

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]:616.61-008.6

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-254-268

КАНАЛЬЦЕВЫЙ ТРАНСПОРТ В ПОЧКАХ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА**TUBULAR TRANSPORT IN KIDNEYS OF THE PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS TYPE II****В.В. Коломиец, Н.Ю. Кривонос
V.V. Kolomiyets, N.Y. Kryvonos**Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Донецкая Народная Республика, 283003, Донецк, проспект Ильича, 16Donetsk National Medical University of M. Gorky,
16 Illich Ave, Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic

E-mail: vvkolomiyets@i.ua, voloskova81@mail.ru

Аннотация

Изучены сегментарная канальцевая реабсорбция натрия и натриуретическая и водовыделительная функция почек у 32 больных эссенциальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа (основная группа), у 30 больных эссенциальной гипертензией и 30 больных сахарным диабетом II типа (I и II группы сравнения) с микроальбуминурией и у 30 здоровых лиц на фоне пероральной солевой нагрузки со 172.4 ммоль натрия и поддерживаемого водного диуреза с приемом 20 мл дистиллированной воды на кг массы тела. У здоровых лиц и больных групп сравнения почки выделяли более 65% нагрузки, у больных основной группы – $52.2 \pm 2.3\%$ ($p < 0.05$), у больных эссенциальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом экскреторная функция почек нарушена в большей степени, чем у больных эссенциальной гипертензией и у больных сахарным диабетом. Неспособность почек эффективно выводить натриевую нагрузку у больных основной группы обусловлена недостаточным подавлением проксимальной и дистальной реабсорбции натрия. Проксимальная реабсорбция натрия у больных основной группы уменьшилась на $1.0 \pm 0.4\%$ ($p > 0.05$), в других группах – на 2.7–4.3%, дистальная реабсорбция натрия – на $7.6 \pm 0.5\%$ ($p < 0.05$) и 5.7–6.1%, соответственно. Индекс тубуло-гломерулярного баланса у больных основной группы (9 ммоль/мм рт.ст.) меньше ($p < 0.05$), чем у больных других групп. У больных с сочетанной патологией натрий- и водовыделительная функция почек снижена, имеется тубуло-гломерулярный дисбаланс вследствие недостаточного подавления проксимальной и дистальной реабсорбции натрия.

Abstract

It has been studied the segmental tubular sodium reabsorption in 32 patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II (main group), in 30 patients with essential hypertension, in 30 patients with diabetes mellitus type II (I and II comparative groups) with microalbuminuria and in 30 healthy persons on the background of oral salt loading with 172.4 mmol of sodium and of supported water diuresis with taking of 20 ml of distilled water on kg of body weight. After salt loading in patients of main group with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II sodium excretion increased more than by 2 times ($p < 0.05$) in the first 3 hours, then in consequent 3 hours significantly fell and was lower than in healthy persons and in patients of both comparative groups. In patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II a functional reserve of sodium tubular transport significantly decreased and fast depleted during excretion of salt loading.

In healthy persons and in patients of both comparative groups kidneys excreted more than 65% of loading sodium, in patients of main group – only $52.2 \pm 2.3\%$ ($p < 0.05$). In patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II excreted renal function was disturbed in greater degree than in patients with essential hypertension and than in patients with diabetes mellitus type II. Renal inability to excrete of sodium loading effectively was caused by insufficient suppression of proximal and distal sodi-

um reabsorbtion. Results of determining of urine osmolarities after salt loading demonstrated an ability of kidneys in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II to concentrate of urine in greater degree than in patients with essential hypertension or in patients with diabetes mellitus type II but this ability was short-term too. The excretion of surplus sodium in patients with essential hypertension in greater degree was determined by hydrostatic factor, in patients with diabetes mellitus type II it was determined in greater degree by volumetric factor, in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II it was mainly determined by volumetric factor. Thus, excretion of surplus sodium in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II was mainly determined by mechanisms which were caused by diabetes mellitus type II and in less degree by essential hypertension. Tubular-glomerular balans index in healthy persons was 160 mmol/mm Hg, in patients with diabetes mellitus type II – 233 mmol/mm Hg, in patients with essential hypertension (30 mmol/mm Hg) and especially in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II (9 mmol/mm Hg) it was significantly disturbed. Proximal sodium reabsorbtion in patients of main group decreased by $1.0 \pm 0.4\%$ ($p > 0.05$) in other groups – by 2.7-4.3%. Distal sodium reabsorbtion in patients of main group decreased – by $7.6 \pm 0.5\%$ ($p < 0.05$) and by 5.7-6.1% in other groups. There were decreased sodium-excreting and water-excreting renal function in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type II due to tubular-glomerular dysbalance because of inadequate supressing of proximal and distal sodium reabsorbtion.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, сахарный диабет II типа, натрий- и водовыделительная функция почек, тубуло-гломерулярный дисбаланс, тубулярный транспорт натрия, проксимальная и дистальная реабсорбция натрия.

Keywords: essential hypertension, diabetes mellitus type II, sodium-excreting and water-excreting renal function, tubular-glomerular dysbalans, tubular sodium transport, proximal and distal sodium reabsorbtion.

Введение

В США каждый год диагностируется 354 новых случая хронической почечной недостаточности на 1 млн человек населения [Plantinga et al., 2010]. 20% этих случаев обусловлены эссенциальной гипертензией (ЭГ). Повышение уровня артериального давления (АД) более 130/85 мм рт. ст. уже сопровождается увеличением относительного риска развития патологии почек в 2–3 раза, а неконтролируемая ЭГ ($>180/100$ мм рт. ст.) повышает риск развития почечной недостаточности в 10–25 раз [Чукаева и др., 2014]. 25–45% случаев почечной недостаточности вызываются сахарным диабетом (СД) II типа [Poggio et al., 2009; Боева и др., 2014]. Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у 30–40% страдающих СД [Визир, Березин. 2010; Недогода, 2011].

Сочетание ЭГ с СД значительно повышает риск повреждения почек. Контроль гипергликемии, артериальной гипертензии, безусловно, снижает риск нефропатии [Холодова, Короленко, 2008]. Изучение механизмов прогрессирования нефропатии может позволить разработать методы ее профилактики и коррекции. Основой нефропатии является повреждение клубочкового аппарата почек, приводящее к микроальбуминурии, протеинурии, а затем и к нефросклерозу. Поэтому нарушения функции клубочкового аппарата почек изучаются наиболее интенсивно. В соответствии с классической концепцией, гломерулярные разрушения при ЭГ являются прямым следствием ишемии, обусловленной сужением афферентных артериол. Кроме того, интактные нефроны могут подвергаться воздействию системной артериальной гипертензии и вследствие этого проявлять склонность к гломерулярному застою, гипертензии и гиперfiltrации, а также повреждаться в результате перегрузки, что характерно для СД II типа. Соотношение ишемического и гипертонического механизмов гломерулярного повреждения почек остается все ещё невыясненным, как и вклад ЭГ и СД II типа в этот процесс при сочетанном течении заболеваний. Не только тотальная, но и локальная ишемия почек ослабляет фильтрационную функцию,

