таблица 1

Реакция почек на одностороннее сужение почечной артерии

<p>Почка со стенозом артерии</p> <p>Снижение клубочковой фильтрации</p> <p>↓</p> <p>Снижение доставки жидкости к ЮГА</p> <p>↓</p> <p>Стимуляция секреции ренина с образованием ангиотензина II</p> <p>↙ ↘</p> <p>подъем клубочковой фильтрации подъем системного АД</p>	<p>Почка без стеноза артерии</p> <p>Механическое растяжение мелких сосудов из-за подъема АД</p> <p>↓</p> <p>Повреждение интимы сосудов</p> <p>↓</p> <p>Развитие артериосклероза</p> <p>↓</p> <p>Фиброз почечной паренхимы</p>
--	---

увеличивает их. Транссудация жидкости в ткани неумолимо будет продолжаться, пока наблюдается гипоальбуминемия. Более того, усиленная реабсорбция хлорида натрия и воды только усугубляет ее. Подобный порочный круг наблюдается и при гипертензии, вызванной хронической ишемией почек, т. е. так называемой реноваскулярной гипертензии [11]. Подъем артериального давления (АД) до поры до времени может компенсировать нарушение экскреторной функции пораженной почки. Но стойкое и длительное повышение АД само по себе вызывает тяжелые изменения сосудистой системы почки типа артериосклероза. Это особенно видно на примере одностороннего сужения почечных сосудов. Как это ни парадоксально звучит, но при этой ситуации больше страдает интактная почка, и это происходит в результате механического повреждения ее сосудистой системы (табл. 1). Ишемизированную почку предохраняет от такого рода повреждения сам стеноз, снижающий степень внутрпочечного повышения давления.

Но вернемся к НК. При тяжелых ее формах ОЦК не снижен, но нарушена скорость кровотока, на которую и отвечают рецепторные зоны сердечно-сосудистой системы. Компенсировать эти изменения с помощью усиления реабсорбции электролитов и воды нельзя. Понять адаптивный смысл такой реакции почки как антинатрийурез можно, лишь обратясь к далекому прошлому не только человека, но и всего животного царства. К снижению ОЦК в доисторические времена могли привести обезвоживание и острая кровопотеря, состояния, которые можно считать прообразом хронических заболеваний (табл. 2).

Человек или иное существо, у которого развивались такие состояния, как кровопотеря или острое обезвоживание, должно было либо выздороветь, либо погибнуть. Хроническая болезнь не была предусмотрена эволюцией и не соответствовала условиям жизни наших предков. Естественный отбор у приматов с появлением общественной организации не закончился, но приобрел иные формы. Он стал не столько биологическим, сколько социальным. Появился такой важный фактор, как взаимопомощь. Дальнейшая эволюция человека стала эволюцией форм взаимопомощи, начиная от элементарной взаимовыручки на охоте или войне и кончая сложнейшими операциями вплоть до пересадки жизненно важных органов. Иными словами, эволюционирует культура человеческого общества в социальном и техническом понимании этого слова. Реакция же отдельных органов или физиологических систем организма остается неизменной. Что же касается таких реакций, как усиленная реабсорбция натрия и воды при хронической патологии, то в ней принимают участие те же механизмы, которые возникли для компенсации острых состояний (табл. 3).

Это определяет принципиальную неадекватность подобных компенсаторных реакций и необходимость медицинского вмешательства. В таких случаях речь идет не только о развитии антинатрийуреза при НК, но и о гипертензии, особенно при реноваскулярной ее форме. Как уже говорилось, почка является не только причиной гипертензии, но и ее жертвой (табл. 1).

При тяжелых формах НК также весьма существенно, хотя и обратимо страдает почечное кровообращение, причем кровоток снижается в большей степени, чем скорость клубочковой фильтрации [20]. Именно нарушение почечного кровообращения является причиной развития достаточно выраженных форм хронической почечной недостаточности (ХПН) с повышением уровня мочевины и креатинина в плаз-

Таблица 2

Элементарные патологические состояния и способы их компенсации

Патологические состояния	Способ компенсации
Кровопотеря	Повышение тонуса сосудов Повышение объема ОЦК путем усиленного транспорта хлорида натрия и воды в почках
Потеря хлорида натрия и воды	Те же компенсаторные реакции

Таблица 3

Хронические патологические состояния, развившиеся в результате длительного существования компенсаторных реакций

Повышение тонуса сосудов	→	гипертензия
Стойкое увеличение транспорта хлорида натрия	→	гипертензия, отеки

ме крови и анемией. Такое состояние описано в литературе как кардиоренальный синдром [8, 17, 18]. Таким образом, по мере прогрессирования НК почка играет все более значительную роль в этом процессе.

