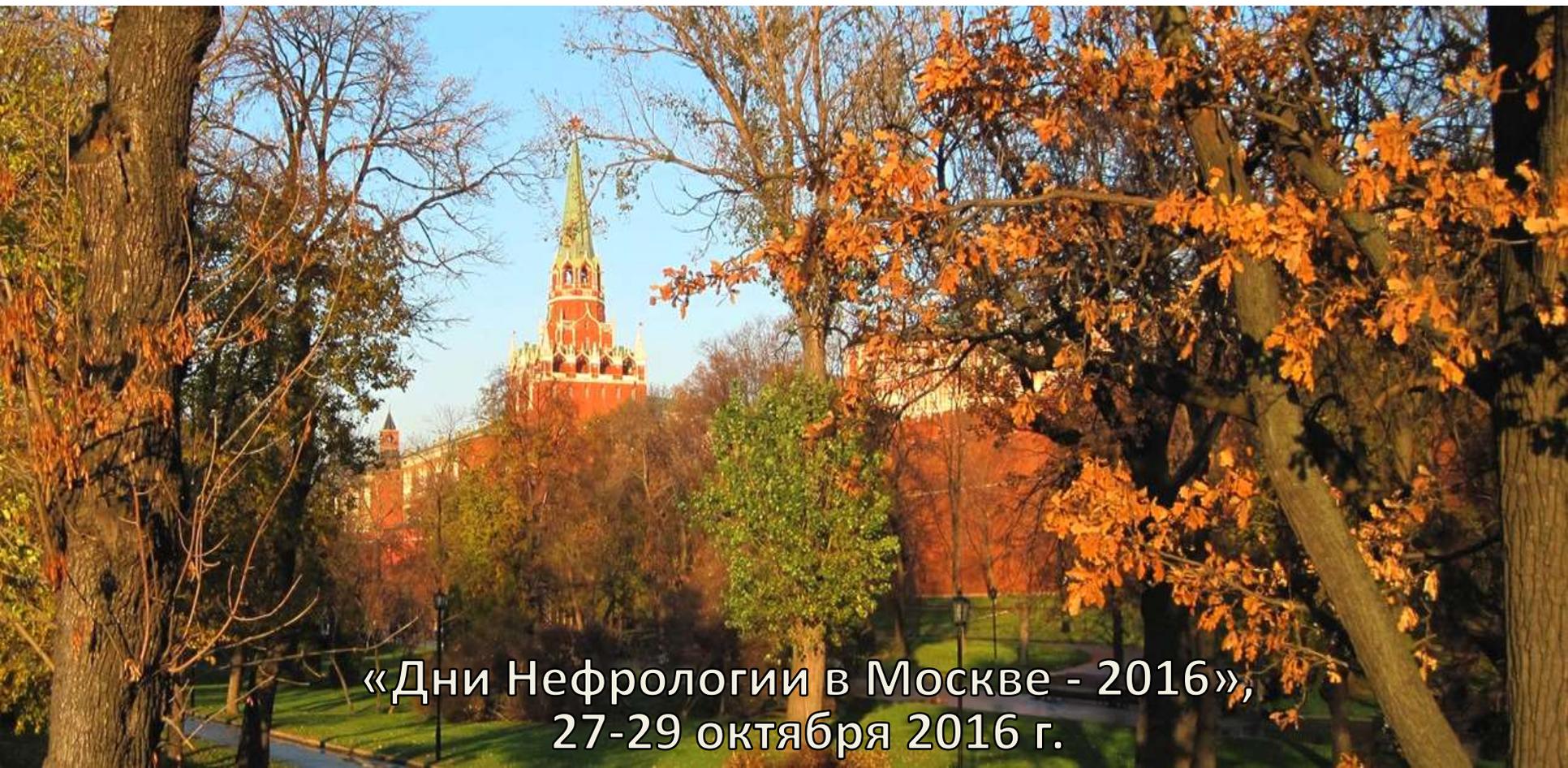




Первый МГМУ имени И.М.Сеченова

**БОБКОВА И.Н.**

**«МЕХАНИЗМЫ ЗАДЕРЖКИ НАТРИЯ  
ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ:  
НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ»**



«Дни Нефрологии в Москве - 2016»,  
27-29 октября 2016 г.

## ОТЁКИ

избыточное скопление жидкости в тканях и серозных полостях, сопровождающееся увеличением объема тканей или уменьшением объёма серозной полости с изменением физических свойств тканей (тургор, эластичность) и нарушением функции органов.

- **Водянка** была известна еще со времен Гиппократата, но до середины 18 века ее возможная связь с заболеваниями почек не была установлена;
- Связь между **отеками и появлением в моче белковой субстанции** одним из первых отметил в 1764 г. Dominicus Cotunnues, описав 28-летнего солдата с массивным накоплением воды под кожей, у которого в моче при выпаривании над огнем образовывалась белая масса, подобная белку сваренного яйца («album»-белый, альбуминурия);
- Richard Bright в его классическом «Reports of medical cases...» в 1827 г. впервые установил, что потеря белка с мочой является следствием транссудации из сыворотки крови и назвал **болезнь почек как причину протеинурии и водянки.**

# УРАВНЕНИЕ СТАРЛИНГА (1986 г.)

$$Q_f = K_f \times S [(P_c - P_i) - \delta (COP_c - COP_i)]$$

$Q_f$  – объем жидкости, проходящий через капиллярную стенку

$K_f$  – проницаемость капиллярной стенки

$S$  – площадь капиллярной поверхности

$P_c$  – гидростатическое давление в капилляре

$P_i$  – гидростатическое давление в капилляре

$\delta$  – коэффициент отражения белков от капиллярной стенки

$COP_c$  – коллоидно-онкотическое давление в капилляре

$COP_i$  – коллоидно-онкотическое давление в интерстиции

# НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

underfill

## ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ

- Снижение онкотического давления (<10-12 мм.рт.ст.)
- Снижение уровня альбумина (<1,5-2,0г/дл)

Уменьшение ОЦК  
(гиповолемия)

Транссудация воды  
в интерстиций

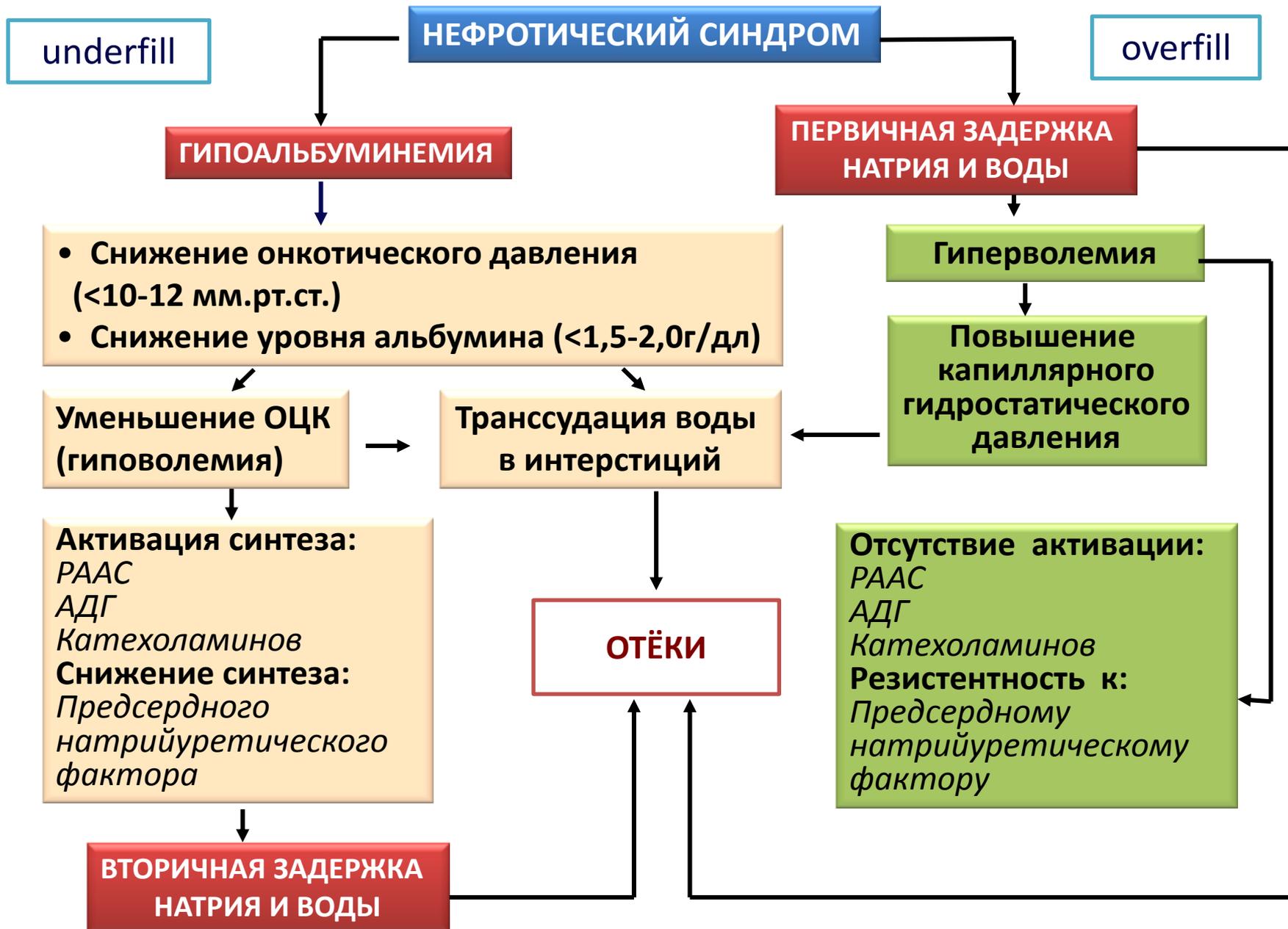
Активация синтеза:  
*РААС*  
*АДГ*  
*Катехоламинов*  
Снижение синтеза:  
*Предсердного*  
*натрийуретического*  
*фактора*