что связано со снижением давления в гломерулах, и в случае восстановления нормального кровообращения почек фильтрационная функция восстанавливается. Приблизительно 10% минутного объема крови, поступающей в клубочки, используется на обеспечение жизнедеятельности клеток, а 90% – на обеспечение фильтрационной функции. Поэтому даже при выраженной ишемии клубочки длительно остаются относительно интактными, в то время как канальцевый интерстиций подвергается выраженной атрофии и фиброзу (феномен «атубулярных нефронов»). Локальная ишемия почечной ткани может вызываться также ЭГ и СД II типа. В результате компенсаторной вазодилатации прегломерулярных сосудов и сужения эфферентных артериол в ишемизированных нефронах отмечаются гиперперфузия и клубочковая гипертензия, т.е. при локальной ишемии изменения в почках носят мозаичный характер: ишемизированные участки почечной ткани чередуются с тканью в состоянии гиперперфузии, при этом оба нарушения ведут к развитию нефросклероза. В результате повышения гидростатического давления в клубочках повышается проницаемость фильтрационной мембраны и появляется микроальбуминурия (МАУ), выявляемая у каждого четвертого больного ЭГ и СД. В капсулу Боумена фильтруется чрезмерное количество альбумина, что приводит к его интенсивной реабсорбции проксимальным канальцем нефрона. Вследствие этого формируется феномен протеинурического ремоделирования тубулярного интерстиция – в лизосомах и эндоплазматическом ретикулуме канальцевого эпителия происходит скопление патологических количеств альбумина. Ремоделирование тубулярного интерстиция осуществляется и вследствие интенсивной реабсорбции глюкозы проксимальным канальцем при СД II типа. Это служит сигналом для экспрессии NF-κB-зависимых и NF-κB-независимых генов провоспалительных и вазоактивных субстанций, которые высвобождаются в интерстициальное пространство почки. Там они вызывают воспалительную реакцию, активацию фибробластов и способствуют трансформации канальцевых эпителиоцитов в фибробласты. Гипоксия почечной ткани также обуславливает дистрофические изменения в канальцах [Баринов, Сулаева, 2008]. Уже в начальных стадиях ЭГ и СД II типа отмечаются морфологические изменения в отдельных клубочках (огрубение мезангиума) и в проксимальных канальцах (отек эпителия, дистрофия их эпителия и даже атрофия). Повреждения канальцевого аппарата почек могут предшествовать повреждению клубочков и, более того, приводить к нему путем канальцево-клубочковой обратной связи. Именно функционирование канальцев, в первую очередь, отвечает за почечно-объемный механизм прогрессирования ЭГ, приводя не только к увеличению объема циркулирующей плазмы, но и к повышению общего периферического сопротивления [Бобрышев и др., 2010].

В соответствии с современными представлениями, натрий путем задержки эквивалентного количества воды способен стойко повышать АД [Shaldon, Vienken, 2009]. Почечная экскреция натрия (по А.С. Guyton) считается функцией первого порядка от среднего АД [Patel, Saudi, 2009]. В этих условиях единственной системой, эффективно противодействующей гемодинамическим, гуморальным и метаболическим последствиям избыточного натрия в организме, является почечно-объемный механизм [Artiñano, Castro, 2009]. Показано, что артериальная гипертензия на фоне СД и/или ожирения обусловлена повышением канальцевой реабсорбции натрия [Zanchi, 2008]. Канальцевый транспорт натрия является одной из составляющих почечно-объемного механизма, регулирующего АД и параметры центральной гемодинамики. Хотя пусковым фактором почечно-объемного механизма является повышение перфузионного давления в почечных артериях, дальнейшая функция этого механизма реализуется по следующему сценарию: увеличение клубочковой фильтрации и угнетение канальцевой реабсорбции натрия и воды → усиление их экскреции с мочой → уменьшение объема циркулирующей плазмы → ограничение притока крови к сердцу → уменьшение сердечного выброса и минутного объема → сни-

жение АД. При ЭГ возможно нарушение ауторегуляции почечного кровотока. В норме ре-нальная перфузия стабилизируется двумя механизмами. Один из них основан на феномене Бейлиса: гладкие мышцы сосудов в ответ на растяжение сосудистой стенки повышают свой тонус и наоборот. В почках выраженность этой реакции достаточна для обеспечения стабильности почечного кровотока. Второй механизм – тубуло-гломерулярная обратная связь – заключается в падении почечного перфузионного давления, приводящего к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшению скорости потока жидкости и растворенного в ней хлорида натрия в канальцах, в частности, в области macula densa. В результате его клетки в единицу времени реабсорбируют меньшее количество хлора, а недогруженность хлор-сайтов Na,Cl-котранспортера блокирует освобождение аденозина, что вызывает констрикцию афферентной артериолы и затем снижение перфузионного давления в гломеруле. При повышенной реабсорбции в проксимальном канальце уменьшение клубочковой фильтрации и снижение фильтрационного заряда натрия должны приводить к увеличению плотности свободных от хлора сайтов Na,Cl-котранспортера люминальной мембраны эпителия macula densa, а следовательно, к расширению афферентной артериолы, чего, однако, не происходит, т.е. обе линии защиты почек от ишемии у больных ЭГ неэффективны. В моделях крыс с ожирением и гипергликемией (линии Obese Zucker) тубуло-гломерулярный дисбаланс возникает вследствие усиления канальцевой реабсорбции натрия [Titze, Machnik, 2010].

Таким образом, почечные канальцы подвергаются патологическим изменениям как на ранних стадиях, предшествующих повреждению клубочков, так и на поздних, вследствие перегрузки протеинами, проходящими через нарушенный клубочковый фильтр. Нарушения канальцевых функций способствуют повреждению клубочков путем тубуло-гломерулярного дисбаланса. Тем не менее, повреждение тубулярного аппарата почек относится к наименее изученным механизмам прогрессирования нефропатии.

Цель исследования: оценить функциональное состояние тубулярного аппарата почек у больных ЭГ в сочетании с СД II типа с микроальбуминурией.

Объекты и методы исследования

Обследовано четыре группы людей (основная группа, две группы сравнения и практически здоровые добровольцы). Основную группу составили 32 больных ЭГ II стадии в сочетании с СД II типа в стадии компенсации в возрасте от 44 до 65 лет (в среднем, 56.7 ± 1.0 лет). Давность заболевания СД II типа составляла, в среднем, 6.4 ± 1.2 лет, ЭГ – 7.7 ± 1.1 лет. У 10 пациентов диагностирована ЭГ I степени, у 22 пациентов – ЭГ II степени. Критериями исключения служили уровень креатинина в крови более 0.132 ммоль/л, сердечная недостаточность III-IV ФК, хронические заболевания почек и пищеварительной системы. 30 больных ЭГ II стадии I и II степени с давностью заболевания 7.9 ± 0.8 года в среднем возрасте 52.3 ± 1.7 лет составили 1-ю группу сравнения, 30 больных СД II типа с давностью 4.5 ± 0.6 года в возрасте 53.7 ± 1.5 лет – 2-ю группу сравнения. Обследованы также 30 практически здоровых добровольцев в среднем возрасте 50.1 ± 1.2 года. Все обследованные лица подписывали протокол об информированном согласии на участие в исследовании.

У больных основной группы уровень гликемии натощак составлял 6.0–15.3 ммоль/л (в среднем, 9.6 ± 1.2 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина – 6.3–11.2%, (в среднем, $8.76 \pm 1.25\%$). У больных СД уровень гликемии натощак составлял 6.4–15.1 ммоль/л (в среднем, 9.5 ± 1.2 ммоль/л) ($p > 0.05$), гликозилированного гемоглобина – 6.2–11.0% (в среднем, $8.57 \pm 1.24\%$) ($p > 0.05$). У здоровых лиц и больных ЭГ уровень гликемии натощак составлял 4.1–5.4 ммоль/л (в среднем, 4.7 ± 0.2 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина – 6.3–11.2% (в среднем, $8.76 \pm 1.25\%$). Микроальбуминурию (МАУ) выявляли иммуноферментным методом (набор фирмы “ORGenTec GmbH”, Германия) при величине 30–300 мг/24 час.