В этой связи нельзя не вспомнить одно высказывание А.Г. Гинецинского, которое и дало толчок для наших размышлений на эту тему. Речь шла о тяжелейшей больной П. с недостаточностью трикуспидального клапана, т. е. с НК III типа по Г.Ф. Лангу. У нее были обширные отеки и асцит. Мочу она выделяла только в ответ на огромные дозы диуретиков. Стало быть, задержка жидкости носила активный характер. Мы спросили у Александра Григорьевича, какой биологический смысл в столь упорной реабсорбции натрия у больной со значительным увеличением его количества в организме. Узнав, что у больной резко снижены скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, причем последний в большей степени, Александр Григорьевич объяснил странное поведение почки тем, что она «думает, что это кровотечение». Иными словами, при тяжелой хронической патологии почка ведет себя так же, как при острой патологии. В свете сказанного выше она и не может вести себя иначе. Эволюция ее компенсаторных возможностей закончилась с появлением Человека. Отныне эволюционирует только Он уже не как индивид, а представитель социальной системы.

Разумеется, у описанной выше больной дело было не

в одной почке. У нее была тяжелейшая недостаточность кровообращения со снижением сердечного выброса и скорости кровотока с активацией натрий-задерживающих систем, стойким увеличением печени со значительным снижением ее функции. Однако в отношении почки А.Г. Гинецинский был абсолютно прав. При тяжелых формах НК со снижением почечного кровотока резко активируются почечные антинатрийуретические механизмы. К ним относятся аденозин, ангиотензин II (АТII) и симпатическая нервная система [6]. О них речь пойдет ниже. Как уже говорилось, при тяжелых формах НК значительно усиливается и пассивный компонент проксимальной реабсорбции (табл. 4).

В то же время есть несомненные признаки усиления активного компонента реабсорбции натрия в проксимальном канальце, об этом свидетельствуют, в частности, наши исследования на крысах, у которых экспериментальная недостаточность кровообращения с обширными отеками была вызвана сужением грудного отдела нижней полой вены [1]. Было обнаружено повышение активности Na/K-АТФазы в клетках проксимального канальца. В клетках толстой части восходящего колена петли Генле активность Na/K-АТФазы у отечных животных достоверно снижается, а в клетках дистального извитого канальца снижается недостоверно. При спонтанном исчезновении отеков у экспериментальных животных активность Na/K-АТФазы в проксимальном канальце нормализуется, а в дистальной части нефрона значительно возрастает. Очевидно, при тяжелых формах НК наблюдается снижение загрузки дистального отдела нефрона, исчезающее при транзиторных отеках. Полученные нами данные подтверждают тезис Л.А. Орбели о своеобразном упрощении функции при тяжелой патологии [3]. Следует отметить, что при этом упрощении страдает функция почки, которую А.Г. Гинецинский считал основой водно-солевого гомеостаза: «способность выводить гипертоническую мочу» [2]. Как мы видим, обратное развитие патологии сопровождается повышением ферментативной активности филогенетически более молодых и сложных в функциональном отношении дистальных участков нефрона. Возможно, что имеет место своеобразная перестройка работы почки, носящая адаптивный характер. В условиях острой патологии подобная «проксимализация» могла бы способствовать поддержанию ОЦК без изменения электролитного состава плазмы крови и без участия внепочечных гормональных механизмов и изменения электролитного состава крови. Дело в том, что снижение доставки жидкости к собирательным трубкам исключало бы возможность компенсировать гиперосмолярность плазмы крови с помощью антидиуретического гормона. Оценить роль пассивных механизмов проксимальной реабсорбции пока не представляется возможным. Нельзя исключить, что они обеспечивают более «экономную» реабсорбцию

хлорида натрия.