ВТОРИЧНАЯ ЗАДЕРЖКА  
НАТРИЯ И ВОДЫ

ОТЁКИ

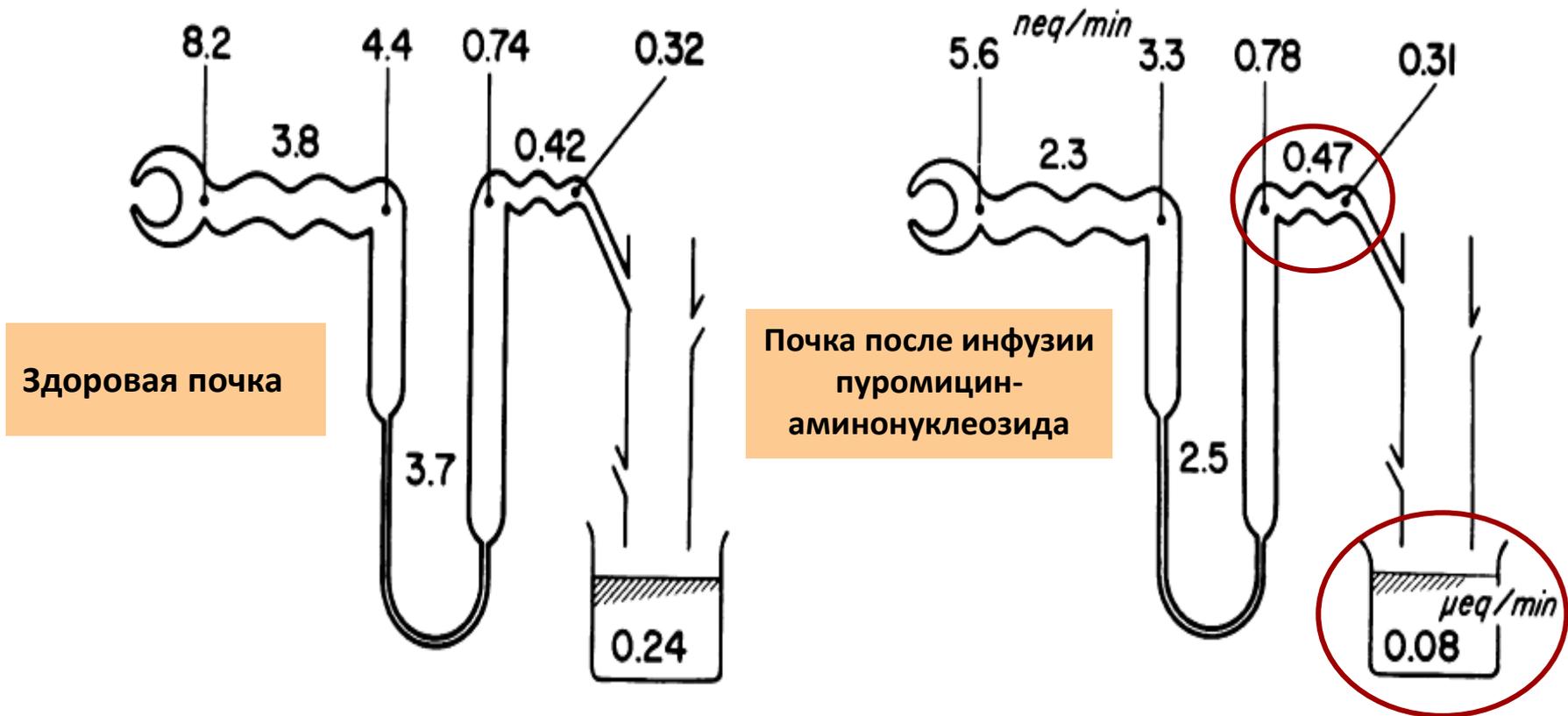
# АРГУМЕНТЫ ПРОТИВ ГИПОВОЛЕМИИ С ВТОРИЧНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ НАТРИЯ КАК ВЕДУЩИХ ПРИЧИН НЕФРОТИЧЕСКИХ ОТЁКОВ

- У пациентов с НС чаще выявляется гипер-, а не гиповолемия (при рецидиве НС у детей с БМИ – у 17 % гиперволемия и только у 1% гиповолемия)
- У пациентов с врожденной гипоальбуминемией и у животных с мутацией гена, кодирующего синтез альбумина, не выявляется задержка натрия и не развиваются отеки
- У пациентов с НС (БМИ) в фазе разрешения натрийурез восстанавливается сразу после прекращения протеинурии (до нормализации альбуминемии и онкотического давления)
- Объем крови не коррелирует с онкотическим давлением плазмы у многих больных с НС
- Внутривенное введение альбумина вызывает повышение объема крови и снижение активности ренина плазмы, но лишь умеренное увеличение натрийуреза
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не усиливают натрийурез у большинства больных с НС

