

## Патофизиология системных отеков

*А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, Е.В. Щукина, С.Р. Зборовский, Ю.В. Сулиман*

*Кафедра терапии ФИПО*

*Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького,  
Украина, г. Донецк, 83003, пр. Ильича 16*

## The pathophysiology of systemic edema

*A.I. Dyadyk, T.E. Kugler, E.V. Schukina, S.R. Zborovskyy, Y.V. Suliman*

*Chair of Therapy, Faculty of postgraduated education*

*M. Gorky Donetsk National Medical University*

*Ukraine, Donetsk, 83003, Il'icha av., 16*

*Ключевые слова: почки, отеки, задержка натрия, эффективный артериальный объем крови, нефротический синдром, нефритический синдром, сердечная недостаточность, цирроз*

### *Резюме*

В данной статье рассматриваются как универсальные механизмы системных отеков, так и особенности их формирования при нефритическом и нефротическом синдромах, застойной сердечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени. В норме почечная экскреция натрия обеспечивает баланс между его поступлением и выведением с целью сохранения стабильного экстрацеллюлярного объема жидкости. Регуляция экскреции натрия осуществляется интратубулярными механизмами, функционирующими на уровне взаимосвязи клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Патофизиология задержки натрия интенсивно обсуждается на протяжении нескольких десятилетий. Однако не "underfill", не "overflow" теории не способны в полной мере объяснить причину возникновения отеков. Представлены веские доказательства роли эндотелиального гликокаликса как детерминанты транскапиллярного движения жидкости. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали увеличение реабсорбции натрия в кортикальных трубках при нефротическом и нефритическом синдромах, обусловленное активацией Na/K АТФазы и эпителиальных натриевых каналов. Однако фактор, отвечающий непосредственно за стимуляцию натриевых каналов и транспортеров, остается неустановленным. Одной из причин задержки натрия является снижение "эффективного артериального объема крови", что происходит при застойной сердечной недостаточности и декомпенсированном циррозе печени. Понимание патофизиологии системных отеков играет важную роль в выборе оптимальной лечебной тактики, направленной на их профилактику и устранение.

### *Abstract*

The review considers the universal mechanisms of systemic edema and the features of its formation in patients with nephritic and nephrotic syndromes, congestive heart failure, and decompensated cirrhosis. Normally, renal excretion of sodium regulates extracellular fluid volume. Regulation of sodium excretion is achieved by intrinsic mechanisms, which affect glomerular filtration and tubular reabsorption. The pathophysiology of sodium retention has been intensively discussed for several decades. However, underfill and overflow theories are not able to explain the onset of edema. Strong evidence is presented for the role of the endothelial glycocalyx as a determinant of the transcapillary fluid movement. The results of experimental studies demonstrated an increase in sodium reabsorption in cortical tubes in nephrotic and nephritic syndromes due to activation of Na/K ATPase and epithelial sodium channels. But the factor that directly stimulates the sodium channels and transporters remains unidentified. One of the reasons

*Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Куглер*

*Тел.: +380501414080 e-mail: kugler2@mail.ru*

*Corresponding author: Tatiana E Kugler*

*Tel.: +380501414080 e-mail: kugler2@mail.ru*

for the sodium retention is a decrease of effective blood volume, which occurs in congestive heart failure and decompensated cirrhosis. Understanding the pathophysiology of systemic edema is important for the choice of the optimal therapy and for the prevention of edema.

**Key words:** *kidneys, edema, sodium retention, effective arterial blood volume, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, heart failure, cirrhosis*

АД – артериальное давление  
 ГН – гломерулонефрит  
 ЗСН – застойная сердечная недостаточность  
 НС – нефротический синдром  
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 САВ – системная артериальная вазодилатация

СВ – сердечный выброс  
 ЦП – цирроз печени  
 ЭАОК – эффективный артериальный объем крови  
 ЭГК – эндотелиальный гликокаликс  
 ЭОЖ – экстрацеллюлярный объем жидкости  
 ЕNaС – эпителиальные натриевые каналы

## Введение

В данной статье рассматриваются как универсальные механизмы системных отеков, так и особенности их формирования при нефритическом синдроме, нефротическом синдроме (НС), застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и декомпенсированном циррозе печени (ЦП). Механизмы развития местных отеков, формирующихся в результате сегментарных нарушений кровотока (венозная недостаточность), не обсуждаются.

## Натриевый баланс

В норме почечная экскреция натрия обеспечивает баланс между его потреблением и выведением, что обеспечивает довольно стабильный экстрацеллюлярный объем жидкости (ЭОЖ). При снижении потребления соли развивается кратковременный отрицательный натриевый баланс, ассоциируемый с небольшим снижением ЭОЖ и активизацией натрий-сохраняющих механизмов, ведущих к уменьшению почечной экскреции натрия. Напротив, при увеличении потребления натрия развивается положительный натриевый баланс, увеличение ЭОЖ и, следовательно, угнетение натрий-сохраняющих механизмов и повышение почечной экскреции натрия [44, 45].

Поддержание натриевого гомеостаза является следствием сложных регуляторных процессов реабсорбции натрия, обозначаемых как обратная тубуло-гломерулярная связь. Следовательно, регуляцию экскреции натрия обеспечивают интратенальные механизмы, функционирующие на уровне взаимосвязи клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции [23, 44, 45, 53].

При системных отеках, наблюдаемых при ЗСН, декомпенсированном ЦП, НС и нефритическом синдроме, существенно нарушаются описанные выше физиологические процессы. Эти состояния характеризуются постоянной задержкой натрия, несмотря на прогрессирующее увеличение ЭОЖ.

## Концепция существования эффективного артериального объема крови

Развитие отеков при ЗСН и декомпенсированном ЦП происходит при отсутствии первоначального повреждения почек. В пользу этого свидетельствует ряд факторов:

- почки больных с декомпенсированным ЦП, трансплантируемые пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, способны осуществлять нормальную экскрецию натрия и воды [35];
- у больных с декомпенсированным ЦП после трансплантации печени наблюдается нормализация водно-солевого баланса [38];
- у больных с ЗСН после трансплантации сердца происходит нормализация водно-солевого баланса [53].