За 3–4 дня до обследования и в процессе его проведения рекомендовали вместе со стандартной диетой № 9 по М.И. Певзнеру умеренное ограничение поваренной соли. У всех больных проводилось стандартное клиническое обследование.

Экскреторную функцию почек исследовали в условиях пероральной солевой нагрузки (10 г поваренной соли в 500 мл воды). Собирали мочу за 3 часа до приема нагрузки (исходный период), затем через 3 и 6 часов после приема нагрузки при произвольном мочеиспускании, регистрируя объем мочи с точностью до мл и время ее сбора с точностью до мин. Через сутки проводили исследование на фоне водной нагрузки. Максимальный поддерживаемый водный диурез достигался пероральным приемом дистиллированной воды в объеме 20 мл/кг массы тела и использовался для оценки сегментарной канальцевой реабсорбции натрия. Через 1 час после водной нагрузки на фоне минимальной величины осмолярности мочи собирали порцию мочи за 3 часа. Определяли в ней и в крови в середине этого периода осмолярность и концентрацию натрия, калия и эндогенного креатинина. В условиях уменьшения осмолярности плазмы крови угнетается секреция вазопрессина и дистальный сегмент нефрона (восходящее колено петли Генле и дистальный канал) становится непроницаемым для воды, а реабсорбция натрия происходит независимо от нее.

Измеряли диурез (объем мочи с точностью до 1 мл и время сбора мочи с точностью до 1 мин), в моче и плазме концентрации креатинина и натрия определяли методом пламенной фотометрии на аппарате «Цейсс-3». Осмолярность мочи определяли на микроосмометре «Кнауев». Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по клиренсу креатинина в пробе Реберга. Для расчетов СКФ, экскреции (E_{Na}), реабсорбции (R_{Na}) и клиренса натрия (C_{Na}) использовали общепринятые формулы. Клиренсы рассчитывали по формуле:

$$C_x = U_x / P \times V,$$

где C_x – клиренс соответствующих веществ; U_x – их мочевиная концентрация, или осмолярность; P_x – их плазменная концентрация, или осмолярность; V – минутный объем мочи.

Концентрацию креатинина в плазме крови и моче определяли на спектрофотометре СФ-4А по общепринятому методу Н. Роррег. Фракционную экскрецию натрия (ΦE_{Na}) – долю профильтрованного натрия, избежавшего канальцевой реабсорбции, – определяли по формуле:

$$\Phi E_{Na} = C_{Na} / \text{СКФ} \times 100\%.$$

Фракционную проксимальную реабсорбцию натрия ($\Phi \text{ПР}_{Na}$) – долю профильтрованного натрия, реабсорбированного в проксимальном сегменте нефрона, – по формуле:

$$\Phi \text{ПР}_{Na} = 1 - (C_{Na} + C_K - C_{H_2O}) / \text{СКФ} \times 100\%.$$

Фракционную дистальную реабсорбцию натрия ($\Phi \text{ДР}_{Na}$) – долю натрия, реабсорбированного в дистальных сегментах нефрона, – по формуле:

$$\Phi \text{ДР}_{Na} = C_{H_2O} / (C_{Na} + C_K + C_{H_2O}) \times 100\%.$$

Введение клиренса калия (C_K) в формулы осуществляли для коррекции C_{Na} на натрий-калиевый обмен в дистальном сегменте нефрона. Концентрацию натрия в участке «плотного пятна» (ППУ_{Na}) определяли по формуле:

$$\text{ППУ}_{Na} = U_{Na} + 2 \times U_K,$$

поскольку в дистальных отделах 1 ион натрия реабсорбируется в обмен на 2 иона калия, секретруемые в конечную мочу.

Индекс тубуло-гломерулярного баланса (ИТГБ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИТГБ} = \Delta E_{\text{Na}} / \Delta \text{срАД},$$

где срАД – среднее АД, которое вычисляли по общепринятой формуле:

$$\text{срАД} = \text{ДАД} + \text{ПАД} / 3,$$

где ПАД – пульсовое АД, т.е. разница между систолическим и диастолическим АД.

Показатели функции почек нормализовали на 1.73 м² поверхности тела.

1. ОЦП оценивали по результатам гликемической пробы.

2. Гликемическую пробу проводили утром натощак. В капиллярной крови измеряли концентрацию глюкозы (Pgl⁰, мг/дл) и гематокрит. Затем определяли время кровообращения, для чего вводили в локтевую вену 1 мл 25% раствора магния сульфата. Время кровообращения измеряли секундомером как время от введения магния сульфата до появления горького вкуса. Сразу после этого в течение 5 секунд вводили в локтевую вену 10 мл 40% раствора глюкозы. Через время двойного кровообращения (в среднем, через 31.2±3.7 с) еще раз определяли концентрацию глюкозы в капиллярной крови (Pgl¹).

ОЦП (мл/кг массы тела) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОЦП} = 4000 \times (1 - \text{Hct}) / 100 \times (\text{Pgl}^1 - \text{Pgl}^0) \times \text{масса тела},$$

где 4000 – количество введенной глюкозы (мг); 100 – коэффициент перевода децилитров в миллилитры.

Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Гематокрит (Hct) определяли микрометодом в модификации И. Годорова.

β₂-микроглобулин (β₂-МГ) мочи (легкая цепочка к части мембраносвязывающих HLA-антигенов) исследовали как чувствительный маркер ишемического повреждения проксимальных канальцев нефрона. Определяли концентрацию β₂-МГ в утренней порции мочи по принципу ELISA – непрямого твердофазного иммуноферментного анализа, для чего пользовались наборами «ORGenTec GmbH» (Германия). Нормой считали концентрацию β₂-МГ в моче от 0 до 0.3 мкг/л.

Липидный спектр крови изучали натощак колориметрическим методом. В плазме крови определяли общий холестерин (ОХС) методом Илька (реакция Либермана-Бурхарда); ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – энзиматическим методом (после оседания преципитатов ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности); ТГ – по цветной реакции с ацетилацетоном, а также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) : \text{ХС ЛПВП}.$$

КА считали патологическим при значении ≥4.0 усл. ед. Атерогенную дислипидемию диагностировали при наличии хотя бы 1 из признаков: ОХС ≥4.5 ммоль/л; ХС ЛПНП ≥2.5 ммоль/л; ХС ЛПВП ≤1.0 ммоль/л у мужчин и ≤1.3 ммоль/л у женщин; ТГ ≥1.7 ммоль/л.

Полученные результаты обработаны статистически на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0»). Межгрупповые различия оценивали, используя параметрический критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони на число сравнений, связи между показателями – линейный корреляционный анализ Пирсона (коэффициент корреляции r). Все данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0.05.

Результаты и их обсуждение

Способность к осмотическому концентрированию мочи у больных всех обследованных групп сохранена, о чем свидетельствует почти одинаковая осмолярность мочи у всех больных в исходном периоде. Скорость E_{Na} в исходном периоде до введения каких-либо нагрузок у здоровых людей и больных всех трех обследованных групп достоверно не отличалась, что свидетельствует о способности канальцевого аппарата почек у больных ЭГ, СД II типа и их сочетанием достаточно эффективно функционировать в условиях обычной жизнедеятельности, приближаясь к эффективности его функционирования у здоровых людей, у которых имеется полная согласованность между отклонениями содержания натрия в организме, объемом циркулирующей крови и внеклеточной жидкости и уровнем АД (табл.).