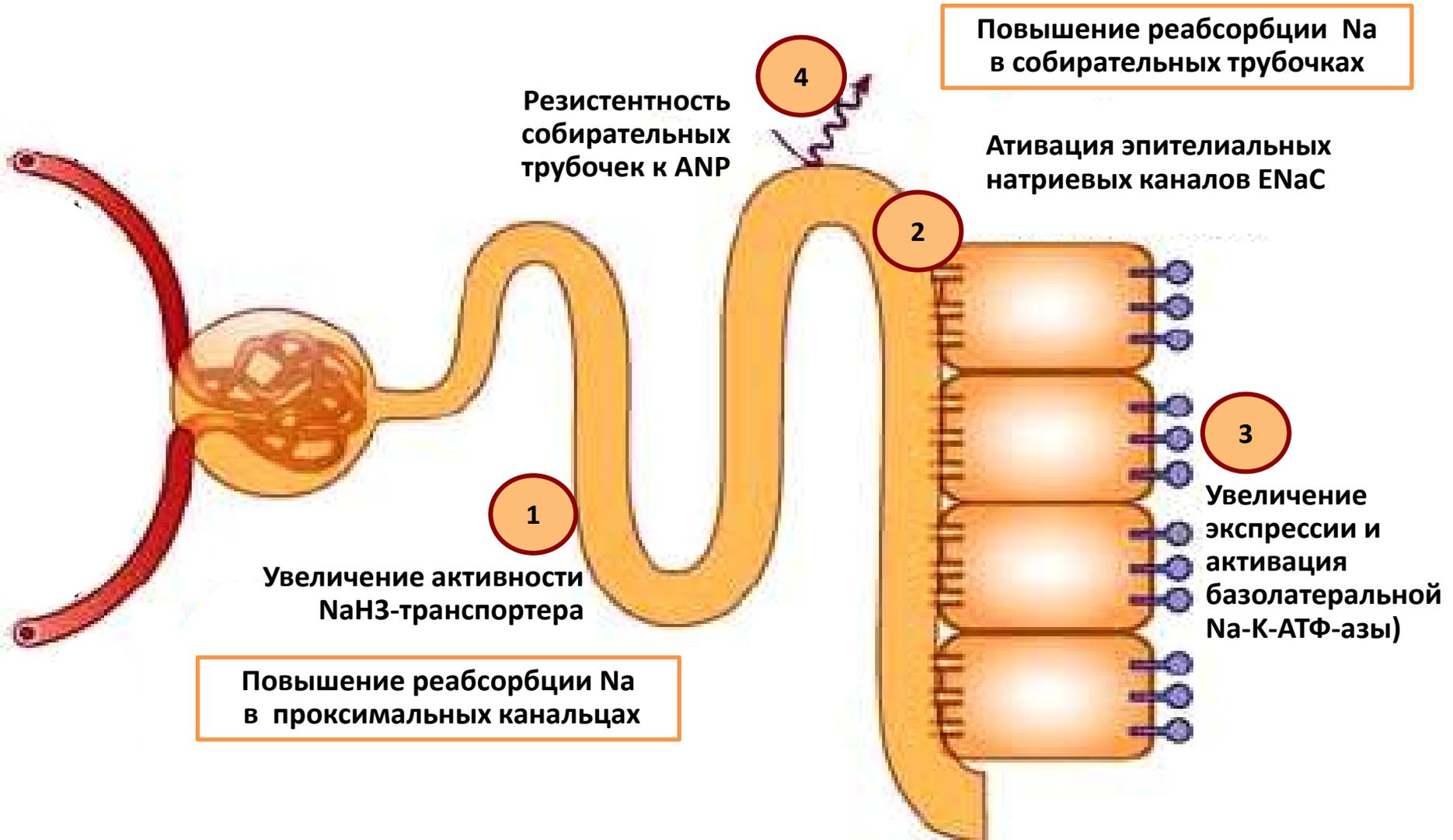


# ПЕРВИЧНАЯ ЗАДЕРЖКА НАТРИЯ ПРИ НС. ДИСТАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ НЕФРОНА (СОБИРАТЕЛЬНЫЕ ТРУБОЧКИ) – ОСНОВНОЕ МЕСТО РЕАБСОРБЦИИ НАТРИЯ.

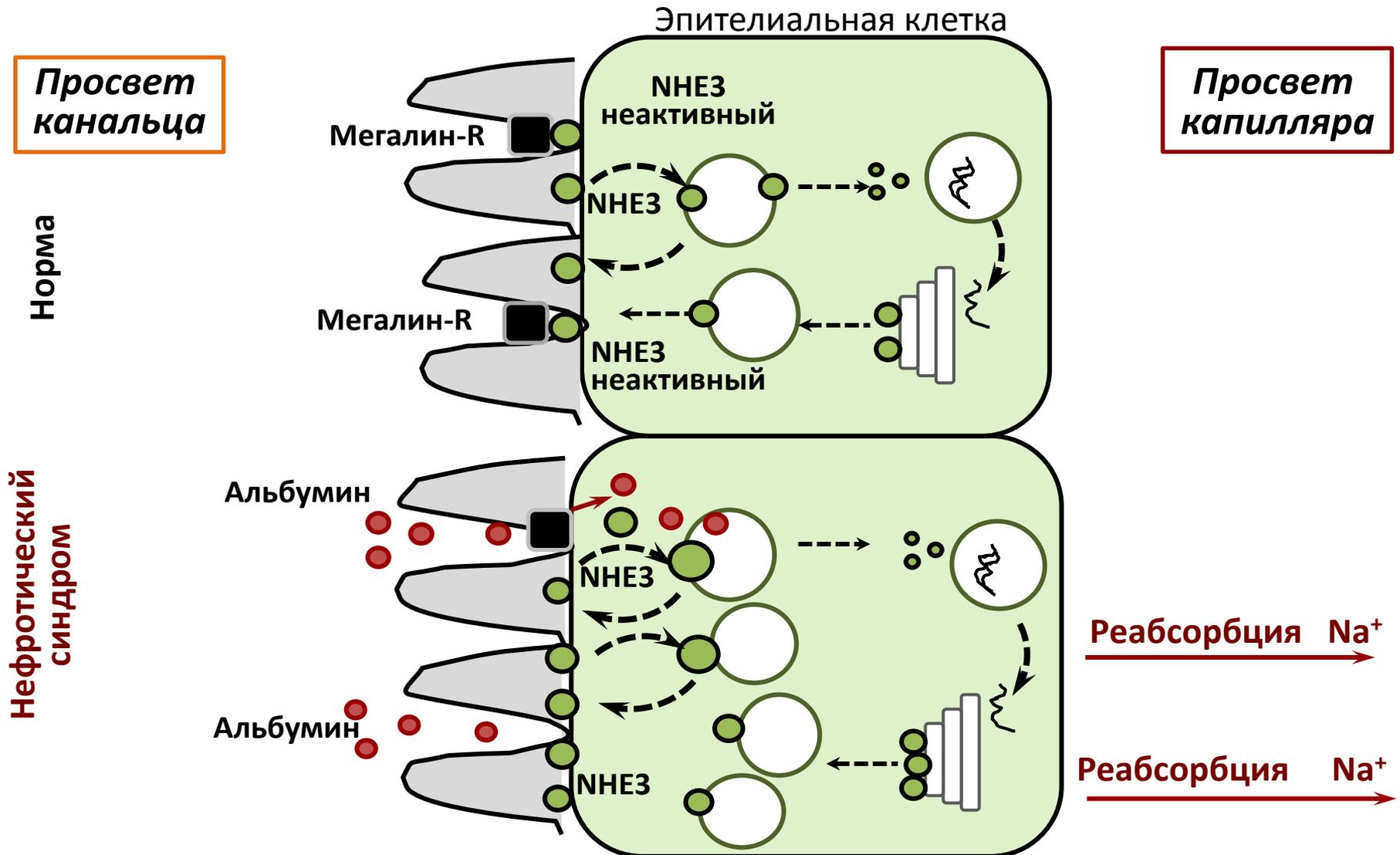
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОДНОСТОРОННЕГО НС



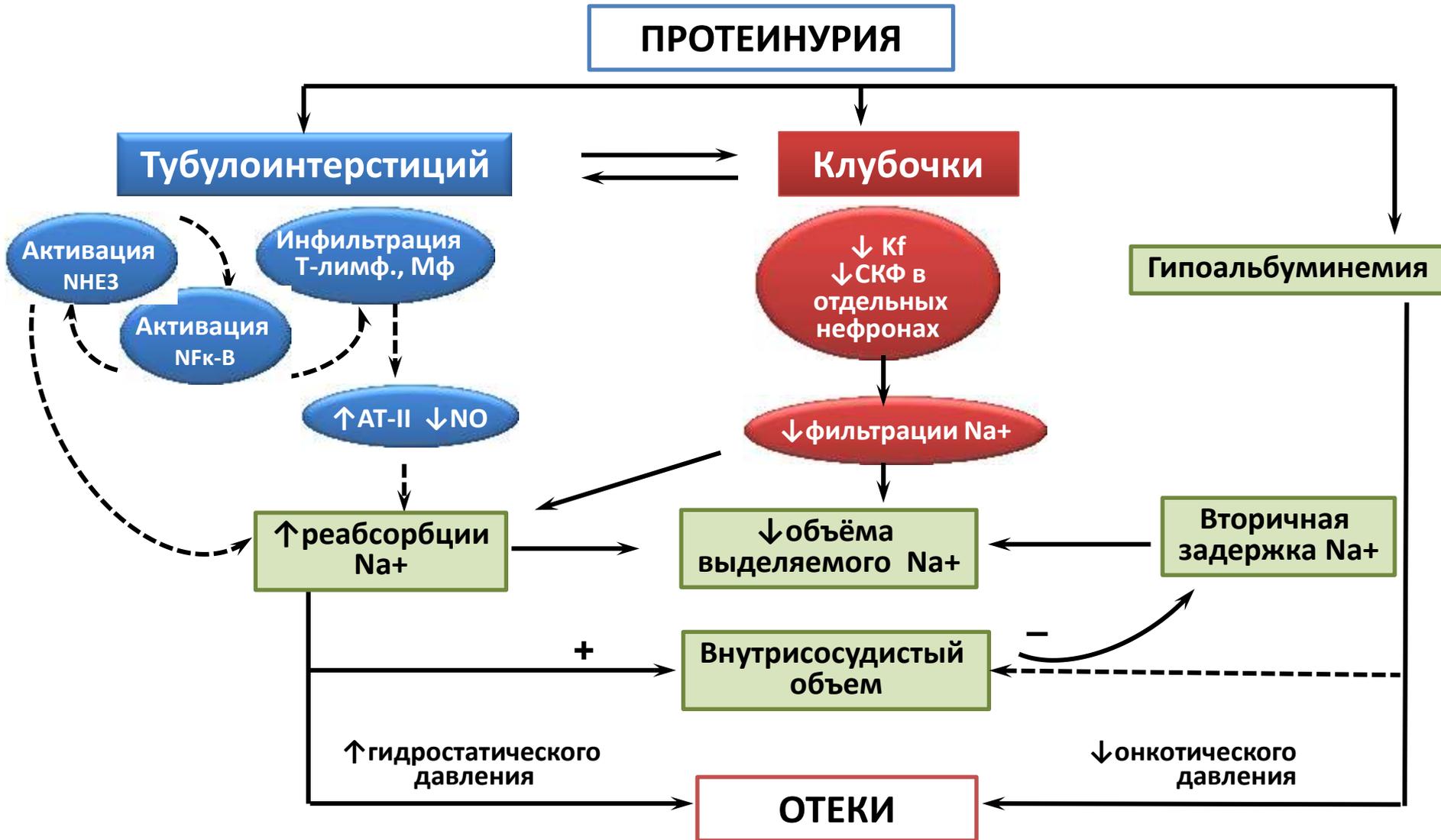
# МЕХАНИЗМЫ ПЕРВИЧНОЙ ЗАДЕРЖКИ НАТРИЯ ПРИ НС