Однако вернемся к словам А.Г. Гинецинского о том, что при неадекватной реабсорбции хлорида натрия «почка думает, что это кровотечение». В какой мере нарушения функции почек при НК могут сами по себе приводить к развитию обширных отеков без участия центральных антинатрийуретических механизмов? Данные, полученные в последние годы, дают богатый материал для рассуждений на эту тему.

При снижении почечного кровотока происходит активация ряда внутрпочечных механизмов, стимулирующих реабсорбцию хлорида натрия в проксимальном канальце. Речь идет, прежде всего, об ангиотензине II, образующемся в клетках проксимальных почечных канальцев под влиянием ренина и усиливающим реабсорбцию хлорида натрия путем активации собственных рецепторов типа АТII на люминальной поверхности клеток этих же канальцев [9, 10, 13, 21]. Кроме того, АТII существенно повышает тонус почечных и экстраренальных сосудов. В свете снижения почечного кровотока, наблюдаемого при НК, этот эффект АТII кажется парадоксальным, но ведь «почка думает, что это кровотечение». В этом случае повышение сосудистого тонуса с возможным повышением АД является вполне адекватной реакцией и способствует нормализации кровообращения при сниженном ОЦК. Как известно, АТII может способствовать усилению реабсорбции хлорида натрия в собирательных трубках, но уже не сам по себе, а путем активации секреции альдостерона [14]. Другим важнейшим фактором усиления реабсорбции хлорида натрия при снижении почечного кровотока является аденозин [7, 15]. Он также образуется в эпителии почечных канальцев, но активирует реабсорбцию хлорида натрия на всем протяжении нефрона. Аденозин образуется из АТФ, и, таким образом, его количество в почечной ткани тесно связано с уровнем энергетического обмена. Как и АТII, аденозин способствует не только усилению реабсорбции хлорида натрия, но и повышению тонуса почечных сосудов [4, 22]. В то же время, в отличие от АТII, аденозин существенно снижает скорость клубочковой фильтрации. Роль аденозина в механизме задержки натрия при НК представляется настолько значительной, что в настоящее время создаются препараты – антагонисты аденозина для лечения таких состояний [8, 16]. Естественным антагонистом аденозина, как и АТII, в почках является допамин, который подавляет и степень вазоконстрикции, и антинатрийурез, вызванный этими веществами. Аналогичным действием допамин обладает и по отношению к вазоконстрикции и натрийурезу, вызванным активацией симпатической нервной системы почек [12].

Из веществ экстраренального происхождения, необходимых для развития отеков, кроме уже упомянутого альдостерона, следует отметить антидиуретический гормон (аргинин-вазопрессин) [5, 19]. Его участие обеспечивает поддержание нормального осмотического давления плазмы крови при усиленной реабсорбции электролитов.

Итак, почка обладает арсеналом средств для задержки хлорида натрия и воды, поскольку в нефроне эти процессы тесно связаны. Следует отметить одну закономерность: вещества, усиливающие реабсорбцию натрия, как правило, повышают тонус почечных сосудов. Это относится к упомянутым уже веществам АТII, аденозину и симпатическому медиатору. Выяснить, какова доля собственно почки в образовании и поддержании отеков в клинических условиях практически невозможно. Дело в том, что мы никогда не

Таблица 4

Почечные факторы развития отеков при НК

Скорость клубочковой фильтрации	Понижена
Почечный кровоток	Понижен больше, чем фильтрация
Фильтрационная фракция	Повышена
Давление в околоканальцевых капиллярах:	
Онкотическое	Повышено
Гидростатическое	Понижено
Ток жидкости в канальцах	Замедлен

можем исключить экстраренальные механизмы развития антинатрийуреза. Однако данных в пользу участия экстра-ренального АТII в активации секреции альдостерона нет. Активация секреции альдостерона с помощью АКТГ также не характерна для НК, как и для других форм патологии, приводящих к отекам. Создается впечатление, что нарушение кровообращения в почках может быть ведущим фактором задержки жидкости, развивающейся при НК. Таким образом, слова А.Г. Гинецинского о почке, «думающей, что это кровотечение», приобретают прямой, а не иносказательный смысл.