Таблица
Table

Почечная экскреция натрия у обследованных здоровых людей и больных ЭГ и СД II типа в условиях солевой нагрузки ($M \pm m$)
Renal sodium excretion in examined healthy people and in patients with EH and DM type II on the background of oral salt load ($M \pm m$)

Показатель	Период обследования	Группы обследованных			
		здоровые люди (n=30)	больные ЭГ и СД		
			ЭГ (n=30)	СД (n=30)	ЭГ+СД (n=32)
E_{Na} , ммоль/мин	исходный	0.12±0.01	0.14±0.02	0.13±0.02	0.15±0.02
	0-3 час	0.22±0.02 ^Δ	0.24±0.03 ^Δ	0.23±0.02 ^Δ	0.32±0.03 ^{*Δ†}
	4-6 час	0.35±0.03 ^Δ	0.41±0.04 ^Δ	0.28±0.02 ^Δ	0.18±0.02 ^{*§†}
V , мл/мин	исходный	1.0±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	0.7±0.1
	0-3 час	1.8±0.1 ^Δ	1.6±0.2 ^Δ	1.6±0.2 ^Δ	2.3±0.3 ^{*Δ†}
	4-6 час	2.5±0.3 ^Δ	2.8±0.3 ^Δ	2.0±0.3 ^Δ	0.9±0.2 ^{*§†}
R_{Na} , ммоль/л	исходный	138,9±1,3	138,0±1,4	139,3±1,5	139,1±2,2
	4-6 час	139,5±1,3	145,8±1,5 ^Δ	143,3±1,4 ^Δ	147,8±1,5 ^{†Δ}
U , мОсм/мин, нагрузка NaCl	исходный	0.62±0.05	0.66±0.05	0.65±0.05	0.67±0.06
	0-3 час	1.18±0.08 ^Δ	1.26±0.11 ^Δ	1.08±0.09 ^Δ	1.38±0.12 ^{Δ†}
	4-6 час	0.92±0.06 ^Δ	1.90±0.14 ^Δ	1.32±0.10 ^Δ	0.75±0.09 ^{*Δ§†}
U , мОсм/мин, нагрузка H ₂ O	исходный	0.62±0.05	0.66±0.05	0.65±0.05	0.67±0.06
	1-3 час	0.12±0.02 ^Δ	0.17±0.02 ^Δ	0.31±0.03 ^{Δ*§}	0.45±0.04 ^{*Δ§†}
$\Phi_{ЭNa}$, %	исходный	0.14±0.02	0.15±0.01	0.13±0.02 ^{§†}	0.19±0.03
	0-6 час	1.07±0.02 ^Δ	1.02±0.02 ^Δ	1.03±0.01 ^Δ	1.00±0.02 ^{*Δ}
$\Phi_{ПРNa}$, %	исходный	87.4±0.6	89.8±0.6	87.3±0.7 ^{§†}	89.5±0.7
	0-6 час	83.1±1.0 ^Δ	85.9±1.1 ^Δ	84.6±1.1 ^Δ	88.5±1.2 ^{*§†}
$\Phi_{ДРNa}$, %	исходный	99.0±0.3 ^б	98.8±0.3	98.9±0.2	98.9±0.4
	0-6 час	93.3±0.2 ^Δ	93.0±0.2 ^Δ	92.8±0.3 ^Δ	91.3±0.2 ^{*Δ§†}
β_2 -МГ, мг/мл	исходный	0.22±0.04	0.41±0.05 ^{*†}	0.25±0.03	0.47±0.06 ^{*†}

Примечание: $p < 0.05$ при сопоставлении с соответствующим значением у здоровых лиц (*), у больных ЭГ([§]), у больных сахарным диабетом II типа ([†]), в исходном периоде (^Δ).

Изменения АД нарушают гомеостатическое регулирование содержания натрия в организме и объема внеклеточной жидкости. Большинство авторов высказывают мнение о том, что гиперинсулинемия способствует задержке натрия в организме, считая, что повышенный уровень инсулина в крови непосредственно воздействует на почечные каналы и ускоряет реабсорбцию в них катиона натрия [Балботкина и др., 2016]. Инсулин в повышенных концентрациях нарушает и внутриклеточный транспорт катионов, воздействуя на активность Na, K-АТФазы, Ca, Mg-АТФазы (снижается активность трансмембранного

фермента Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -зависимой АТФазы), вследствие чего повышается внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} , снижается внутриклеточное содержание K^+ , Mg^{2+} и рН, в том числе и в клетках почечных канальцев. Задержка натрия может быть вызвана как прямым воздействием инсулина, так и опосредованным через активацию симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У обследованных нами больных СД II типа и ЭГ в сочетании с СД II типа уровень гликемии и уровень гликозилированного гемоглобина не отличались и значительно превышали нормальные показатели, выявленные нами у здоровых лиц и в группе больных ЭГ. Содержание инсулина в крови у больных СД II типа на фоне инсулинорезистентности может быть нормальным или повышенным, кроме этого, у таких больных может наблюдаться инсулиновая недостаточность. Мы не определяли содержание инсулина в крови. Возможно, отсутствие изменений канальцевого транспорта обусловлено разнонаправленными изменениями инсулинемии у обследованных больных.

Данные, представленные в таблице, демонстрируют высокие резервные возможности канальцевого аппарата почек, которые сглаживают их функциональную неполноценность. На основании этого феномена даже введен термин “немой” (“silent”) ДН.

В условиях нагрузки, в данном случае солевой, скрытые нарушения функциональной способности тубулярного аппарата, которые не проявляются клинически, обнаруживаются в большей степени.

С солевой нагрузкой в организм обследованных введено 172.4 ммоль натрия. Как видно из таблицы, после приема такой солевой нагрузки у здоровых обследованных скорость E_{Na} уже в первые 3 часа возросла на 83.3%, продолжала возрастать даже более интенсивно и в последующие 3 часа увеличилась еще на 108.3%. Т.е. за весь период солевой нагрузки скорость E_{Na} возросла почти вдвое – на 183.6%.

После солевой нагрузки у обследованных больных ЭГ скорость E_{Na} увеличивалась почти на 71.3% ($p < 0.05$) в первые 3 часа. Затем в последующие 4-6 часов нагрузочного теста E_{Na} продолжала возрастать: в среднем, ее скорость превысила показатель в исходном периоде почти втрое и достоверно превышала уровень первого периода. Динамика скорости E_{Na} у больных ЭГ в условиях солевой нагрузки качественно и количественно не отличается от таковой у здоровых людей.

У больных СД II типа скорость E_{Na} претерпевала те же качественные изменения – возрастала в течение 6 часов. Однако количественно прирост был меньшим и наблюдался преимущественно в первые 3 часа. В первом периоде после солевой нагрузки скорость E_{Na} увеличивалась на 76.9% ($p < 0.05$), т.е. незначительно меньше, чем у здоровых людей, и незначительно больше, чем у больных ЭГ. Различия в обоих случаях не были достоверными. Во втором периоде солевой нагрузки скорость E_{Na} увеличилась только на 38.5%, в то время как у здоровых людей эта величина возрастала более, чем в 2 раза ($p < 0.05$). А у больных ЭГ – почти вдвое. Как видно, система регуляции канальцевого транспорта при СД II типа быстро истощается. В целом, за изучаемый 6-часовой период после приема солевой нагрузки у больных СД II типа скорость E_{Na} увеличилась на 115.4%, в отличие от здоровых людей и больных ЭГ, у которых скорость E_{Na} после солевой нагрузки возрастала почти в 3 раза (почти на 200%).