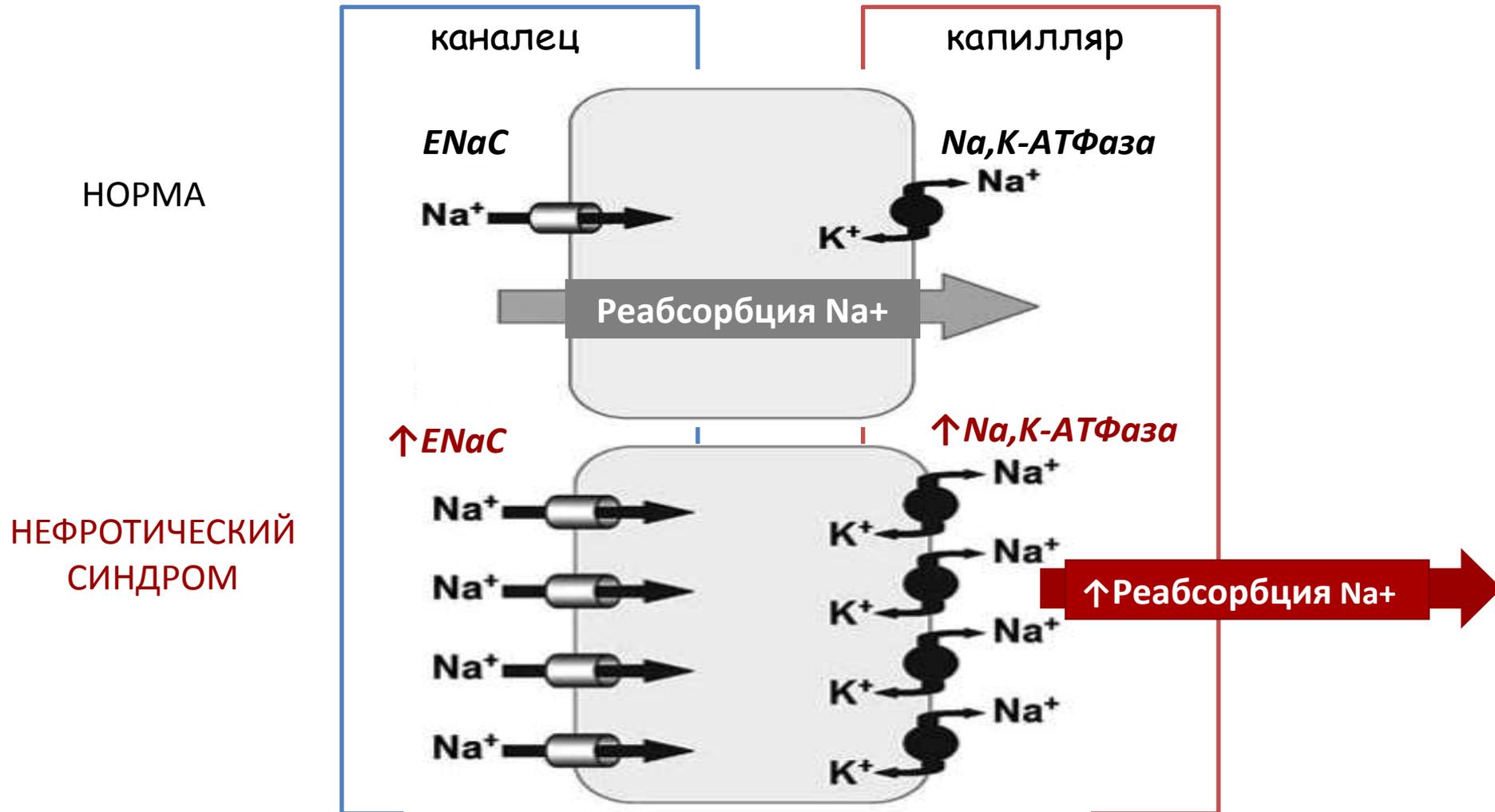
# АКТИВАЦИЯ NHE3 -ТРАНСПОРТЁРА В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ ПРИ НС



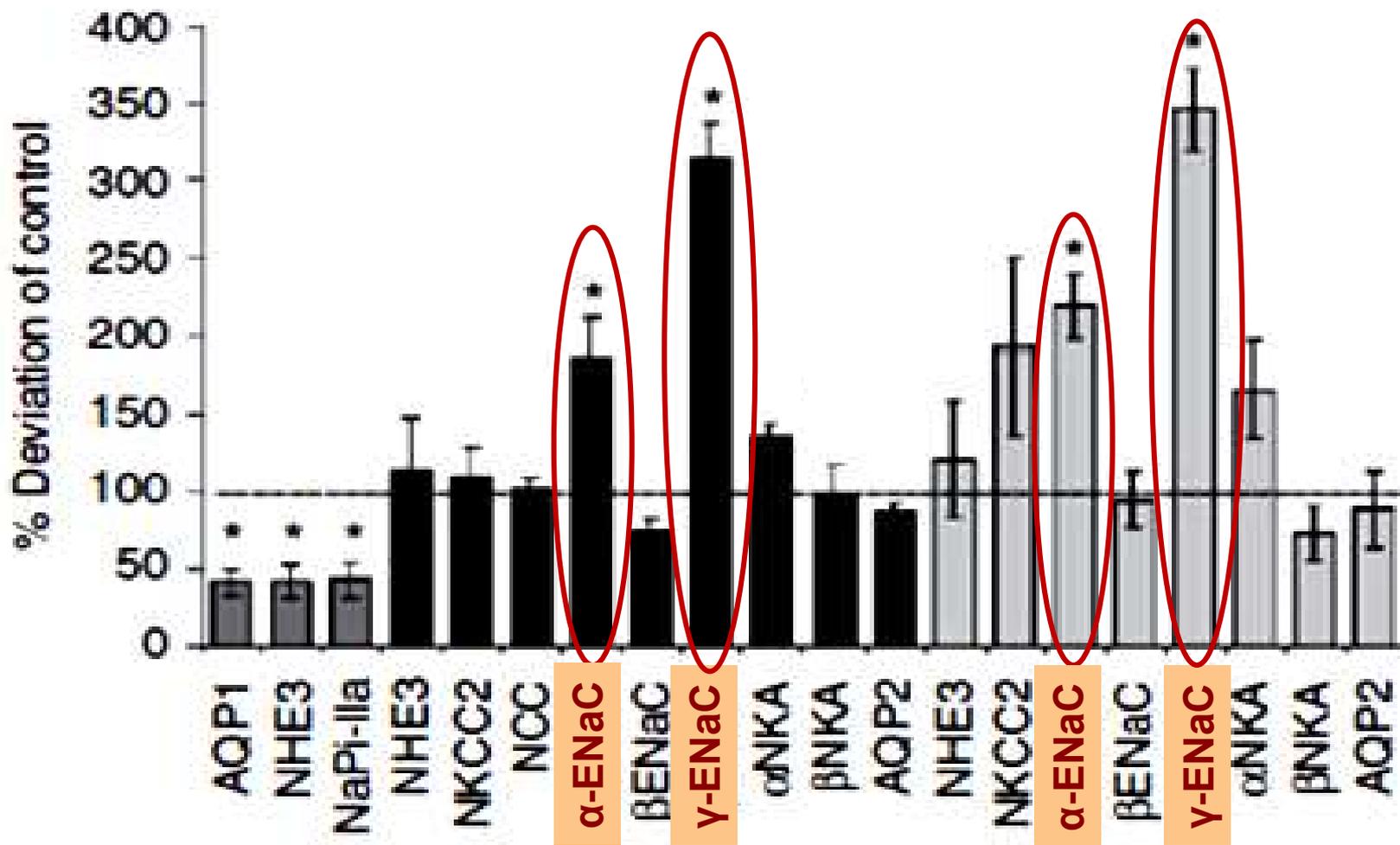
# ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ЗАДЕРЖКА НАТРИЯ И РАЗВИТИЕ ОТЁКОВ ПРИ НС