Несостоятельность "нормальных" почек осуществлять экскрецию адекватного количества натрия и воды при ЗСН и декомпенсированном ЦП является предметом многолетних обсуждений. В 1948 г. J. Peters [47] предложил концепцию существования "эффективного артериального объема крови" (ЭАОК). По его мнению, развитие и персистенция задержки натрия и воды при ЗСН обусловлены снижением ЭАОК. Согласно этой концепции, ЭАОК не всегда коррелирует с ЭОЖ, объемом циркулирующей крови и интерстициальным объемом [23, 47]. ЭАОК рассматривается как компонент артериального объема крови, осуществляющий перфузию внутренних органов (в частности, почек) и тканей, одним из результатов чего является регуляция реабсорбции натрия и воды в почках. Как в норме, так и при системных отеках ЭАОК считается ведущей детерминантой почечной регуляции водно-солевого баланса. Состояние ЭАОК определяют два ключевых механизма, включающие: венозный возврат, *сердечный выброс* (СВ) и периферическое сосудистое сопротивление [19, 45].

Сущностью уменьшения ЭАОК является недостаточное наполнение артериального русла ("underfill"),

**Клинико-лабораторные изменения, развивающиеся при снижении ЭАОК**  
**Clinical and laboratory manifestations of the effective arterial blood volume (EABV) reduction**

**Анамнез:** потеря крови, рвота, диарея, ожоги, системные отеки, формирующиеся при НС, ЗСН и декомпенсированном ЦП

**Физикальные данные:** ортостатическая тахикардия и артериальная гипотензия

**Лабораторные характеристики:**

- ↑ креатинина плазмы
- ↑ активности ренина плазмы
- ↑ альдостерона плазмы
- ↑ аргинин-вазопрессина плазмы
- ↓ почечной экскреции натрия

что приводит к снижению *артериального давления* (АД) и нарушению перфузии органов (в частности, почек) и тканей. В ответ на снижение ЭАОК и перераспределение крови в сосудистом русле наблюдаются клинико-лабораторные изменения, представленные в *таблице 1* [42].

Снижение ЭАОК индуцирует высвобождение катехоламинов, активирует *ренин-ангиотензин-альдостероновую систему* (РААС) и симпатическую нервную систему, стимулирует секрецию аргинин-вазопрессина [12]. Однако эти компенсаторные механизмы зачастую не способны нормализовать циркуляцию, в связи с чем нарушение почечной перфузии сохраняется, следствием чего является активация различных транспортных систем в нефроне.

Почечный "ответ" у пациентов с "underfill"-формирующимися отеками подобен таковому у здоровых лиц, находящихся на низкобелковой малосолевой диете, когда наблюдается снижение экскреции натрия, увеличение фильтрационной фракции и развитие преренальной азотемии. Несмотря на сходство, между этими состояниями имеются существенные различия:

- натриевый баланс у здоровых лиц сохраняется на нормальном уровне, а при формировании отечного синдрома развивается положительный натриевый баланс, ассоциирующийся с задержкой натрия и воды;
- прием соли у здоровых лиц сопровождается проходящим повышением ЭОЖ, ведущим к уравновешиванию процессов поступления и экскреции натрия и в конечном счете – нормализацией циркуляции; в то же время, у больных наблюдается прогрессирующее увеличение ЭОЖ с последующим формированием системных отеков. При этом "недостаточное наполнение" артериальной части сосудистого русла сохраняется.

В условиях "недостаточного наполнения" артериальной части сосудистого русла происходит стимуляция объемных рецепторов и сигнальных систем сосудов с последующей активацией нейрогуморальных факторов, которые индуцируют в почках механизмы

задержки натрия и воды. Это ведет к нарушению равновесия Старлинга между интерстицием и сосудистым руслом, к избыточному поступлению жидкости в интерстициальное пространство, что затрудняет нормализацию ЭАОК и, следовательно, сохранению "низкообъемной стимуляции".

Различают несколько типов нарушения распределения объемов крови:

**1. "Потерянная" жидкость.** При данном типе нарушения (например, при ожогах) жидкость накапливается в воспаленных тканях, везикулах, буллах, т.е. как бы "теряется" из циркуляции. При этом имеет место уменьшение общего объема крови и ЭАОК с закономерной стимуляцией задержки натрия, но не происходит восполнения ЭАОК, так как жидкость секвестрируется в везикулы, буллы и воспаленные ткани [23].

**2. Вследствие снижения онкотического давления плазмы и повышения сосудистой проницаемости.** Данные нарушения наблюдаются, например, при НС. Традиционно считалось, что сохранение сосудистого объема осуществляется преимущественно за счет поддержания онкотического давления плазмы (определяется градиентом концентрации альбумина в сосудистом русле и интерстиции). В настоящее время подобная позиция выглядит довольно упрощенной, получены убедительные данные о важной роли не только онкотического давления [5, 10, 23, 24, 48].

В соответствии с законом Старлинга, движение жидкости через эндотелиальную полупроницаемую мембрану определяется градиентом гидравлического и онкотического давлений и внутренними свойствами капиллярной стенки (ее гидравлической проводимостью и проницаемостью для белков). Представлены веские доказательства роли *эндотелиального гликокаликса* (ЭГК) как детерминанты транскапиллярного движения жидкости [5, 10, 23, 24, 64]. ЭГК в целом определяет проницаемость капиллярной стенки и повреждается при многих патологических процессах (в частности, при НС). В эксперименте показано, что ферментативное удаление ряда компонентов ЭГК приводит к увеличению сосудистой проницаемости

для молекул (в частности, альбумина), результатом чего является увеличение объема интерстициальной жидкости [5, 10, 23]. Кроме того, важно не только повреждение эндотелия, а продукция различными клетками (резидентными почечными и воспалительными) ряда факторов, усиливающих его проницаемость.

**3. Вследствие сосудистых (циркуляторных) нарушений.** Этот тип объемных нарушений может быть представлен двумя вариантами. Одним из вариантов является ЗСН, при которой нарушение насосной функции сердца ведет к снижению СВ и повышению интравентрикулярного диастолического давления, что обуславливает нарушение венозного возврата, снижение артериального объема и ЭАОК, стимуляцию РААС и симпатической нервной системы и, в конечном итоге, приводит к задержке натрия и воды. Однако, несмотря на уменьшение почечной экскреции натрия и воды, артериальный объем крови и ЭАОК остаются сниженными. При этом наблюдается увеличение венозного объема с трансудацией жидкости в интерстициальное пространство вследствие повышенного гидростатического градиента давления [16, 49, 54, 55].