После солевой нагрузки у обследованных больных основной группы с сочетанным течением ЭГ и СД II типа скорость E_{Na} увеличивалась более, чем в 2 раза ($p < 0.05$), в первые 3 часа, т.е. увеличение было даже несколько более выраженным (различия недостоверны), чем у здоровых людей и больных групп сравнения. Затем в последующие 3 часа E_{Na} у больных сочетанной патологией значительно падала, и, в среднем, ее скорость не отличалась от исходной, превышая ее только на 20%, и была достоверно ниже, чем у обследованных здоровых людей и больных обеих групп сравнения, т.е. у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа с МАУ функциональный резерв канальцевого транспорта натрия значительно снижен и быстро истощается в процессе выведения солевой нагрузки.

Способность к выделению солевой нагрузки у обследованных больных основной группы оказалась наихудшей. Это подтверждается долей экскретированного за 6 часов посленагрузочного периода натрия, которая у больных основной группы составила лишь $52.2 \pm 1.1\%$ (90.0 ммоль) от введенной солевой нагрузки, в то время как у здоровых людей эта доля была выше ($p < 0.05$) – $59.4 \pm 1.1\%$ (102.4 ммоль), как и у больных I группы сравнения ($p < 0.05$) – $67.2 \pm 1.8\%$ (117.0 ммоль), а также у больных II группы сравнения ($p < 0.05$) – $54.2 \pm 1.2\%$ (93.4 ммоль).

Изменения выделения почками жидкости были аналогичными динамике E_{Na} , так что групповые характеристики диуреза, в общем, соответствуют таковым натрийуреза. Это позволяет считать, что скорость диуреза зависит не от скорости выделения осмотически свободной воды, а от скорости экскреции осмотически активных веществ, в частности, от скорости натрийуреза. Это подтверждается и определением осмолярности мочи. Действительно, изменения осмолярности мочи у больных всех трех обследованных групп в условиях солевой нагрузки практически повторяют изменения в экскреции натрия. Результаты определения осмолярности мочи после солевой нагрузки наглядно демонстрируют способность почек больных с сочетанием ЭГ и СД II типа концентрировать мочу в большей степени, чем у больных ЭГ или СД II типа, однако эта способность кратковременна и быстро истощается, что видно по осмолярности второго периода нагрузки. В литературе обсуждался вопрос о сниженной реакции почек больных СД II типа на вазопрессин. Высказанное ранее мнение о дефекте системы осмотического концентрирования мочи при СД II типа не подтверждается работами последних лет. Высказано предположение о том, что снижение способности к осмотическому концентрированию мочи происходит при достаточно длительном течении диабетической нефропатии [Балботкина и др., 2016].

Прирост ($p < 0.05$) диуреза у здоровых людей и у больных группы сравнения регистрировался уже в первые 3 часа после солевой нагрузки, а затем более выражено в следующие 3 часа. Суммарно за 6 часов средний объем мочи у здоровых лиц составил 774 мл, в I группе сравнения – 797 мл, во II группе сравнения – 648 мл. У больных основной группы прирост диуреза был заметным лишь в первые 3 часа после приема солевой нагрузки, а затем в период 4-6 часов величина диуреза снижалась почти до исходного уровня. При этом у больных основной группы в первые 3 часа прирост диуреза был даже большим, чем в I группе сравнения, однако в последующие 3 часа диурез снизился в 1.5 раза и, в целом, за посленагрузочный период средний диурез в основной группе составил 560 мл, т.е. 72.3%, 70.2% и 86.4% ($p < 0.05$) соответственно от объема диуреза у здоровых лиц и больных I и II групп сравнения.

Способность к осмотическому разведению мочи определялась по выделению гипосмотической мочи в пробе с водной нагрузкой, т.е. в условиях подавления образования антидиуретического гормона вазопрессина. У больных ЭГ способность к гипотонизации мочи не отличалась от таковой у здоровых людей. Осмолярность мочи у больных ЭГ снизилась почти в 4 раза, у здоровых людей – в 5.2 раза. Больные СД II типа выделяли более концентрированную мочу, чем здоровые люди. Осмолярность мочи у больных СД II типа после водной нагрузки уменьшилась только вдвое. У больных ЭГ в сочетании с СД II типа осмолярность мочи снизилась лишь в 1.5 раза, что достоверно меньше, чем в других группах. То есть способность к разведению мочи существенно снижена при СД II типа, но наименьшая у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа, что, очевидно, в большой степени определяется именно СД II типа. Одним из механизмов регуляции экскреции натрия и воды в почках больных СД II типа является глюкагоноподобный пептид 1, способный увеличивать секрецию инсулина после потребления глюкозы и восстанавливать баланс воды и натрия после водной и солевой нагрузок. Одновременно пептид влияет на секрецию инсулина поджелудочной железой и на почку, где стимулирует Na^+/H^+ -обменник в клетках проксимального канальца. Показано, что миметик глюкагоноподобного пептида 1 эксена-

тид снижает гликемию и пропорционально уменьшает натрийурез и суммарную экскрецию осмотически активных веществ и ионов калия [Балботкина и др., 2016].

Таким образом, у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа отмечаются заметные нарушения натрийуретической и диуретической функций почек по сравнению с больными ЭГ и с больными СД II типа.

Между изменениями экскреции натрия и среднего АД у здоровых людей корреляционная связь не прослеживается ($r=0.09$). Следовательно, выведение избыточного количества натрия у них не зависит от гидростатического фактора. В то же время прирост натрийуреза тесно коррелировал с увеличением ОЦП ($r=0.79$). У больных ЭГ коэффициент корреляции между изменениями экскреции натрия и среднего АД составил 0.57, свидетельствуя о достаточно тесной корреляционной связи. Коэффициент корреляции между изменениями экскреции натрия и увеличением ОЦП составил 0.31. Следовательно, выведение избыточного количества натрия у больных ЭГ в большой степени определяется гидростатическим фактором, а нагрузочный натрийурез по своему характеру является преимущественно прессорным. У больных СД II типа коэффициент корреляции между изменениями экскреции натрия и изменениями среднего АД составил 0.07, свидетельствуя об отсутствии связи между этими показателями. Коэффициент корреляции между изменениями экскреции натрия и увеличением ОЦП составил 0.77, т.е. выведение избыточного количества натрия у больных СД II типа в большой степени определяется не гидростатическим, а объемным фактором, и нагрузочный натрийурез по характеру является преимущественно объемным. У больных с сочетанием ЭГ и СД II типа коэффициент корреляции между изменениями величины экскреции натрия и изменениями уровня среднего АД составил 0.33, соответствуя слабой корреляционной связи между изменениями этих показателей, коэффициент корреляции между изменениями экскреции натрия и увеличением ОЦП составил 0.65, т.е. выведение избыточного количества натрия у больных сочетанием ЭГ и СД II типа в большей степени определяется объемным, а не гидростатическим фактором, нагрузочный натрийурез является в большей степени объемным, т.е. определяется преимущественно механизмами, обусловленными СД II типа, и в меньшей степени – ЭГ.