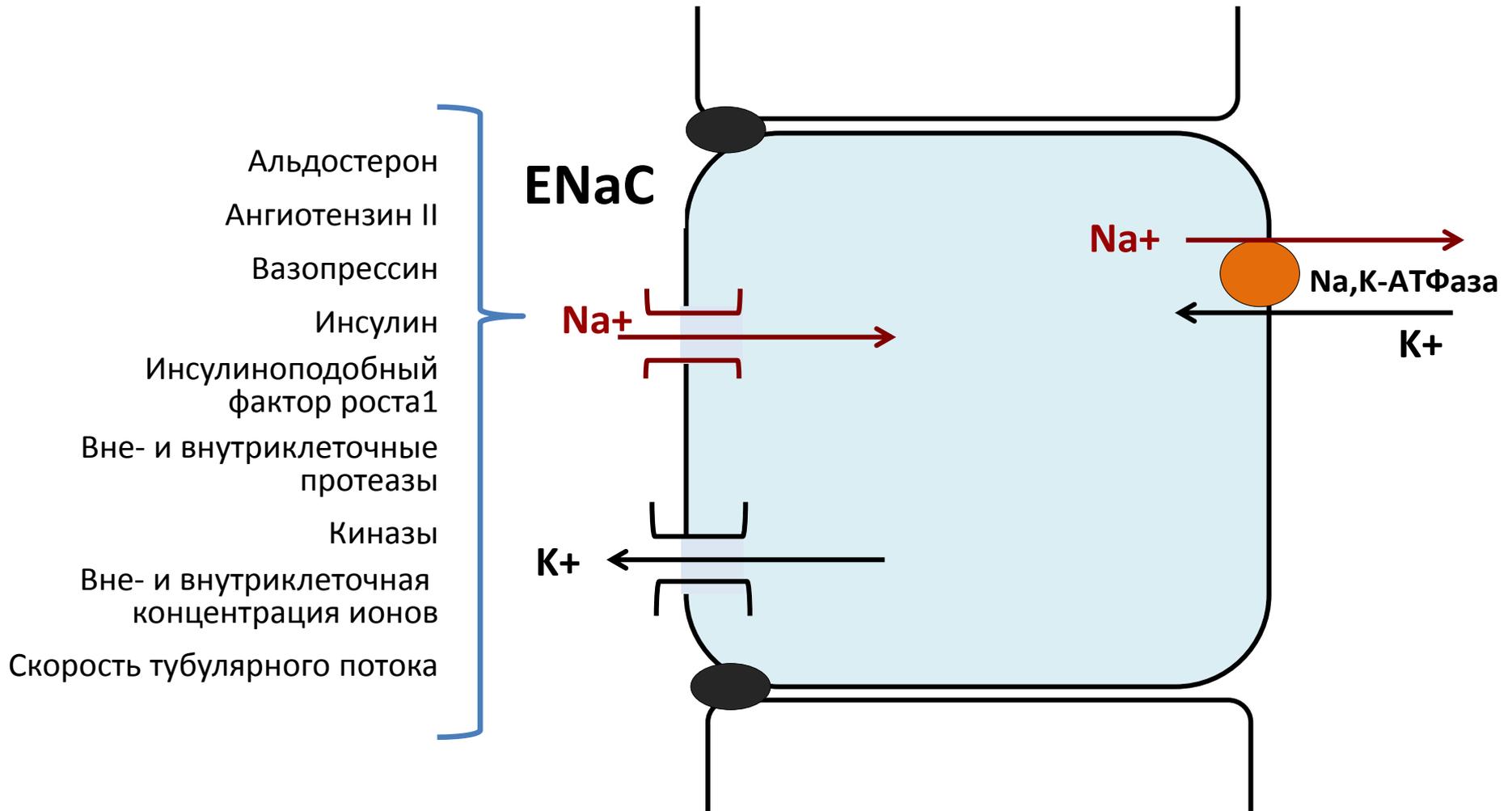
# СТИМУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ АПИКАЛЬНЫХ ENaC И БАЗОЛАТЕРАЛЬНОЙ Na,K-АТФ-азы В СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ ПРИ НС



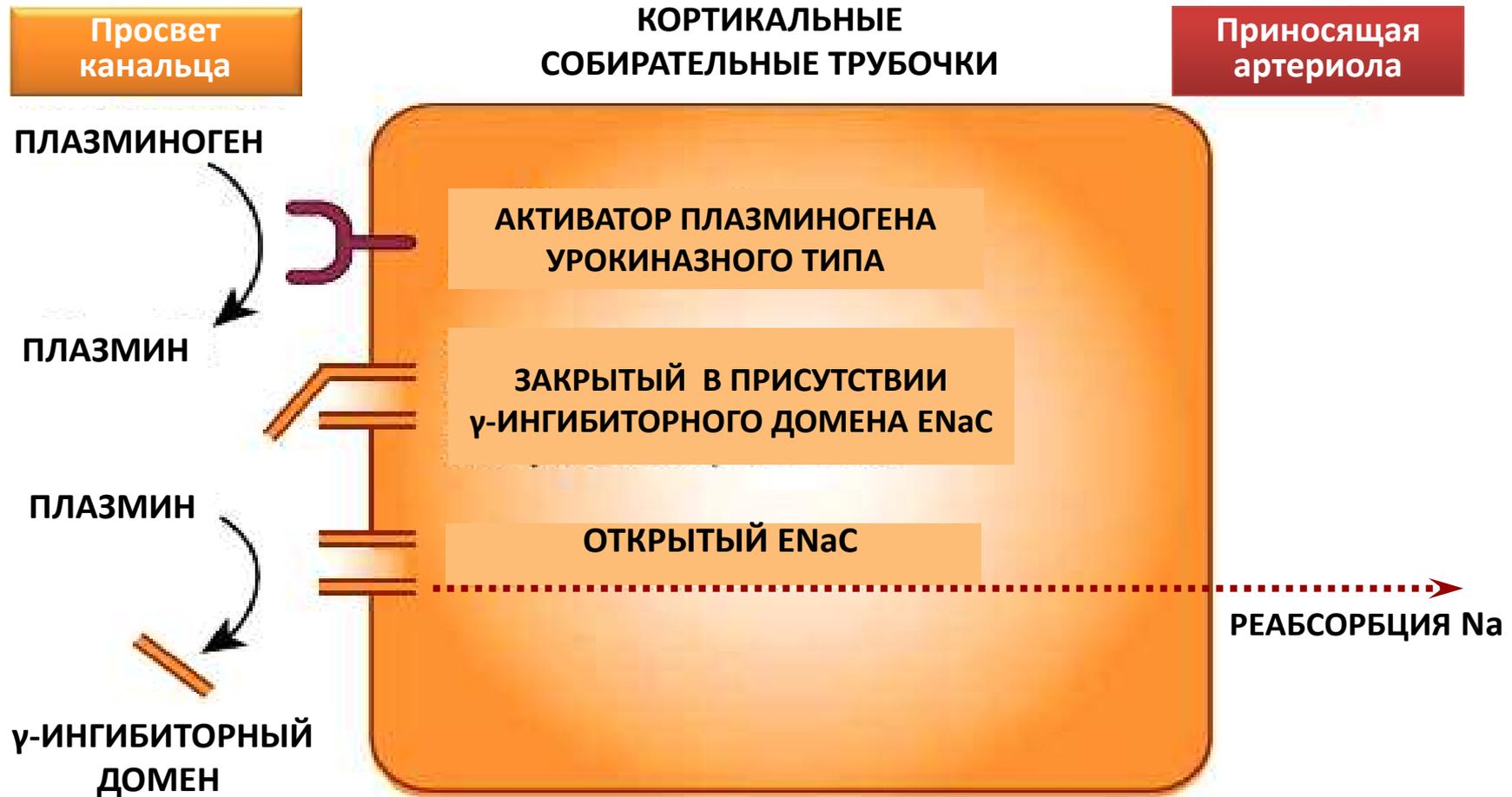
# ЭКСПРЕССИЯ КАНАЛЬЦЕВЫХ БЕЛКОВ-ТРАНСПОРТЕРОВ В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ НЕФРОНА ПРИ НС (экспериментальные данные)