Подведем итоги сказанному. Кажущаяся нелогичность таких компенсаторных механизмов при хронических заболеваниях сердца и почек, как антинатрийурез и гипертензия, обусловлена тем, что эти реакции появились в эволюции как способы компенсации острых патологических состояний. При хронических заболеваниях эти реакции не только теряют свою адекватность, но значительно утяжеляют течение заболевания. Можно говорить о таких категориях последовательных патологических состояний: 1) патология, связанная с изменениями внешней среды (засуха, ливни, резкие колебания температуры); 2) острые патологические состояния, нередко приводящие к тем же последствиям, что и изменения внешней среды, – травма с обильной кровопотерей, желудочно-кишечные заболевания со значительной потерей жидкости; 3) хронические заболевания, при которых, как уже неоднократно говорилось, компенсаторная реакция может противоречить интересам больного организма – усиленная реабсорбция натрия при выраженных отеках. Такова диалектика эволюции и плата за технический прогресс.

Литература

1. Багров Я.Ю., Васильева В.Ф., Воробьева К.П. и др. Функция почек и активность $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФазы и сукцинатдегидрогеназы в клетках почечных канальцев крыс с сужением грудного отдела нижней полой вены // Кардиология. 1979. № 2. С. 80–84.
2. Гинецинский А.Г. Об эволюции функций и функциональной эволюции. М.–Л., 1961.
3. Орбели Л.А. О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины. Л., 1958.
4. Bell T.D., Welch W.J. Regulation of renal arteriolar tone by adenosine: novel role for type 2 receptors // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75 (8). P. 793–799.
5. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin // *Am J Cardiol.* 2005. Vol. 2 (95; 9A). P. 8–13.
6. DiBona G.F. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function // *Hypertension.* 2000. Vol. 36 (6). P. 1083–1088.
7. Di Sole F. Adenosine and renal tubular function // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008. Vol. 17 (4). P. 399–407.
8. Dohadwala M.M., Givertz M.M. Role of adenosine antagonism in the cardiorenal syndrome // *Cardiovasc Ther.* 2008. Vol. 26 (4). P. 276–286.
9. Feng M.G., Navar L.G. Adenosine A2 receptor activation attenuates afferent arteriolar autoregulation during adenosine receptor saturation in rats // *Hypertension.* 2007. Vol. 50 (4). P. 744–749.
10. Franco M., Pérez-Mendéz O., Martínez F. Interaction of intrarenal adenosine and angiotensin II in kidney vascular resistance // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009. Vol. 18 (1). P. 63–67.
11. Garovic V., Textor S.C. Renovascular hypertension: current concepts // *Semin Nephrol.* 2005. Vol. 25 (4). P. 261–271.

12. Gildea J.J. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009. Vol. 18 (1). P. 28–32.
13. Kaname S., Fujita T. Angiotensin II and the kidney // *Nippon Rinsho.* 1999. Vol. 57 (5). P. 1103–1109.
14. 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. 129–139.
15. Nishiyama A., Inscho E.W., Navar L.G. Interactions of adenosine A1 and A2a receptors on renal microvascular reactivity // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001. Vol. 280 (3). P. 406–414.
16. Shah R.H., Frishman W.H. Adenosine1 receptor antagonism: a new therapeutic approach for the treatment of decompensated heart failure // *Cardiol Rev.* 2009. Vol. 17 (3). P. 125–131.
17. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardiorenal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists // *Int Urol Nephrol.* 2006. Vol. 38 (2). P. 295–310.
18. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. et al. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia // *Semin Nephrol.* 2006. Vol. 26 (4). P. 296–306.
19. Sladek C.D., Song Z. Regulation of vasopressin release by co-released neurotransmitters: mechanisms of purinergic and adrenergic synergism // *Prog Brain Res.* 2008. Vol. 170. P. 93–107.
20. 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. 121–129.
21. Valles P., Wysocki J., Battle D. Angiotensin II and renal tubular ion transport // *Scientific World Journal.* 2005. Vol. 29 (5). P. 680–690.
22. Vallon V., Osswald H. Adenosine receptors and the kidney // *Handb Exp Pharmacol.* 2009. Vol. 193. P. 443–470.

Получено: 09.01.10
Принято к печати: 4.02.10