Ранее показано, что у больных ЭГ и у больных ЭГ в сочетании с СД II типа тонус афферентной артериолы значительно повышен, что обусловлено ЭГ [Коломиец, Кривонос, 2017]. Механизмы компенсации при ЭГ направлены на восстановление соответствия между уровнем давления в чувствительных зонах и ОЦП. Это способствует увеличению прилива крови к сердцу и реализации механизма Франка-Старлинга. Поэтому барорецепторы почек инициируют возникновение целого ряда нейрогуморальных реакций, которые, значительно перевешивая потенциал ренальных ауторегуляторных сил, приводят к констрикции афферентных и эфферентных сосудов, что сопровождается снижением почечного кровотока. Напряжение сосудистой стенки, являющееся эквивалентом испытываемого ею давления, определяется радиусом сосуда и трансмуральным давлением, которое, в свою очередь, является разницей между давлением в артерии и давлением на артерию извне, то есть тканевым давлением. Чтобы напряжение сосудистой стенки сохранялось на заданном уровне, должна происходить вазодилатация, вместо которой наблюдается сужение афферентного сосуда. В этих условиях тубуло-гломерулярный баланс может нивелировать рост сосудистого сопротивления. Действительно, уменьшение СКФ и соответствующее снижение фильтрационного заряда хлорида натрия при его повышенной реабсорбции в проксимальном отделе канальца должны приводить к увеличению плотности свободных от хлора сайтов Na,Cl-котранспортера люминальной мембраны эпителия macula densa, а следовательно, к уменьшению освобождения аденозина и расширению афферентной артериолы, чего, однако, не происходит. Концентрация натрия в участке «плотного пятна» через 6 часов после солевой нагрузки у больных основной группы (158.1 ± 2.0 мкмоль/мл) была меньшей ($p < 0.05$), чем у обследованных пациентов других групп (168.5 ± 3.1 мкмоль/мл – у здоровых людей; 164.9 ± 2.1 мкмоль/мл – у больных II группы сравнения), и еще меньшей

($p < 0.01$), чем у обследованных больных I группы сравнения (173.8 ± 3.9 мкмоль/мл). Таким образом, и прегломерулярная, и постгломерулярная линии защиты почек от ишемии у больных ЭГ оказываются неэффективными. Но и при СД II типа, даже у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа, у которых отмечается наименьшая концентрация натрия в участке «плотного пятна», адекватного расширения афферентной артериолы не происходит.

ИТГБ является патофизиологическим фактором, определяющим способность почек к экскреции натрия. При меньших значениях ИТГБ выведение натрия ухудшается. В экспериментальной модели крыс линий DOCA-salt и Obese Zucker тубуло-гломерулярный дисбаланс возникает вследствие усиления реабсорбции натрия.

Расчет ИТГБ показал, что у здоровых людей он составил 160 ммоль/мм рт. ст., у больных ЭГ – 30 ммоль/мм рт. ст., у больных СД II типа – 233 ммоль/мм рт. ст., а у больных ЭГ в сочетании с СД II типа – 9 ммоль/мм рт. ст. Эти показатели свидетельствуют о том, что у больных ЭГ, особенно при ее сочетании с СД II типа, тубуло-гломерулярный баланс существенно нарушается.

Косвенным признаком нарушенного тубуло-гломерулярного баланса является также повышение концентрации натрия в плазме крови во втором периоде (через 6 часов) после приема солевой нагрузки, выявленное у больных всех обследованных групп, однако значительно более выраженное у больных ЭГ, особенно с сочетанным течением ЭГ и СД II типа. Как видно из таблицы, у здоровых людей концентрация натрия в плазме при этом не изменялась. Очевидно, что, поскольку прироста натриемии у здоровых людей не наблюдается, увеличение поступления натрия в каналцы у них осуществляется за счет увеличения клубочковой фильтрации. У больных обследованных групп увеличивается фильтрационный заряд натрия как за счет увеличения СКФ, так и за счет роста натриемии. Следовательно, прирост натриемии имеет компенсаторный характер и направлен на увеличение поступления натрия в каналцы.

После приема солевой нагрузки у здоровых людей и у больных всех обследованных групп в 5-6 раз возросла фракционная экскреция натрия, свидетельствуя о ведущей роли тубулярного аппарата почек в выведении избытка натрия из организма и поддержании водно-солевого гомеостаза. У больных ЭГ и у больных СД II типа рост фракционной экскреции натрия меньший, чем у здоровых людей. У больных основной группы после солевой нагрузки фракционная экскреция натрия возросла в наименьшей степени, причиной чего является меньшее подавление канальцевой реабсорбции натрия.

Вследствие более интенсивной загрузки проксимального сегмента канальцев профильтрованным натрием абсолютная реабсорбция натрия в проксимальном канальце у здоровых людей возросла на $7.1 \pm 0.6\%$ ($p < 0.001$), у больных I группы сравнения ее прирост был немного меньше ($6.7 \pm 0.8\%$; $p < 0.001$), как и у больных II группы сравнения ($6.2 \pm 0.5\%$; $p < 0.001$). У больных основной группы абсолютная реабсорбция натрия в проксимальном канальце возросла на $11.1 \pm 1.2\%$ ($p < 0.001$). Для больных ЭГ, как и для больных СД и СД II типа, и вне специальной солевой нагрузки характерна повышенная проксимальная реабсорбция натрия, обусловленная повышенной нагрузкой проксимального канальца вследствие гиперфильтрации [Балботкина и др., 2016]. У больных СД и СД II типа это сопровождается также повышенным транспортом глюкозы, благодаря активации натриево-глюкозного котранспортера, и сниженной реабсорбцией альбуминов в проксимальном канальце, что способствует развитию и прогрессированию диабетической нефропатии. Гиперинсулинемия также способствует повышению реабсорбции натрия в проксимальном канальце [Rebsomen et al., 2006]. Ведущим механизмом интенсификации натриевого транспорта в проксимальном канальце нефрона является усиление активности Na^+/H^+ обменника, стимулируемого протеинкиназой С, которая, в свою очередь, опосредуется через P2-пуриновые рецепторы. Протеинкиназа С активирует Na^+/K^+ насос, увеличивая тем самым реабсорбцию ионов и осмотически связанной воды. Этот процесс находится под контролем ренин-ангиотензиновой системы и активируется стимуляцией рецепторов

ангиотензина II, экспрессия которых существенно возрастает при ЭГ и СД II типа. Внутриклеточным механизмом реализации этой реакции является вовлечение цГМФ-зависимой сигнальной системы.

Относительно профильтрованного количества натрия его проксимальная реабсорбция уменьшилась у здоровых обследованных на $4.3 \pm 0.7\%$ ($p < 0.01$), у больных I группы сравнения – на $3.9 \pm 0.7\%$ ($p < 0.01$), II группы сравнения – на $2.7 \pm 0.6\%$ ($p < 0.01$). Адаптационная реакция системы регуляции баланса натрия направлена на преодоление тубуло-гломерулярного баланса и на выведение избытка натрия из организма. Однако и такая коррекция недостаточна для подавления проксимальной реабсорбции натрия, поддержания тубуло-гломерулярного баланса и поддержания неизменной концентрации натрия в плазме при ЭГ и при СД II типа. У больных с сочетанием ЭГ и СД II типа адаптация тем более недостаточна. Действительно, проксимальная реабсорбция натрия у больных ЭГ в сочетании с СД II типа на фоне солевой нагрузки подавляется незначительно и недостоверно – всего на $1.0 \pm 0.4\%$ ($p > 0.05$), но это снижение было достоверно ($p < 0.01$) меньшим, чем у обследованных всех остальных групп. Причиной этого, вероятно, является чрезмерная активация ренин-ангиотензиновой системы и гиперпродукция ангиотензина II, который, наряду с другими продуктами метаболизма, оказывает токсический эффект на проксимальный каналец и снижает реабсорбцию альбуминов. У больных с ранней ДН, обусловленной СД II типа, проявляющейся МАУ, отмечено ускорение канальцевого транспорта натрия. В то же время при более далеко зашедшей ДН с протеинурией у таких больных выявляется замедление канальцевого транспорта [Баринов, Сулаева, 2008].

Следует также учесть нарушения синтеза NO в почках при ЭГ, характеризующиеся его снижением, которое не позволяет обеспечить адекватную защиту от гиперпродукции ангиотензина II, и при СД II типа, где выявлен повышенный синтез NO в почках, обеспечивающий поддержание нормального АД у этих больных, но, тем не менее, также недостаточный для адекватного противостояния гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы [Коломиец, Кривонос, 2017].