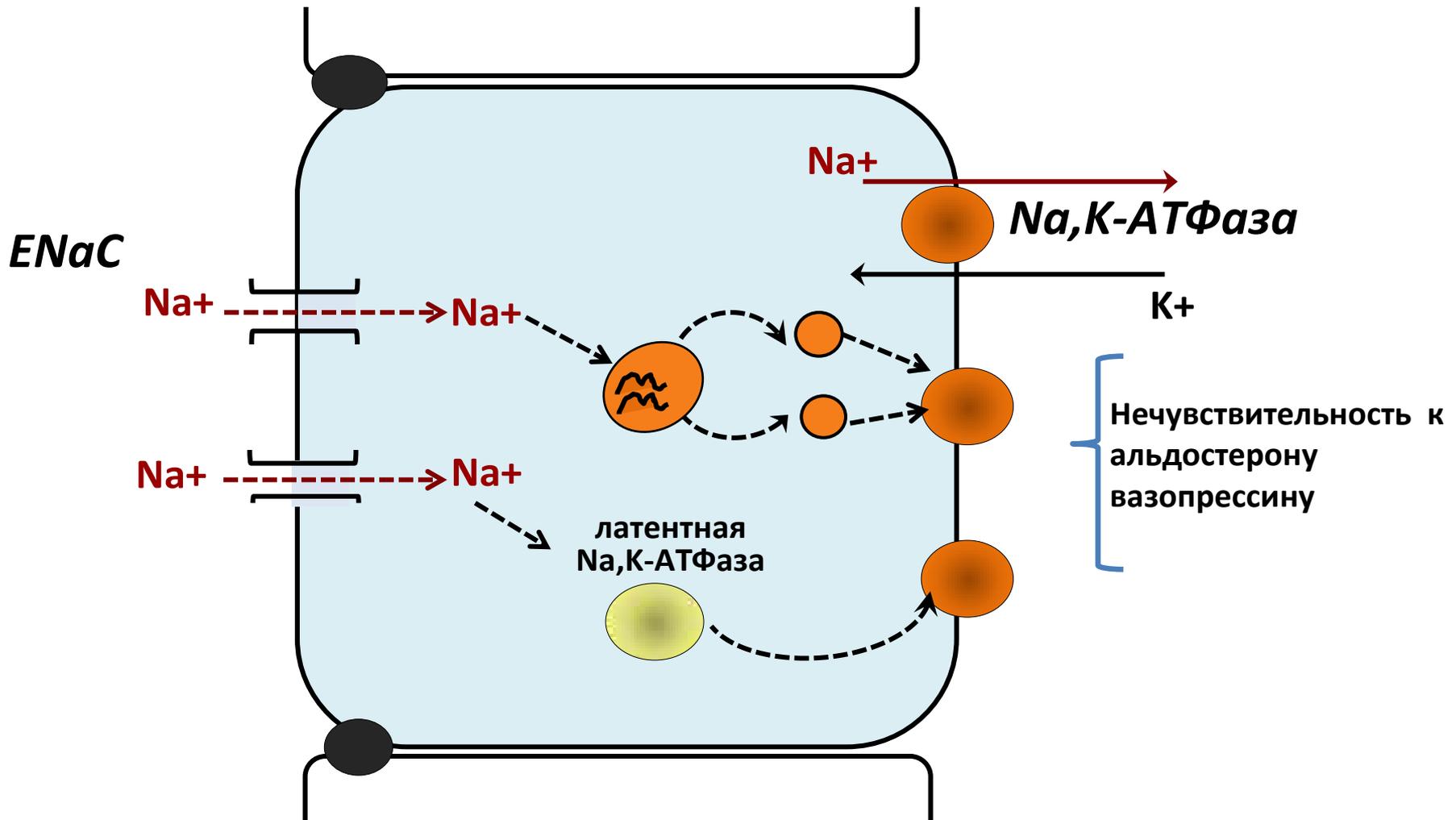
# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ (ENaC)



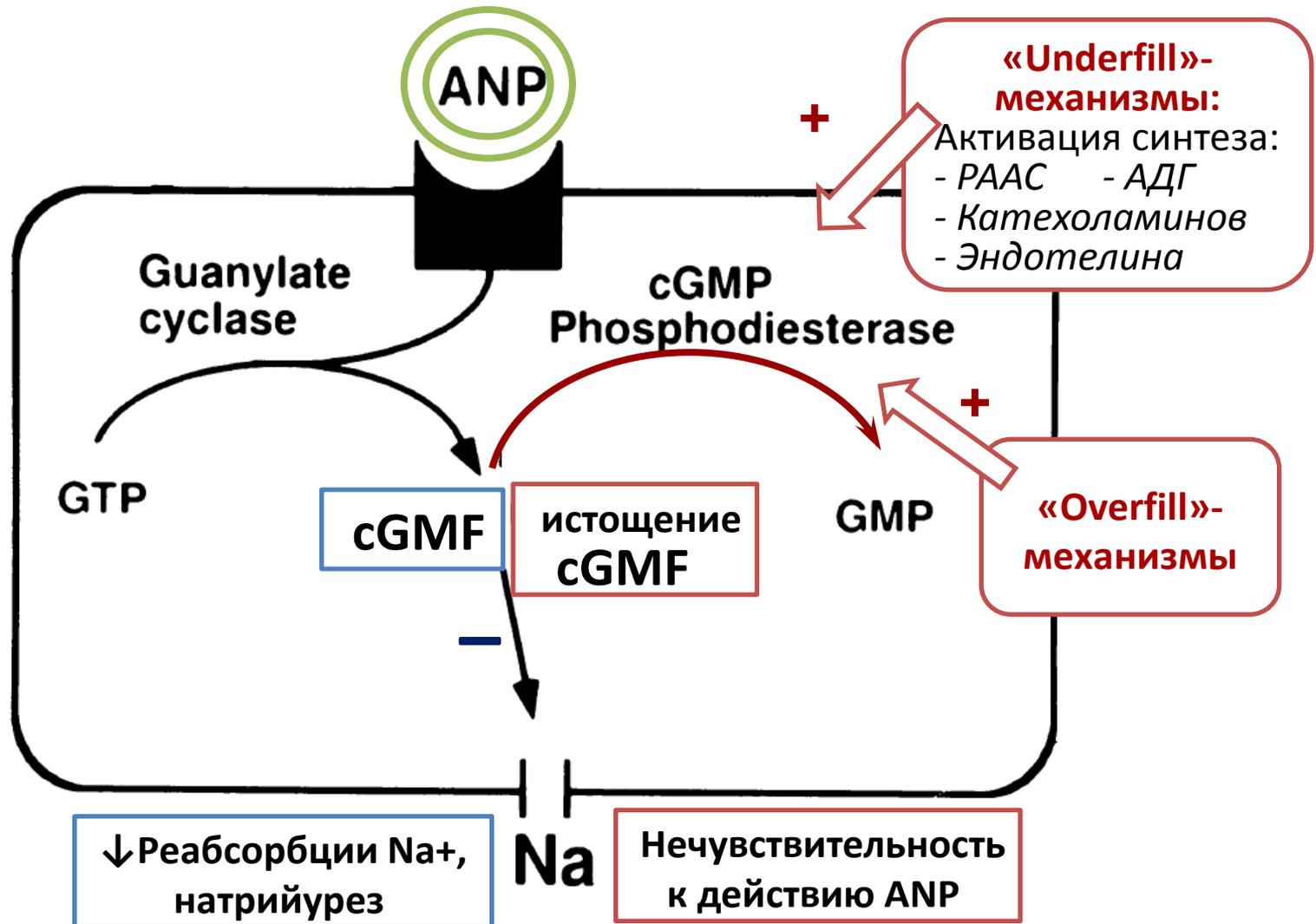
# АКТИВАЦИЯ ПЛАЗМИНОМ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ (ENaC) В СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ ПРИ НС



# АКТИВАЦИЯ БАЗОЛАТЕРАЛЬНОЙ $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФазы В КОРТИКАЛЬНЫХ СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ



# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ANP В СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ ПРИ НС



Адаптировано из Humphreys MH, Valentin JP et al. «Underfill and overflow revisited: mechanisms of nephrotic edema», San Francisco.