Вторым вариантом является декомпенсированный ЦП, при котором циркуляторные нарушения обусловлены артериовенозным шунтированием. Распространенное шунтирование крови через мелкие артериовенозные соединения ведет к увеличению венозного возврата, СВ и артериальному переполнению. В то же время, артериальный отток и системная вазодилатация приводят к нарушению перфузии микроциркуляторного русла, компенсаторной почечной ретенции натрия и воды, увеличению венозного объема крови. В результате повышения венозного давления увеличивается капиллярное гидростатическое

давление, обуславливающее трансудацию жидкости в интерстициальное пространство и формирование отеков [54, 55].

Взаимосвязь между СВ и системным артериальным сопротивлением рассматривается как основной регулятор почечной реабсорбции натрия и воды, устанавливающий полноценность наполнения артериального русла. В данном контексте **первоначальное снижение СВ**, системная артериальная вазодилатация или их комбинация могут вести к недостаточному артериальному наполнению ("underfill") и, следовательно, индуцировать и сохранять почечное натрий- и водозадерживающее состояние с формированием системных отеков [16, 18].

**Системная артериальная вазодилатация (САВ)** – второй важный фактор развития недостаточного артериального наполнения, которое не устраняется компенсаторными механизмами. САВ ассоциируется с дилатацией прекапиллярных сфинктеров, а, следовательно, с повышением капиллярного гидростатического давления, трансудацией жидкости в интерстициальное пространство и формированием отеков [21, 29].

На *рисунке 1* [55] показаны как причины САВ, так и последующие за ней механизмы почечной ретенции натрия и воды.

Два механизма направлены на компенсацию недостаточного артериального кровенаполнения, устанавливаемого взаимосвязью СВ с системным артериальным сосудистым сопротивлением. Один осуществляется очень быстро и включает нейрогуморальные и системные гемодинамические ответы. Другой – медленно осуществляет почечную ретенцию натрия и воды [55].

У больных с системными отеками компенсаторные ответы характеризуются различной степенью

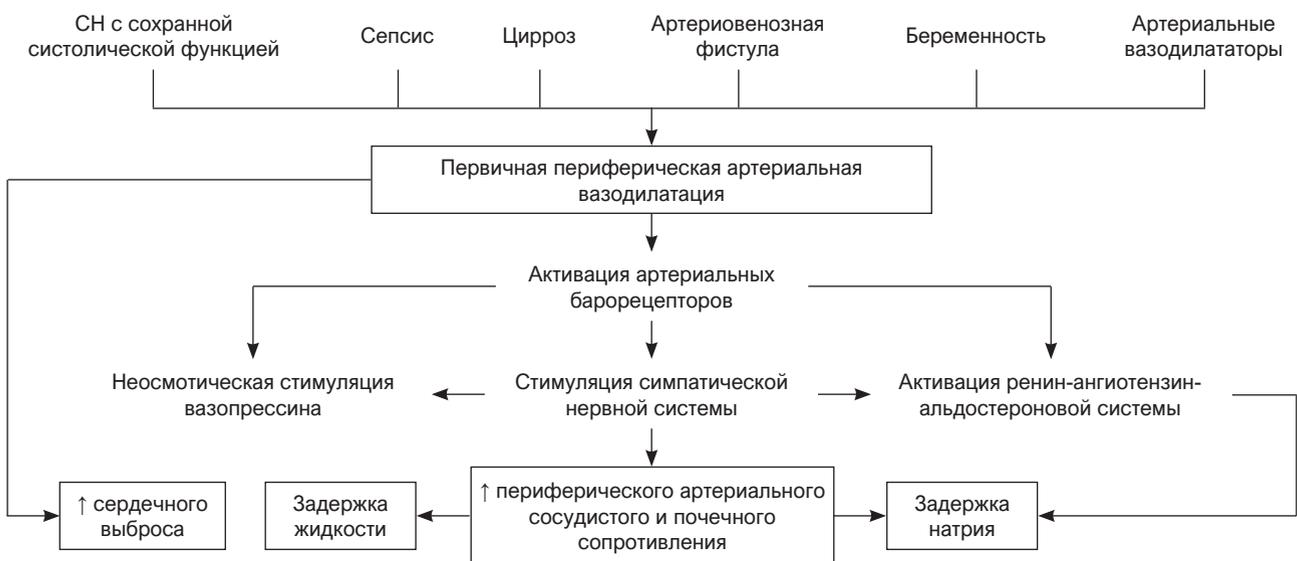


Рис. 1. Первичная периферическая артериальная вазодилатация как причина недостаточного артериального наполнения ("underfill") [56]

Fig. 1. Primary peripheral arterial vasodilation as the cause of inadequate arterial filling ("underfill") [56]

выраженности в зависимости от времени развития отеков. Независимо от фактора, инициирующего состояние "underfill" (снижение СВ или САВ), характер компенсаторных механизмов довольно близок [16].

Как показано на *рисунке 1*, в ответ на снижение ЭАОК общие нейрогуморальные механизмы включают стимуляцию трех вазоконстрикторных путей, а именно, ангиотензин II, симпатической нервной системы и аргинин-вазопрессина. Активация симпатической нервной системы ведет к повышению уровня ангиотензина II и аргинин-вазопрессина вследствие  $\beta$ -адренергической стимуляции почечной симпатической иннервации, ведущей к увеличению освобождения аргинин-вазопрессина и к стимуляции секреции ренина. При первоначальном снижении СВ или развитии САВ вторично для поддержания артериального давления (АД) повышается системное артериальное сосудистое сопротивление [55].

На *рисунке 2* [55] показаны механизмы формирования компенсаторных феноменов – "ускользания"/"освобождения" от альдостерона ("aldosterone escape") у здоровых лиц и его нарушения у пациентов с недостаточным артериальным наполнением ("underfill").

Введение здоровым больших доз альдостерона сопровождается первоначальным увеличением ЭОЖ за счет его ожидаемых эффектов (повышение реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах), носящих преходящий характер. Вслед за повышением скорости клубочковой фильтрации наблюдается снижение реабсорбции натрия и воды в проксимальном сегменте и увеличение их поступления в дистальный сегмент нефрона, где проявляется действие альдостерона. Увеличение поступления натрия в дистальный сегмент является основным медиатором "ускользания"/"освобождения" от натрий-задерживающего эффекта альдостерона у здоровых ("aldosterone escape"), предотвращающим формирование отеков. Напротив, у больных с ЗСН или декомпенсированным ЦП в ответ на снижение артериального наполнения ("underfill") в результате компенсаторного нейрогуморального ответа развивается почечная вазоконстрикция, что ведет к снижению поступления натрия в дистальные отделы нефрона. При этом наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона, что обозначается как нарушение