Таким образом, адаптационные реакции для преодоления тубуло-гломерулярного дисбаланса в условиях солевой нагрузки оказываются явно недостаточными, повышенное поступление натрия в каналцы ассоциируется с его увеличенным возвратом в системный кровоток, более характерным для больных СД II типа, чем для больных ЭГ, и особенно выраженным у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа. По-видимому, это нарушение проксимальной реабсорбции при сочетании заболеваний в большей степени обусловлено СД II типа, чем ЭГ.

β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) мочи (легкая цепочка к части мембраносвязывающих НЛА-антигенов), который исследовали как чувствительный маркер ишемического повреждения проксимальных канальцев нефрона, повышен у больных ЭГ и у больных ЭГ в сочетании с СД II типа. Эти данные свидетельствуют о том, что одной из причин проксимальной тубулопатии у больных этих групп является ишемия проксимальных канальцев. Причиной такой ишемии может быть афферентная вазоконстрикция, обусловленная ЭГ.

У больных основной группы выявлена достоверная ($p < 0.05$), хотя и слабая корреляционная связь между ХС ЛПНП и фракционной проксимальной реабсорбцией натрия – $r = 0.316$.

Подобные в качественном отношении процессы происходили и в дистальном сегменте почечных канальцев. Величина дистальной реабсорбции натрия после приема солевой нагрузки уменьшилась у здоровых людей и в I-й и II-й группах сравнения соответственно на $5.7 \pm 0.3\%$ ($p < 0.01$), $5.8 \pm 0.3\%$ ($p < 0.01$), $6.1 \pm 0.4\%$ ($p < 0.01$), т.е. поскольку у здоровых людей и больных групп сравнения вследствие относительной сбалансированности между клубочковым и канальцевым факторами натрийуреза повышенная доставка натрия в проксимальные каналцы ассоциировалась с увеличенным его возвратом в системный кровоток, то для сохранения баланса натрия в организме подавлялась его дистальная реабсорбция.

Из таблицы видно, что дистальная реабсорбция натрия у больных основной группы на фоне солевой нагрузки с целью сохранения равновесного натриевого баланса подавляет-

ся чрезмерно – на $7.6 \pm 0.5\%$, достоверно ($p < 0.05$) глубже, чем у обследованных групп сравнения, но и этого оказывается недостаточно для компенсации тубуло-гломерулярного дисбаланса у больных ЭГ в сочетании с СД II типа. Подтверждением усиленной дистальной реабсорбции при СД II типа является увеличение натрийуреза после приема амилорида. Определенная роль в регуляции транспорта в дистальных канальцах и собирательных трубках отводится аденозину и эндотелину-1, которые могут влиять на канальцевый транспорт как непосредственно, так и опосредованно через констрикцию кортикальных и медуллярных сосудов, через сокращение мезангиальных клеток и стимуляцию продукции внеклеточного матрикса [Ossman, 2006; Vidotti et al., 2008]. В отличие от проксимальной канальцевой реабсорбции, большая составляющая часть которой является пассивной, поскольку определяется сдвигом коллоидно-осмотического градиента в направлении перитубулярных капилляров, дистальная реабсорбция находится под значительно более жестким гормональным контролем. Основным фактором регуляции дистальной реабсорбции натрия является альдостерон, действующий преимущественно в главных клетках собирательной трубки коры почек и обеспечивающий тонкую регуляцию канальцевой реабсорбции натрия, поступающего в дистальный сегмент нефрона после проксимальной реабсорбции его основного профильтрованного количества (около 90%). Повышение дистальной реабсорбции натрия связывают с гиперпродукцией альдостерона, вызываемой активацией ренин-ангиотензиновой системы при ЭГ и СД II типа. Подтверждением служат исследования, показавшие возрастание экскреции осмотически свободной воды в ответ на введение альдостерона больным СД [Баринов, Сулаева, 2008]. Среди причинных факторов, вклад которых подлежит уточнению, могут быть не только активация ренин-ангиотензиновой системы, приводящая к повышению продукции альдостерона, но и дисбаланс вегетативной регуляции с адренергической активацией, и недостаточный синтез NO в почках.

Заключение

Канальцевый аппарат почек у больных ЭГ, СД II типа и с их сочетанием достаточно эффективно функционирует в условиях обычной жизнедеятельности, приближаясь к эффективности его функционирования у здоровых людей. Функциональная неполноценность канальцевого аппарата почек сглаживается их высокими резервными возможностями. В условиях солевой нагрузки натриуретическая и водовыделительная функции почек у больных ЭГ в сочетании с СД II типа нарушены в большей степени, чем у больных ЭГ и у больных СД II типа, что отчетливо демонстрируется неспособностью почек эффективно выводить натриевую нагрузку. Выведение избыточного количества натрия у здоровых людей и больных СД II типа не зависит от гидростатического фактора, но тесно коррелирует с увеличением ОЦП, у больных ЭГ в большей степени определяется гидростатическим фактором, а нагрузочный натрийурез является преимущественно прессорным, у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа в большей степени определяется объемным, а не гидростатическим фактором, т.е. преимущественно механизмами, обусловленными СД II типа, и в меньшей степени – ЭГ.

Способность почек концентрировать мочу у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа сохранена и выражена в большей степени, чем у больных ЭГ или СД II типа, однако эта способность кратковременна и быстро истощается. Способность к разведению мочи в условиях водной нагрузки существенно снижена у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа, что в большей степени определяется СД II типа. У больных с сочетанием ЭГ и СД II типа отмечается наименьшая концентрация натрия в участке «плотного пятна», но адекватного расширения афферентной артериолы не происходит, т.е. и прегломерулярная, и постгломерулярная линии защиты почек от ишемии оказываются неэффективными. У больных ЭГ, особенно при ее сочетании с СД II типа, тубуло-гломерулярный баланс – патофизиологический фактор, определяющий способность почек к экскреции натрия – существенно нарушается, что подтверждается и повышением концентрации натрия в плазме крови после приема солевой нагрузки. У больных основной группы после солевой нагрузки фракционная экскреция натрия возрастает в наименьшей степени, причиной чего является ме-

ньшее подавление канальцевой реабсорбции натрия. Проксимальная реабсорбция натрия у больных ЭГ в сочетании с СД II типа на фоне солевой нагрузки подавляется незначительно и недостоверно – всего на $1.0 \pm 0.4\%$ ($p > 0.05$), в меньшей степени ($p < 0.01$), чем у обследованных других групп, что недостаточно для поддержания тубуло-гломерулярного баланса и неизменной концентрации натрия в плазме крови. Повышение β_2 -микроглобулина мочи, являющегося маркером ишемического повреждения проксимальных канальцев нефрона, свидетельствует о том, что одной из причин проксимальной тубулопатии у больных этих групп является ишемия проксимальных канальцев. Причиной такой ишемии может быть афферентная вазоконстрикция, обусловленная ЭГ.

Дистальная реабсорбция натрия, находящаяся под жестким гормональным контролем гиперпродукции альдостерона, вызываемой активацией ренин-ангиотензиновой системы, в отличие от проксимальной канальцевой реабсорбции, большая часть которой является пассивной, поскольку определяется сдвигом коллоидно-осмотического градиента в направлении перитубулярных капилляров, у больных с сочетанием ЭГ и СД II типа на фоне солевой нагрузки с целью сохранения равновесного натриевого баланса подавляется чрезмерно – на $7.6 \pm 0.5\%$, значительнее ($p < 0.05$), чем у обследованных групп сравнения, но и это не компенсирует тубуло-гломерулярный дисбаланс.