# УРАВНЕНИЕ СТАРЛИНГА

$$Q_f = K_f \times S [(P_c - P_i) - \delta (COP_c - COP_i)]$$

$Q_f$  – объем жидкости, проходящий через капиллярную стенку

$K_f$  – проницаемость капиллярной стенки

$S$  – площадь капиллярной поверхности

$P_c$  – гидростатическое давление в капилляре

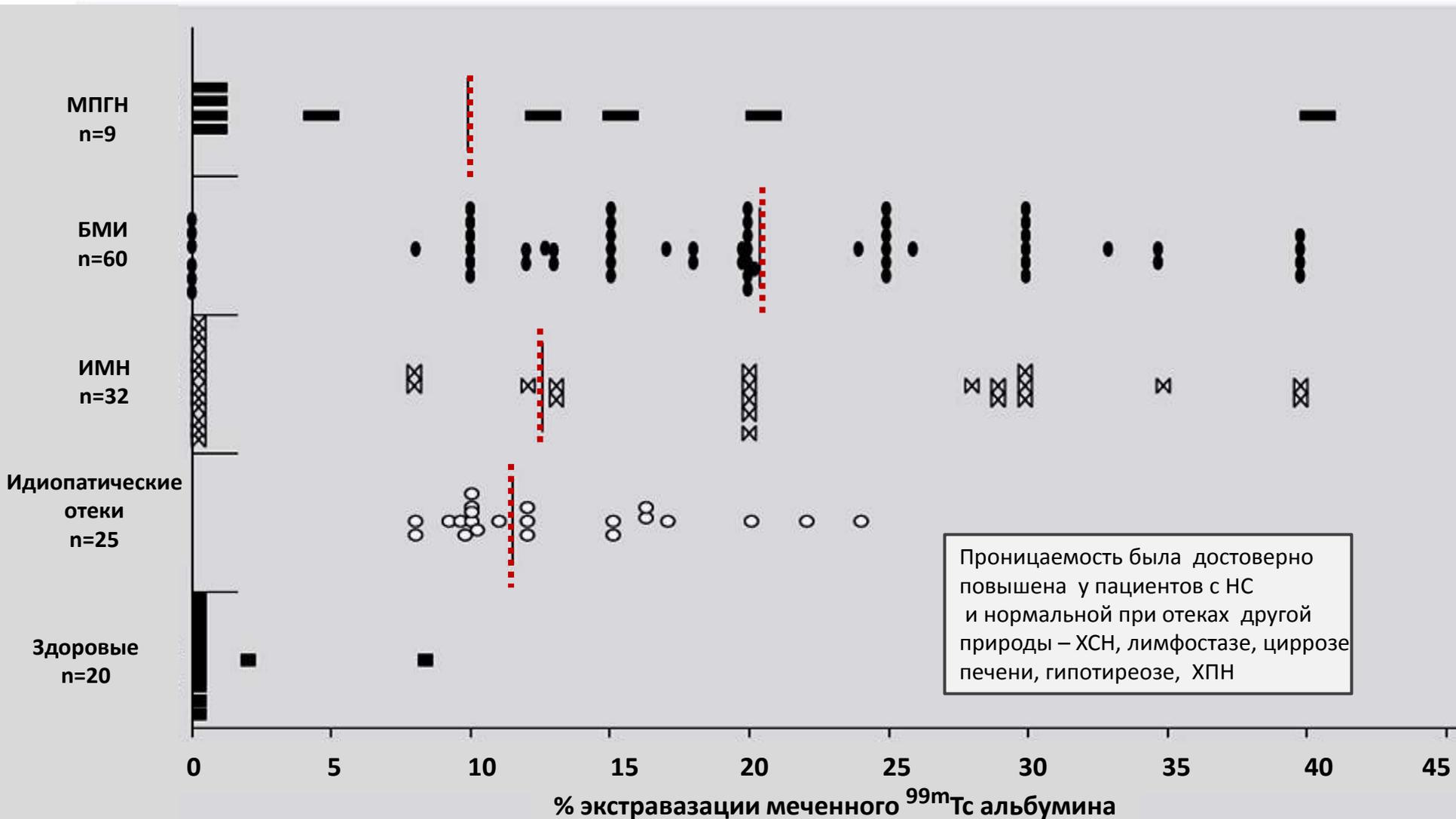
$P_i$  – гидростатическое давление в капилляре

$\delta$  – коэффициент отражения белков от капиллярной стенки

$COP_c$  – коллоидно-онкотическое давление в капилляре

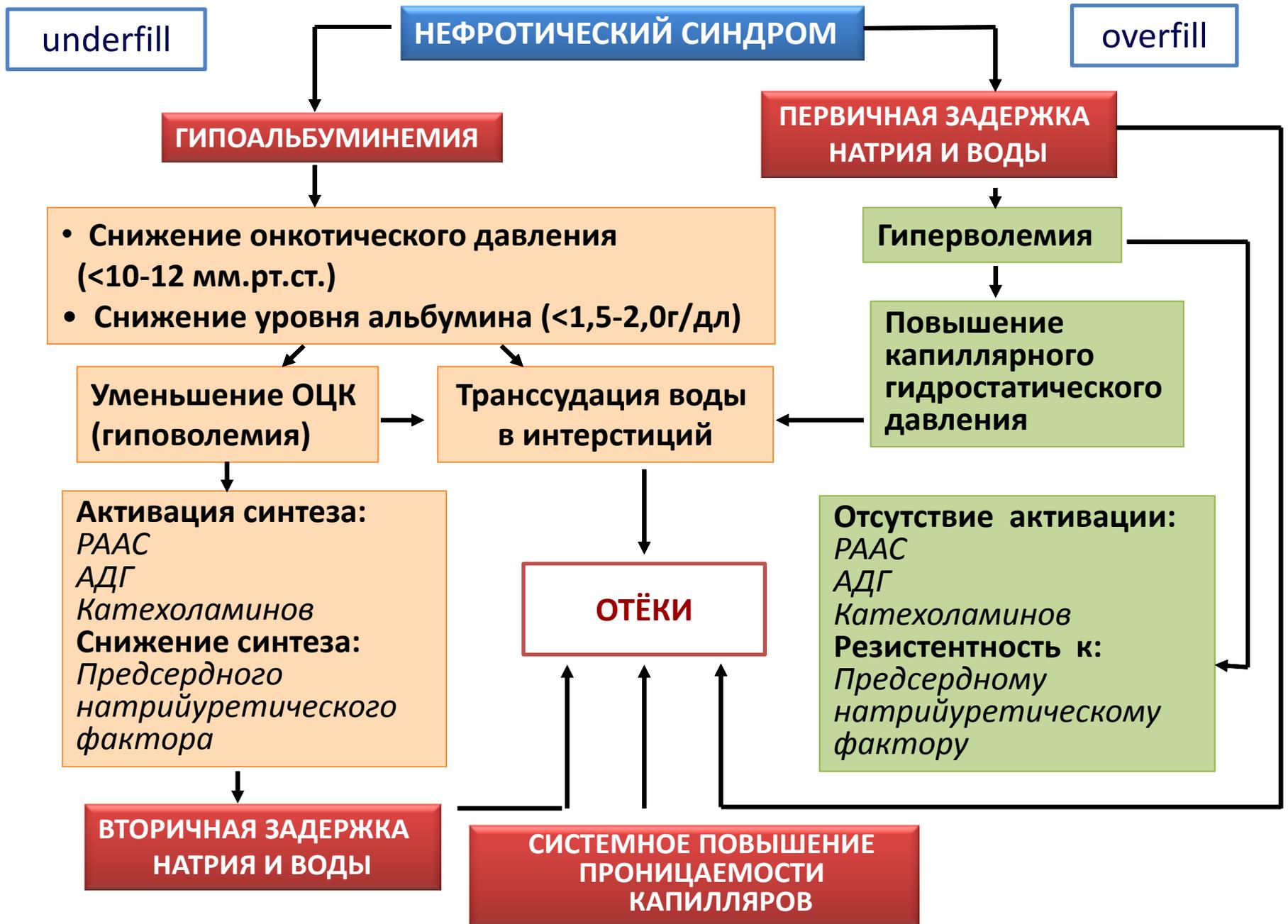
$COP_i$  – коллоидно-онкотическое давление в интерстиции

# ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ



Для формирования отеков при НС имеет значение сочетание аномальной ретенции натрия с повышением транскапиллярной проницаемости. У больных с НС наблюдается **генерализованное повышение проницаемости капилляров**, обусловленное увеличением уровня ряда медиаторов (гистамин, эндотоксины, анафилоксины, катехоламины, эстрогены, прогестерон, инсулин, цитокины - VEGF, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  и др.), что приводит к фильтрации жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций.