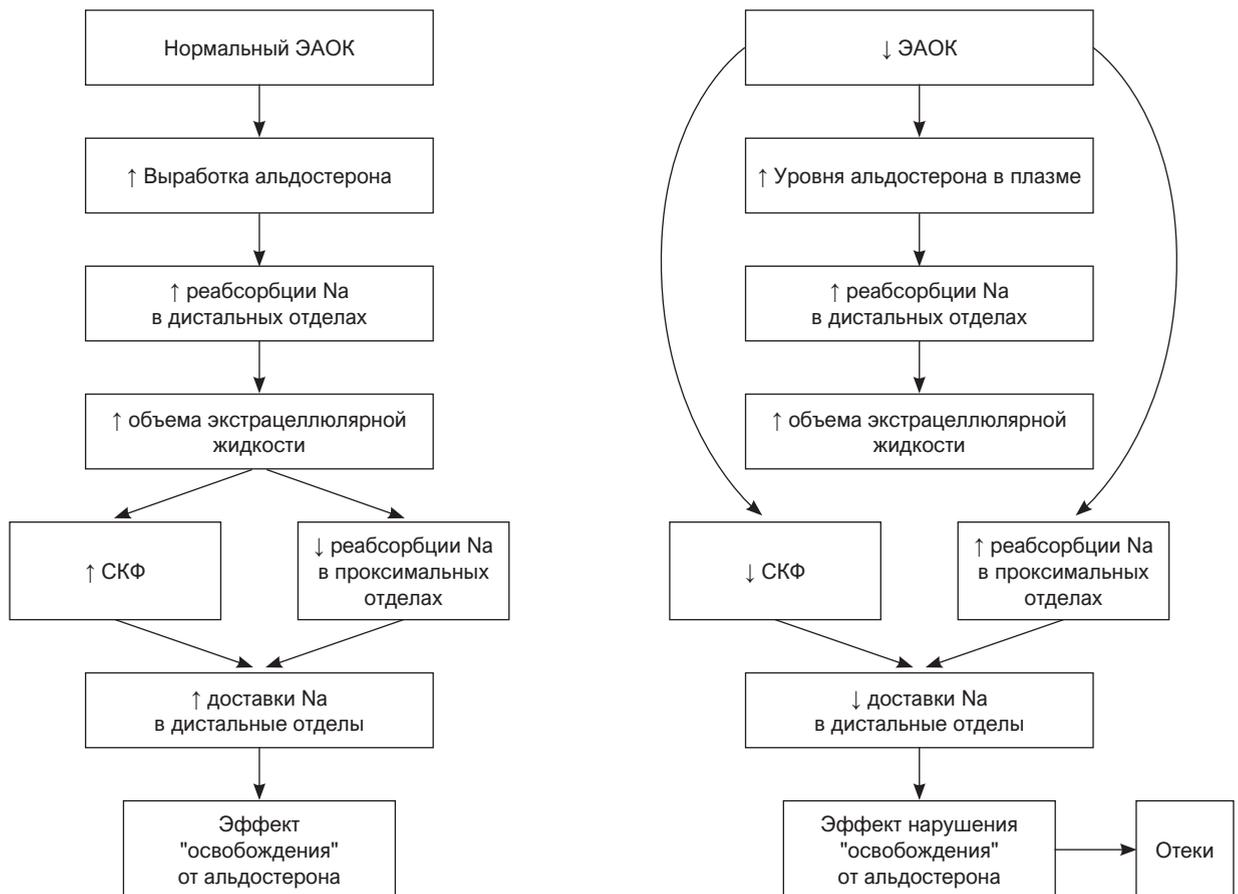


Рис. 2. Эффект "ускользания"/"освобождения" от альдостерона ("aldosterone escape") у здоровых лиц (слева) и нарушение феномена "ускользания" от альдостерона ("aldosterone impaired escape") у пациентов с недостаточным артериальным наполнением ("underfill") [56]

Fig. 2. Aldosterone escape effect in healthy individuals (left) and impaired aldosterone escape in patients with underfill [56]

феномена "освобождения от альдостерона", что как следствие ведет к формированию отеков.

### Нефротический синдром

Обсуждая патофизиологию отеков при НС, очевидно следует отметить возможность его развития при различных заболеваниях и патологических состояниях, характеризующихся широким спектром структурных поражений почек. Это, в свою очередь, объясняет наличие довольно существенных различий в ряде параметров, включающих выраженность протеинурии, гипопротейнемии/гипоальбуминемии, отеков, значений АД, уровнях ЭОЖ, циркулирующей плазмы и ЭАОК.

В течение многих лет доминировала точка зрения на формирование нефротических отеков, включающая следующие звенья: большая протеинурия → гипопротейнемия (прежде всего, гипоальбуминемия) → снижение коллоидно-осмотического давления плазмы → нарушение равновесия Старлинга → активация РААС, симпатической нервной системы и системы аргинин-вазопрессина, увеличение освобождения предсердного натриуретического пептида → увеличение почечной реабсорбции натрия и воды в канальцевом аппарате → отеки. Эта гипотеза получила название "недостаточного наполнения" сосудистого русла ("underfill theory") [4, 6, 14, 15, 26, 30, 43, 52, 57].

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в последние три-четыре десятилетия, ставят под сомнение целостность "underfill theory" [3, 8, 20, 27, 40, 41, 59, 61-63]. Так:

- у больных и крыс с анальбуминемией не наблюдается ни развития отеков, ни задержки натрия, несмотря на низкие значения онкотического давления плазмы, что ставит под сомнение его ведущую роль в задержке натрия и воды;
- у больных со стероид-чувствительной гломерулопатией с минимальными изменениями натрийурез наступает одновременно с разрешением протеинурии, несмотря на сохраняющиеся низкие значения онкотического давления плазмы;
- при НС наблюдаются как гипо-, так и гиперволемиа;
- при НС отсутствует корреляционная связь между объемом циркулирующей плазмы и значениями онкотического давления;
- блокада минералокортикоидных рецепторов (применение спиронолактона) или ангиотензин-конвертирующего энзима (применение каптоприла) не сопровождается увеличением натрийуреза;

Альтернативная гипотеза "переполнения" сосудистого русла ("overflow theory"), предполагает, что задержка натрия у многих больных с НС обусловлена первичной активацией внутрипочечных механизмов задержки натрия, что, в свою очередь, ведет к гиперволемии [27, 41, 52].