Таким образом, причиной нарушений экскреторной функции почек является недостаточное подавление проксимальной реабсорбции натрия у этих больных, ведущее к развитию тубуло-гломерулярного дисбаланса, коррекция которого не достигается даже чрезмерным подавлением дистальной реабсорбции натрия.

В дальнейших исследованиях подлежит уточнению вклад причинных факторов, среди которых могут быть не только активация ренин-ангиотензиновой системы, приводящая к повышению продукции альдостерона, но дисбаланс вегетативной регуляции с адренергической активацией, недостаточный синтез NO в почках, а также возможности коррекции нарушений функции тубулярного аппарата почек у больных ЭГ в сочетании с СД II типа.

Список литературы

References

1. Балботкина Е.В., Баллюзек М.Ф., Воловникова В.А., Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. 2016. Ионорегулирующая и водовыделительная функции почек при сахарном диабете II. Сахарный диабет, 19 (1): 64–71.

Balbotkina E.V., Ballyuzek M.F., Volovnikova V.A., Natochin Y.V., Shakhmatova E.I. 2016. Ionoregulirujushhaja i vodovydelitel'naja funkcii pochek pri saharnom diabete II [Ion- and osmoregulating renal functions in patients with type 2 diabetes mellitus]. Saharniy diabet, 19 (1): 64–71.

2. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. 2008. Молекулярные механизмы функционирования канальцев почек при сахарном диабете: выбор новой стратегии профилактики и лечения диабетической нефропатии. Нефрология, 12 (2): 29–35.

Barinov E.F., O.N. Sulaeva. 2008. Molekulyarnye mekhanizmy funktsionirovaniya kanal'tsev pochek pri sakharnom diabete: vybor novoy strategii profilaktiki i lecheniya diabeticheskoy nefropatii [Molecular mechanisms funktsionirovaniya renal tubules in diabetes: the choice of a new strategy for the prevention and treatment of diabetic nephropathy]. Nefrologiya, 12 (2):29–35. (in Russian)

3. Боева О.В., Сайфутдинова Р.И., Царева В.А. 2014. Оценка нефропротективного эффекта комбинированной гиполипидемической терапии при СД-II. Атеросклероз и дислипидемии. 1: 36–39.

Boeva O.V., Sayfutdinova R.I., Tsareva V.A. 2014. Otsenka nefroprotektivnogo effekta kombinirovannoy gipolipidemicheskoy terapii pri SD-2 tipa [Evaluation nephroprotective combined effect of lipid-lowering therapy in type-2 diabetes]. Ateroskleroz i dislipidemii, 1: 36–39. (in Russian)

4. Визир В.А., Березин А.Е. 2010. Диабетическая нефропатия и реноваскулярные исходы артериальной гипертензии. Роль хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы. Артериальная гипертензия, 11 (3): 11–19.

Vizir V.A., Berezin A.E. 2010. Diabeticheskaya nefropatiya i renovaskulyarnye iskhody arteri- al'noy gipertenzii. Rol' khronicheskoy blokady renin-angiotenzinovoy sistemy [Diabetic nephropathy and renovascular hypertension outcomes. The role of chronic blockade of the renin-angiotensin system]. Arterial'naya gipertenziya, 11 (3): 11–19. (in Russian)

5. Коломиец В.В., Кривonos Н.Ю. 2017. Регуляция почечной гемодинамики при гипертензивной и диабетической нефропатии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация, 19 (268): 75–89.

Kolomiyets V.V., Kryvonos N.Y. 2017. Reguljacija pochechnoj gemodinamiki pri gipertenzivnoj i diabeticheskoj nefropatii [The regulation of renal hemodynamics in hypertensive and diabetic nephropathy]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmaciyaya. 19 (268): 75–89. (in Russian)

6. Марина А.С., Кутина А.В., Шахматова Е.И., Балботкина Е.В., Наточин Ю.В. 2014. Стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида-1 водной нагрузкой у человека. Доклады Академии наук, 459 (1): 121–124.

Marina A.S., Kutina A.V., Shakhmatova E.I., Balbotkina E.V., Natochin Yu.V. 2015. Stimuljacija sekrecii gljukagonopodobnogo peptida-1 vodnoj nagruzkoj u cheloveka [Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by water loading in human]. Doklady Biological Sciences, 459 (1): 323–325. (in Russian)

7. Недогода С.В. 2011. Нефропротекция при сахарном диабете II: уроки исследования ADVANSE. ФАРМАТЕКА, 14: 40–43.

Nedogoda S.V. 2011. Nefroprotektsiya pri sakharnom diabete 2 tipa: uroki issledovaniya ADVANSE [Nefroprotektsiya with type 2 diabetes: lessons from research ADVANSE]. FARMATEKA, 14: 40–43. (in Russian)

8. Холодова Е.А., Короленко Г.Г. 2008. Место статинов в лечении диабетической нефропатии. Медицинская панорама, 5: 48–50.

Kholodova E.A., Korolenko G.G. 2008. Mesto statinov v lechenii diabeticheskoj nefropatii [The place of statin in treatment of a diabetic nephropathy]. Meditsinskaya panorama, 5: 48–50. (in Russian)

9. Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Грибанов В.П. 2014. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций. Кардиология. Эндокринология РМЖ, 23: 1699–1703.

Chukaeva I.I., Spiryakina Ya.G., Griбанov V.P. 2014. Nefroprotektsiya u patsientov s arterial'noy gipertenziey – vozmozhnosti polnodozovykh fiksirovannykh kombinatsiy [Nefroprotektion at patients with arterial hypertension – possibilities of the full-dose fixed combinations]. Kardiologiya . Endokrinologiya RMZh, 23: 1699–1703. (in Russian)

10. Бобришев К.А., Коломиець В.В., Моргун Є.І. 2010. Натрійуретична функція нирок у хворих на есенціальну гіпертензію з різними типами реакції артеріального тиску на сольове навантаження. Укр. кардіол. журн., 1: 41–49.

11. Bobrishev K.A., Kolomiyets V.V., Morgun Y.I. 2010. Natriyuretichna functia nirok u hvorih na esencial'nu hipertensiu z rizmimi tipami reakcii arterial'nogo tisku na sol'ove navantazheniya. Ukr. Kardiolog. Zhurn., 1: 41–49. (in Ukrainian)

12. Artiñano A.A. Castro M.M., 2009. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. Br. J. Nutr., 102 (9): 1246–1253.

13. Ossman S.S. 2006. Diabetic Nephropathy: Where we have been and where we are going. Diabetes Spectrum, 19: 153–156.

14. Patel S., Saudi J., 2009. Sodium balance – an integrated physiological model and novel approach. Kidney Dis. Transpl., 20 (4): 560–569.

15. Plantinga L.C., Creus D.C., Coresh J. 2010. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 5: 673–682.

16. Poggio E.D., Rule A.D., Tanchanco R. 2009. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. Kidney Int., 75: 1079–1087.

17. Rebsomen L., Raccah D., Tsimaratos M., 2006. Diabetes mellitus and renal tubule functions. Nephrol. Ther: 2 (1):28-31.

18. Shaldon S., Vienken J. 2009. Salt, the neglected silent killer. Semin. Dial., 22 (3): 264–266.

19. Titze J., Machnik A. 2010. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 19 (4): 385–392.

20. Zanchi A. 2008. Sodium balance in the metabolic syndrome and diabetes. In: Sodium in health and disease / ed. by M. Burnier. New York, Informa Healthcare USA, Inc.: 361–380.

21. Vidotti D.B., Arnoni C.P., Boim M.A. 2008. Effect of long-term type 1 diabetes on renal sodium and water transporters in rats. Am. J. Nephrol., 28 (1): 107–114.