Асимметричное расширение экстрацеллюлярного интерстициального объема при НС объясняют скорее изменением внутренних свойств эндотелиального капиллярного барьера, его гидравлической проводимости и проницаемости для белков, чем дисбалансом сил Starling'a



A black and white portrait of Albert Einstein, showing him from the chest up. He has his characteristic wild, white hair and a mustache. He is wearing a dark suit jacket over a light-colored shirt and a dark tie. He is holding a lit cigarette in his right hand, which is raised towards his chin. The background is dark and out of focus.

Невозможно решить  
проблему на том же  
уровне, на котором она  
возникла. Нужно стать  
выше этой проблемы,  
поднявшись на  
следующий уровень...

Эйнштейн

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКОВ ПРИ НС: ВЫВОДЫ

- Гипоальбуминемия со вторичной задержкой натрия не является ведущим механизмом развития отеков при НС, важное значение имеет первичная задержка натрия.



Вливания альбумина необходимы лишь пациентам с гиповолемическим вариантом НС или при наличии тяжелых рефрактерных отеков (!)

- Сделан важный шаг в понимании патофизиологической основы формирования отеков при НС – подтверждена роль протеинурии в механизмах активации первичной почечной задержки натрия.



Важно своевременное начало патогенетической терапии с целью воздействия на механизмы развития протеинурии. У пациентов со стероидчувствительным НС назначение преднизолона позволяет рассчитывать на развитие натрийуреза без приема мочегонных препаратов.

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКОВ ПРИ НС: ВЫВОДЫ

- Основная локализация первичной ретенции натрия при НС - кортикальные собирательные трубочки, ведущие механизмы - увеличение количества и активности ENaC, стимуляция Na,K-АТФ-азы



Специфическая блокада этих механизмов достигается назначением амилорида (блокирует ENaC, активатор плазминогена урокиназного типа),



Плотность рецепторов ENaC регулируется альдостероном – потенциальная точка приложения для антагонистов альдостерона (даже при отсутствии гиперренинемического гиперальдостеронизма).

Эффективно их сочетание с фуросемидом

# ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ОТЕКОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ:

## ■ АКВАРЕТИКИ:

- *Селективные антагонисты V2-рецепторов вазопрессина* (толваптан) – блокирует вход аквапориновых каналов в эпителий собирательных трубочек, обеспечивая акваурез.

У пациентов с Нс и отеками без гипонатриемии стимулирует натрийурез за счет блокады вазопрессин-индуцированного синтеза внутриклеточного медиатора ц-АМФ и блокады активации ENaC

- *Ингибиторы транспортеров мочевины* (UTA1, UTA2, UTA3) - стимулируют осмотический диурез

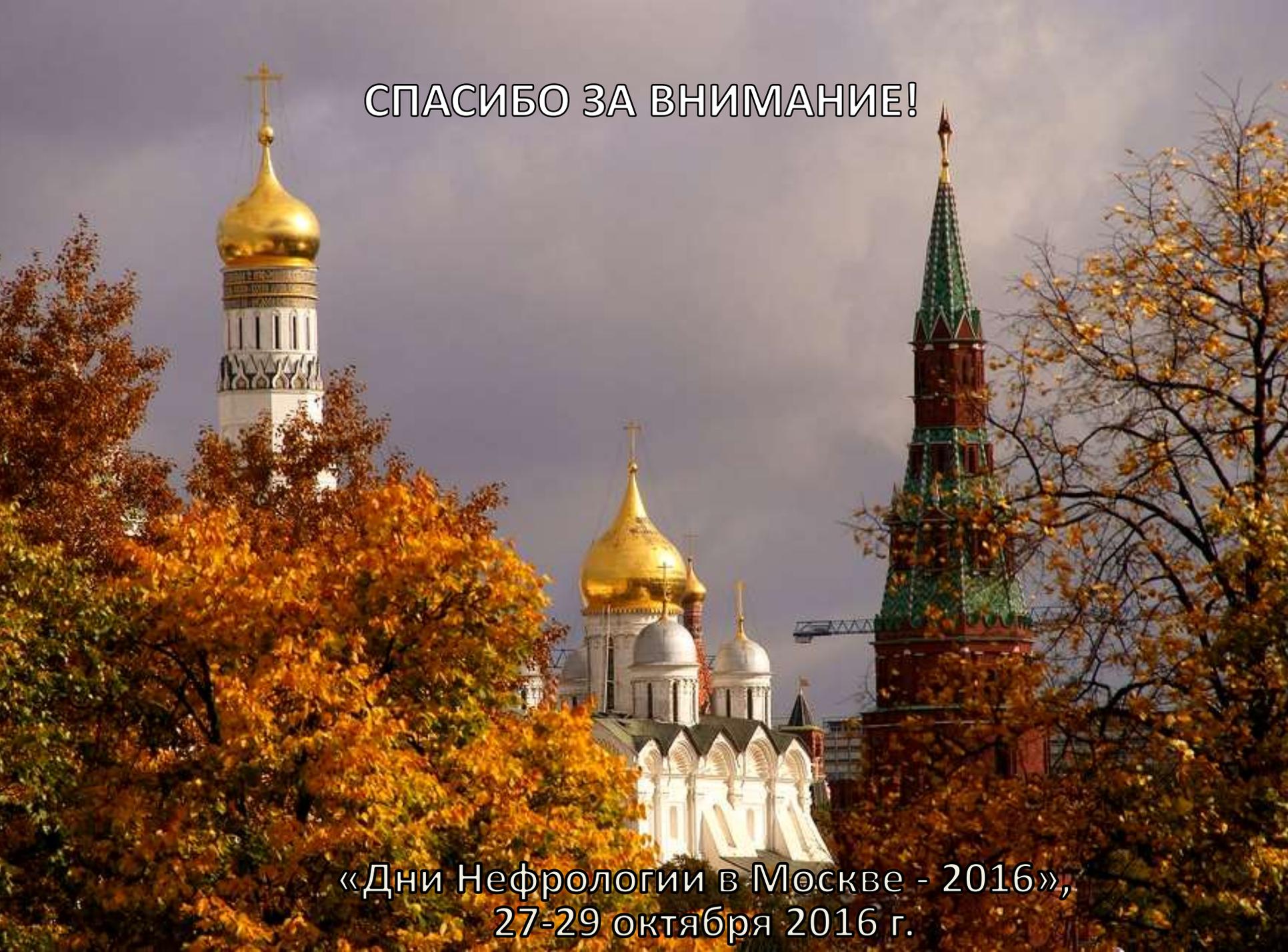
## ■ Потенциальные мишени для таргетного воздействия – регуляторы активности ENaC :

-*внутри- и внеклеточные протеазы* (channel-activating proteases (CAPs 1-3), тканевый калликреин, фурин и др.)

-*киназы* (aldosterone-dependent kinase (Sgk1), protein kinase A (PKA), extracellular-regulated kinase (ERK)

-*протеолитические активаторы* (простазин, плазмин, эластаза и др.)

-*фосфорилирование ENaC* (мембранные фосфотидилинозитолы ( PIP2 и PIP3) и др.

A scenic view of a Moscow cathedral, likely the Cathedral of Christ the Saviour, featuring golden domes and a prominent green spire. The scene is framed by trees with vibrant autumn foliage in shades of yellow and orange. The sky is overcast with grey clouds.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

«Дни Нефрологии в Москве - 2016»,  
27-29 октября 2016 г.