Первые исследования, поддерживающие "overflow theory", были проведены М. Chandra [22] и I Ichikawa [34]. Результаты их исследований, базирующиеся на экспериментальной модели крыс с односторонним пуромидин аминопуринозид (PAN)-индуцированным НС, стали существенным достижением в понимании патофизиологии отеков при НС [4, 15, 39, 57, 60]. Используя технику селективной перфузии PAN в левую почечную артерию, М. Chandra и I. Ichikawa отметили в "перфузированной" почке развитие большой протеинурии. Задержка натрия в этой почке была без снижения концентрации белков в системном русле (высокая потеря альбумина только одной почкой, сохранена вторая почка), что свидетельствует о ведущей роли интратенальных механизмов в нарушении экскреции натрия. Микропункционные методики показали существенное снижение (в три раза) выведения натрия в нефротической почке по сравнению с нормальной, особенно в области кортикальных собирательных трубочек, что позволило рассматривать именно эту зону канальцев в качестве основного источника стимулированной реабсорбции натрия.

По мнению В. Rodriguez-Iturbe и соавт. [51] интерстициальное воспаление в почках также является причиной задержки натрия, играя ключевую роль в патогенезе нефритических отеков. Воспалительные клетки интерстиция выделяют вазоактивные субстанции, которые снижают фильтрационный заряд натрия и повышают его реабсорбцию.

Увеличение реабсорбции натрия в кортикальных собирательных трубках связывают с активацией базолатеральной Na/K АТФазы и эпителиальных натриевых каналов (ENaC). Важным фактором в регуляции активности ENaC считаются сывороточные протеазы (прежде всего, плазмин). В связи с повышением проницаемости клубочкового фильтра в первичную мочу поступает плазминоген, превращающийся урокиназой в плазмин, который активирует ENaC, в результате чего происходит ретенция натрия и формирование отеков [22, 31, 34, 43, 46, 48, 56].

Неоднозначны точки зрения на фактор, стимулирующий активность Na/K АТФазы и ENaC в кортикальных собирательных трубках. По мнению одних, таким фактором является большая протеинурия (в частности, альбуминурия) [14, 59]. В других исследованиях не выявлено связи протеинурии с почечной ретенцией натрия. Так, G. Deschenes и A. Doucet [25] в трех моделях нефропатий, индуцированных PAN, адриамицином или хлоридом ртути показали, что причиной ретенции натрия явилась активация Na/K АТФазы. При этом протеинурия развивалась на 2-7 дни после задержки натрия и сохранялась длительно на высоких уровнях после нормализации его экскреции. По их мнению, стимуляция Na/K АТФазы ведет к ретенции натрия, но этот феномен был независим от протеинурии. Van Liew J.V. и соавт. [65] показали наличие диссоциации между протеинурией и ретенцией натрия в ряде моделей

нефропатий. На основании анализа этих исследований L.I. Juncos [36] считает, что протеинурия является важным фактором почечного поражения, но не задержки натрия.

По мнению ряда авторов, увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах также может играть определенную роль в нарушении его экскреции. Они считают, что альбумин, поступающий в первичную мочу, повышает активность Na-H транспортера (NHE3), ответственного за реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах [13,14, 38]. В других исследованиях не подтверждено увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах [36].

Определенную роль в формировании отеков при НС играет нарушение чувствительности к предсердному натриуретическому пептиду и увеличение уровня аргинин-вазопрессина [4, 36].

### Нефритический синдром

Для нефритического синдрома характерно наличие трех кардинальных клинических проявлений, включающих мочевого синдром, артериальную гипертензию и отеки.

Развитие нефритического синдрома характерно для классического варианта острого постстрептококкового *гломерулонефрита* (ГН). Нефритический синдром нередко наблюдается на различных этапах первичных и вторичных ГН, включающих мезангиокапиллярный ГН, мезангиопролиферативный ГН, быстро прогрессирующий ГН, III-IV морфологические классы волчаночного ГН. Клинические проявления нефритического синдрома могут наблюдаться и у пациентов с сахарным диабетом [9].

В отличие от нефротического синдрома, изучению патофизиологии отеков при нефритическом синдроме уделялось и уделяется неоправданно мало внимания, имеются лишь единичные зарубежные и отечественные работы, освещающие данную проблему [15, 36, 42]. По мнению N. Kurtzman [42], это связано как с малой заинтересованностью изучения острого ГН, так и с отсутствием его адекватной модели. В генезе нефритических отеков обсуждается роль снижения фильтрации в отдельных нефронах и активации первичной задержки натрия, но до настоящего времени еще мало изучены более тонкие моменты реализации этих механизмов.

Есть основания предполагать, что при нефритическом синдроме увеличение реабсорбции натрия может быть связано с увеличением активности ENaC (обеспечивает усиленный пассивный вход натрия в клетку) с активацией базолатеральной Na/K АТФазы (обеспечивает активный транспорт натрия в интерстиций) [36]. РААС является одним из предполагаемых потенциальных факторов, ведущих к увеличению реабсорбции натрия [36, 50, 51].

Среди возможных механизмов активации Na/K АТФазы и ENaC при нефротическом и нефри-

тическом синдромах обсуждается роль различных поврежденных почечных клеток или клеток воспалительного инфильтрата (гломерулярного или тубулоинтерстициального), продуцирующих субстанции, влияющие на транспорт натрия в канальцах. Оксид азота также может непосредственно изменять транспорт натрия в некоторых сегментах нефрона [36].

### Застойная сердечная недостаточность

Снижение СВ, наблюдаемое при ЗСН, ведет к активации барорецепторов, локализованных в левом желудочке, дуге аорты, каротидном синусе и в почечных афферентных артериолах, результатом чего является активация РААС и симпатической нервной системы. Это, в свою очередь, ведет к задержке натрия, увеличению циркулирующего объема плазмы и объема интерстициальной жидкости. В то же время, снижается ЭАОК, что ведет к нарушению перфузии внутренних органов (в том числе, почек) и тканей, активации компенсаторных нейрогуморальных адаптационных процессов [49, 54, 58].

Отсутствуют доказательства, свидетельствующие о первоначальной почечной патологии при ЗСН, ведущей к ретенции натрия и воды. Повышение почечной симпатической активности обуславливает увеличение продукции ренина, результатом чего является перманентная активация РААС. Посредством сложных механизмов ангиотензин II ведет к повышению почечной ретенции натрия и воды, и активации альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует центры головного мозга с освобождением аргинин-вазопрессина, усугубляя нарушенный гомеостаз соли и воды [21, 55].

Противодействие нейрогуморальным системам, активированным при ЗСН, оказывают предсердный натриуретический пептид и мозговой натриуретический пептид, способствующие увеличению экскреции натрия и воды, а также ингибиции освобождения ренина. Однако чувствительность к этим пептидам снижена [11, 33].

### Декомпенсированный цирроз печени

На протяжении длительного времени активно обсуждаются механизмы формирования отечного синдрома (асцит, гидроторакс, периферические отеки) при декомпенсированном ЦП. Предложенная в последние годы теория "системной артериальной вазодилатации" достаточно аргументировано объясняет особенности гемодинамических и нейрогуморальных процессов, обусловивших формирование отеков при ЦП [2]. Согласно данной теории при декомпенсированном ЦП системная артериальная вазодилатация ведет к снижению ЭАОК с активацией нейрогуморальных систем (РААС, симпатической нервной системы). Предполагается, что развитию системной артериальной вазодилатации

предшествует спланхническая вазодилатация с участием ряда медиаторов, включающих субстанцию P, вазоактивный интестинальный пептид, эндотоксин, глюкагон, а также оксид азота, которому отводится ведущая роль [2, 45, 54].

Как показано на *рисунке 3*, портальная гипертензия индуцирует комплекс патофизиологических процессов, результатом которых является вазодилатация спланхнических артерий, ведущая к снижению ЭАОК [19, 54]. Нейрогуморальные и почечные механизмы, регулирующие метаболизм натрия и воды, ведут к увеличению венозного объема крови и ЭАОК, который не достигает нормального уровня. В результате повышения венозного давления повышается капиллярное гидростатическое давление, ведущее к трансудации жидкости в интерстициальное пространство [54].

### Лечебная тактика

В лечебной тактике системных отеков важное место отводится диуретической терапии. Характер диуретической терапии должен определяться

особенностями механизмов, ведущих к развитию отеков. Кроме того, следует оценивать такие параметры фармакокинетики как биодоступность, пути метаболизма и время полувыведения диуретиков, занимающих важное место в выборе их класса, дозировок и путей введения [17, 28, 37, 49].

При проведении диуретической терапии возможно одновременное блокирование реабсорбции натрия в различных сегментах нефрона посредством комбинации диуретиков различных классов (например, петлевые с тиазидовыми диуретиками, и/или с ингибиторами карбоангидразы, и/или с антагонистами альдостерона) [37, 49]. Ингибция РААС и симпатической нервной системы происходит за счет применения ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов или антагонистов рецепторов ангиотензина II, и "не-натриуретических" дозировок антагонистов альдостерона, так как активация этих систем повышает активность ренина плазмы и секрецию альдостерона [66]. В некоторых случаях показано использование низких ("почечных") дозировок допамина (2-3 мг/кг массы тела). В указанной дозе он действует на периферические допаминовые

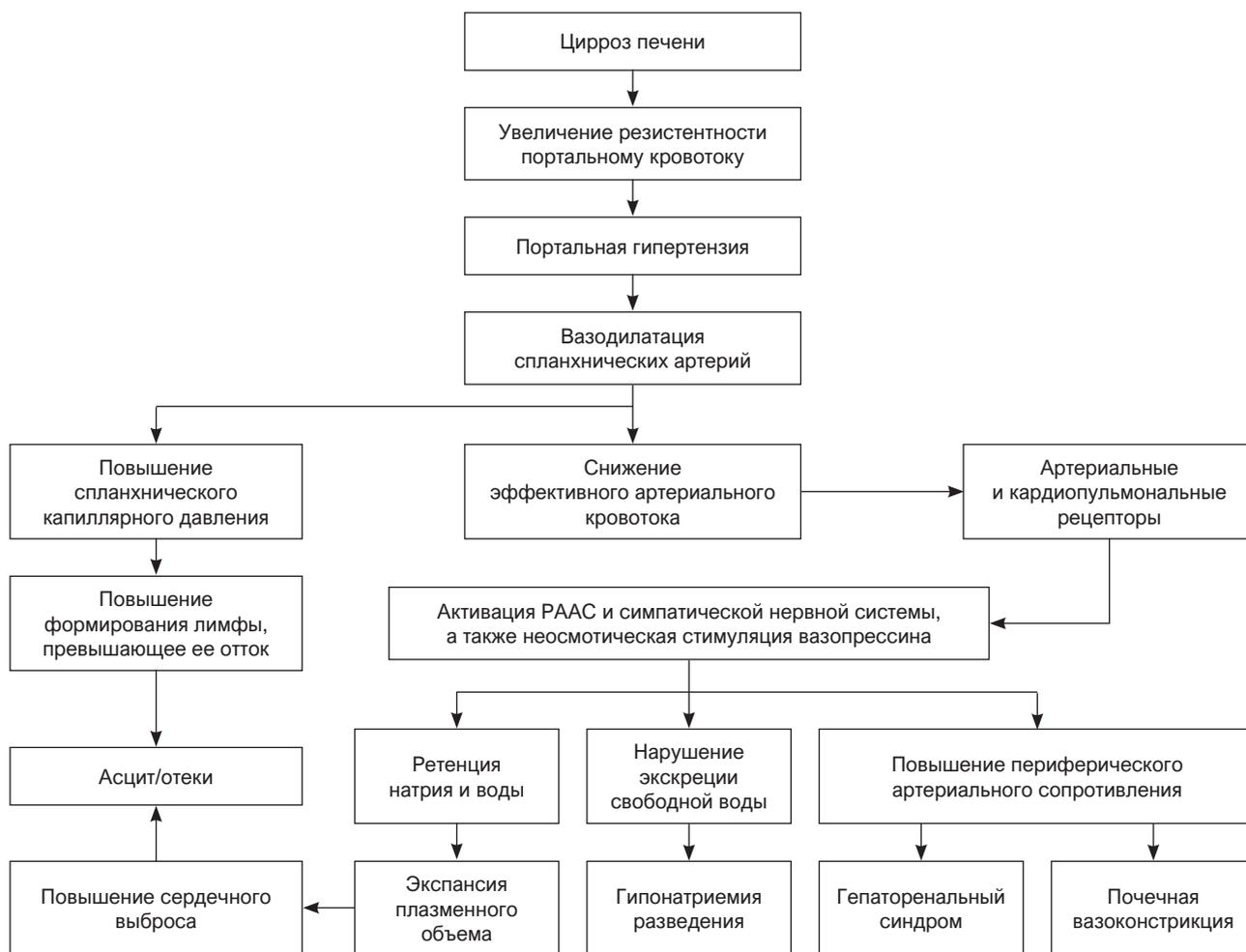


Рис. 3. Патогенез отечного синдрома при декомпенсированном ЦП  
Fig. 3. Pathogenesis of edema syndrome in decompensated liver cirrhosis

рецепторы, что приводит к вазодилатации почечных, коронарных, спланхических и церебральных артерий [17]. Перспективным направлением является использование нового класса мочегонных препаратов – акваретиков. Эти препараты блокируют рецепторы к вазопрессину (V1 и V2), что приводит к выделению значительного количества жидкости, но не сопровождается электролитными расстройствами [1].

Первоначальным и важным подходом в достижении оптимального диуретического эффекта является строгое ограничение поваренной соли (до ~5,0 г/сутки и менее при развитии диуретической резистентности) [1]. Диуретическая терапия не должна прерываться одномоментно (остро), так как адаптационные механизмы, лимитирующие экскрецию натрия, продолжают действовать после прекращения приема диуретиков [29]. При развитии диуретической резистентности возможна замена короткодействующего диуретика на диуретик того же класса с пролонгированным действием; повышение кратности приема диуретика в течение суток; смена режима применения петлевого диуретика с пероральной формы на внутривенную с целью устранения проблем с биодоступностью [7, 32, 37].

### Заключение

Различают несколько типов нарушения распределения объемов крови, включающих "потерянную" жидкость, снижение онкотического давления и повышение сосудистой проницаемости (НС), нарушение циркуляции (ЗСН и декомпенсированный ЦП). При системных отеках, наблюдаемых при НС, нефритическом синдроме, ЗСН и декомпенсированном ЦП, нарушаются механизмы, регулирующие натриевый гомеостаз. Как в норме, так и при системных отеках ЭАОК считается ведущей детерминантой почечной регуляции водно-солевого баланса. Снижение ЭАОК, наблюдаемое при ЗСН и декомпенсированном ЦП, ведет к нарушению перфузии почек и активации компенсаторных нейрогуморальных компенсаторных механизмов, что объясняет ретенцию натрия и формирование отеков. Среди возможных механизмов ретенции натрия при нефротическом и нефритическом синдромах обсуждается роль различных поврежденных почечных клеток или клеток воспалительного инфильтрата (гломерулярного или тубулоинтерстициального), продуцирующих субстанции, влияющие на транспорт натрия в канальцах.

Понимание патофизиологии системных отеков играет важную роль в выборе оптимальной лечебной тактики, направленной на их профилактику и устранение.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. *Арутюнов Г.П.* Диуретики в повседневной практике. Сердце. 2008. 7 (5): 360-366.  
*Arutyunov G.P.* Diuretics in everyday practice. Serdce. 2008. 7 (5): 360-366.
2. *Багров Я.Ю., Манусова Н.Б.* Генерализованные отеки. Патогенез и лечение (Лекция). Нефрология и диализ. 2011. Т13. №4: 388-395.  
*Ya.Yu. Bagrov, N.B. Manusova.* Generalised edema. Pathogenesis and treatment. (Lecture). Nephrology and dialysis. 2011. 13. 4: 388-395.
3. *Дядык А.И. и соавт.* Объемы крови у больных хроническим гломерулонефритом. Тер. Архив. 1992. 64 (12): 94-96.  
*Dyadyk A.I. et al.* Blood volumes in patients with chronic glomerulonephritis. Ter. Archive. 1992. 64 (12): 94-96. Transl. from Russian.
4. *Козловская А., Бобкова И., Фомин В.* Почечные отеки: механизмы развития, принципы лечения. Врач. 2010. 6: 14-17.  
*Kozlovskaya A., Bobkova I., Fomin V.* Renal edema: mechanisms of development, principles of treatment. Doctor. 2010. 6: 14-17. Transl. from Russian.
5. *Максименко А.В., Тарусhev А.Д.* Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. Атеросклероз и дислипидемия. 2011. 2: 4-17.  
*Maksimenko A.V., Tarushev A.D.* Functions and condition of endothelial glycocalyx in norm and pathology. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2011. 2: 4-17. Transl. from Russian.
6. *Мухин Н., Фомин В.* Отечный синдром: современное понимание проблемы. Врач. 2008. 6: 7-12.  
*Mukhin N., Fomin V.* Edema syndrome: modern understanding of the problem. Doctor. 2008. 6: 7-12. Transl. from Russian.
7. *Мухин Н.А., Фомин В.В., Пулин А.А.* Проблема резистентности к диуретикам: причины и возможные пути решения. Справочник поликлинического врача. 2011; 2:29-32  
*Mukhin N.A., Fomin V.V., Pulin A.A.* The problem of diuretic resistance: causes and possible solutions. Reference book of the polyclinic doctor. 2011; 2: 29-32. Transl. from Russian.
8. Руководство по нефрологии. Под ред. А.И. Дядыка. Е.А. Дядык. К.: Четверта хвиля, 2011. 600 с.  
*Rukovodstvo po nefrologii. Pod red. E.A. Dyadyka. E.A. Dyadyk. K.: Chetverta hvilya, 2011. 600 s.*
9. *Томилина Н.А., Жилинская Т.Р., Столяревич Е.С. и др.* Морфологическая структура поражения почек при сахарном диабете 2-го типа. Нефрология и диализ. 2013. 15 (4): 318-319  
*Tomilina N.A., Zbilinskaya T.R., Stolyarevich E.S., et al.* Morphological structure of kidney disease in diabetes mellitus type 2. Nephrology and dialysis. 2013. 15 (4): 318-319. Transl. from Russian.
10. *Alphonsus C., Rodseth R.* The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. Anaesthesia. 2014. 69(7):777-84.
11. *Bekbeirnia M.R., Schrier R.W.* Pathophysiology of water and soium retention: edematous states with normal kidney function. Curr. Opin. Pharmacol. 2006. 6: 202.
12. *Berl T.* Vasopressin antagonists. N. Engl. J. Med. 2015. 372 (23): 2207-2216.

13. Besse-Eschmann V., Klisic J., Nief V., et al. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002. 13: 2199-2206.
14. Birn H. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidn. Int.* 2006. 69: 440-49.
15. Bobkova I., Chebotareva N., Kozlovskaya L., Shilov E. Edema in renal diseases – current view on pathogenesis. *Nephrology @ Point of Care.* 2016. 2(1): 47-55.
16. Bock J.S., Gottlieb S.S. Cardiorenal syndrome: New perspectives. *Circulation.* 2010. 121: 2592-2600.
17. Brater D.C. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Sem. Nephrol.* 2011. 31(6): 483-494.
18. Braunwald E. Responsiveness to loop diuretics in heart failure. *Eur. Heart J.* 2014. 35: 1235-1237.
19. Brenner and Rector's the Kidney edited by Karl Skorecki et al. Elsevier; 10 edition, 2016. 2748 pages.
20. Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron.* 1984. 37: 43-48.
21. Catena C., Colussi G., Brosolo G. et al. Aldosterone and aldosterone antagonists in cardiac disease: what is known, what is new. *Amer. J. Cardiovasc. Dis.* 2012. 2 (1): 50-57.
22. Chandra M, Hoyer JR, Leny JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res.* 1981. 15: 340-4.
23. Danziger J., Hoenig M.P. The Role of the Kidney in Disorders of Volume: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016. 68 (5): 808-816.
24. Davison D, Basu R.K., Goldstein S.L., Chawla L.S. Fluid management in adults and children: core curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2014. 63(4): 700-712.
25. Deschenes G., Doucet A. Collecting duct (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol.* 2000. 11: 604-15.
26. Deschenes G., Feraille E., Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18: 454-56.
27. Doucet A., Favre G. et al. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol.* 2007. 22(12): 1983-1990.
28. Duffy M., Sbasank J., Harrel N. et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies *Cell.* 2015. 4: 622-630.
29. Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S. *Diuretics.* Hypertension and the Kidney. 2012. 50: 1879-1916.
30. Hamm L. Edema in the nephrotic syndrome: new aspect of old enigma. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14: 3288-89.
31. Hamm L. et al. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010. 19 (1): 98-105.
32. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: Comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009. 53: 468-473.
33. Hasenfuss G., Teerlink J. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur. Heart J.* 2011. 32: 1838-45.
34. Ichikawa I, Renke HG, Hoyer JR, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1983. 71: 91-103.
35. Iwatsuki S, Popovtzer M.M., Corman J.L., et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med.* 1973. 289: 1155-1159.
36. Juncos L. Intrarenal mechanisms of salt and water retention in the nephritic syndrome. *Kidney International.* 2002. 61: 1182-1195.
37. Kalra O.P. Amitesh Aggarwal. Rational use of diuretics and pathophysiology of edema. *Medicine Update.* 2012. 22: 601-610.
38. Klisic J. et al. Albumin regulates the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 in OKP cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14: 3008-16.
39. Koomans H. Pathophysiology of oedema in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18 (6): 30-32.
40. Koomans H.A., Geers A.B., Meiracker A.H., et al. Effects of plasma volume expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1984. 4: 227-34.
41. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, et al. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron* 1985. 40: 391-5.
42. Kurtzman N.A. Nephritic edema. *Sem. in Nephrology.* 2001. 21 (3): 257-261.
43. Melissa A. et al. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29: 1159-1167.
44. Min B., White C.M. A review of critical differences among loop, thiazide, and thiazide-like diuretics. *Hosp. Pharmacol.* 2009. 44 (2): 129-149.
45. Palmer B.F., Alpern R.J., Seldin D.W. Physiology and pathophysiology of sodium retention and wastage. Seldin and Giebisch's *The Kidney Physiology and Pathophysiology*; ed. by R.J. Alpern. USA: Elsevier Inc. 2008. 36: 1000 – 1049.
46. Passero C.J. et al. Plasmin activates epithelial Na<sup>+</sup> channels by cleaving the gamma subunit. *J. Biol Chem.* 2008. 283(52): 36586-91. doi: 10.1074/jbc.M805676200.
47. Peters J.P. The role of sodium in the production of edema. *N.Engl.J.Med.* 1948. 239: 353-362.
48. Plant L. Management of the Nephrotic Patient: treatment of ECF Volume Expansion Due to Nephrotic syndrome in adults. *Practical Nephrology* ed. by Harber M. London. 2014: 165-169.
49. Qavi A.H., Kamal R., Schrier R.W. Clinical use of diuretics in heart failure, cirrhosis and nephrotic syndrome. *Int. J. of Nephrology.* 2015. 11: 164-167.
50. Rodriguez-Iturbe B., Baggio B., Colina-Chouria J., et al. Studies on the renin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int.* 1981. 19: 445-453.
51. Rodriguez-Iturbe B., Colic D., Parra G, et al. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int.* 1990. 38: 512-517.
52. Rondon-Berrios H. New insights into the pathophysiology of oedema in nephrotic syndrome. *Nefrologia.* 2011. 31(2): 148-154.
53. Schrier R.W. Decreased effective blood volume in edematous disorders; what does this mean? *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2007. 18: 2028-2031.

54. Schrier R.W. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Seminars in Nephrology*. 2011. 31(6): 503-512. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.005.
55. Schrier R.W., Ellison D.H. The edematous patient: cardiac failure, cirrhosis, and nephrotic syndrome. *Manual of Nephrology*; ed. by R.W. Schrier – Philadelphia/USA: Lippincott Williams and Wilkins. 2009. 1: 2-27.
56. Schrier R.W., Fassett R.G. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1998. 53(5): 1111-1117.
57. Siddall Eric C., Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney International*. 2012. 82: 635-642. doi:10.1038/ki.2012.180.
58. Singer D.R., Markandu N.D., Buckley M.G., et al. Blood pressure and endocrine responses to changes in dietary sodium intake in cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994. 89: 1153-1159.
59. Steyl C, Van Zyl-Smit R. Mechanisms of oedema formation: the minor role of hypoalbuminaemia. *S Afr Med J*. 2009. 99: 57-9.
60. Svenningsen P. et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2009. 20: 299-310.
61. Turner N. Pathophysiology of oedema in nephrotic syndrome *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4 ed.) edited by Neil N. Turner et al. Section 3. Chapter 53. 496-498.
62. Usberti M, Gazzotti R.M. et al. Considerations on the Sodium Retention in Nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1995. 15: 38-47.
63. Usberti M, Gazzotti R.M. Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1998. 18: 251-5.
64. Ushiyama A., Kataoka H. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology. *Journal of Intensive Care*. 2016. 4: 59-70.
65. Van Liew J.B., Noble B., Brentjens J.R. Absence of sodium and water retention in rats with severe proteinuria. *Nephron*. 1985. 40: 476-481.
66. Vazir A., Comie M.R. The use of diuretics in acute heart failure: Evidence based therapy? *World J. Cardiovasc. Dis*. 2013. 3: 25-34.

Дата получения статьи: 08.12.2016

Дата принятия к печати: 24.10.2017

Submitted 08.12.2016

Accepted 24.10.2017