

Регуляторы водно-солевого обмена

3

Нейрогипофизарные гормоны	37
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	38
Натрийуретические пептиды	40

сокращения раздела:

АДГ – антидиуретический гормон
АК – аминокислота
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТ – ангиотензин
ГК – глюкокортикостероиды
МК – минералокортикостероиды

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
NP – натрийуретический пептид
(А – предсердный, В – мозговой)

Минерально-солевой обмен – это процесс поступления, распределения и выведения ионов солей и воды в организме. Главным фактором, поддерживающим необходимое равновесие между внеклеточным и внутриклеточным объемами жидкости, является осмотическое давление крови, играющее исключительно важную роль в обеспечении метаболического гомеостаза и поддержании уровня кровяного давления. Осмотическое давление во внеклеточной жидкости поддерживает Na^+ . Баланс Na^+ тесно связан с обменом K^+ и некоторых других ионов. У здоровых людей при чрезмерном употреблении соленой пищи почки быстро увеличивают выведение Na с мочой. Однако при некоторых заболеваниях под влиянием патологических нервно-эндокринных воздействий (даже при нормальном поступлении и содержании в организме Na и воды) почки задерживают значительное количество Na , что способствует развитию гипертонии и отеков.

Все расстройства солевого обмена неразрывно связаны с обменом общей, внеклеточной и внутриклеточной воды. Поддержание постоянства объема циркулирующей крови и ее электролитного состава осуществляется регуляторными гормональными системами через их влияние на движение Na и воды в почки. Непосредственное участие в регуляции баланса этих компонентов принимают следующие системы:

1. Нейрогипофизарные гормоны (вазопрессины, окситоцины)
2. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
3. Натрийуретические пептиды
4. Кортикостероиды и кортикотропин

Нарушения секреции гормонов, обеспечивающих гомеостаз Na и воды, приводят к следующим заболеваниям: несахарному диабету, нефрогенному несахарному диабету, синдрому неадекватной продукции

антидиуретического гормона, первичному и вторичному альдостеронизмам, гипоальдостеронизму.

Нейрогипофизарные гормоны

Антидиуретический гормон (вазопрессин, аргинин-вазопрессин, АДГ)

АДГ – пептид, состоящий из 9 АК остатков. У большинства млекопитающих, включая человека, в позиции 8 находится аргинин, такую форму АДГ обозначают, как аргинин-вазопрессин (AVP). АДГ вызывает сужение сосудов (действуя на гладкие мышцы их стенок) и повышение кровяного давления (прессорный эффект), а также поддерживает на должном уровне обратное всасывание воды в прямых канальцах почек, уменьшая количество выделяющейся мочи (антидиуретический эффект). АДГ образуется в супраопти-

ческом ядре гипоталамуса, попадает и концентрируется в задней доле гипофиза, откуда выделяется в кровь под влиянием нервных импульсов. Выход АДГ регулируется, в первую очередь, осмолярностью плазмы. Увеличение осмолярности плазмы лишь на 2% приводит к усилению секреции АДГ в 4 раза, тогда как 2% уменьшение осмолярности сопровождается полным прекращением секреции АДГ. Гемодинамические факторы также оказывают выраженное регуляторное влияние на выход АДГ: при снижении артериального давления наблюдается повышение его секреции. Несмотря на понижение осмотического давления, секреция АДГ оказывается усиленной при чрезмерном снижении объема внеклеточной жидкости, острой кровопотере, при стрессе, боли, введении барбитуратов, анальгетиков. АДГ имеет суточный ритм секреции: повышается ночью; снижается в лежачем положении; при переходе в вертикальное положение его концентрация увеличивается. Мишенью АДГ является стенка дистальных канальцев почек, где он усиливает выработку гиалуронидазы. Последняя, деполимеризуя гиалуроновую кислоту, повышает проницаемость стенок канальцев. Вследствие этого вода из первичной мочи пассивно диффундирует в клетки почек в силу осмотического градиента между гиперосмотической межклеточной жидкостью и гипосмотической мочой.

Дефицит АДГ приводит к развитию несахарного диабета, при котором резко повышается выделение мочи. Недостаточность АДГ может быть вызвана различными причинами: инфекционным или травматическим поражением гипоталамуса, нарушением проходимости портальной системы гипофиза, например, опухолью, повреждением сосудов гипоталамо-гипофизарной системы. Недостаточность бывает полной или частичной, это определяет степень полидипсии и полиурии. Для дифференциации недостаточной продукции АДГ (несахарный диабет) от почечной устойчивости к АДГ (почечный несахарный диабет) или избыточного употребления воды (психогенная полидипсия) проводят динамические тесты. При проведении теста с ограничением воды у больных с выраженной недостаточностью АДГ отмечается повышение осмолярности плазмы, а осмолярность мочи обычно остается ниже. После введения АДГ таким больным осмолярность мочи быстро повышается. При нерезко выраженной недостаточности АДГ и полиурии осмолярность мочи в ходе теста может быть несколько выше осмолярности плазмы, а реакция на АДГ ослаблена.

Постоянно низкие уровни АДГ в плазме свидетельствуют о выраженном нейрогенном несахарном диабете, субнормальные уровни в сочетании с гиперосмолярностью плазмы – о частичном нейроген-

ном несахарном диабете. Повышение секреции АДГ наблюдается при синдроме неадекватной продукции гормона или синдроме Пархона. Синдром Пархона – самый частый вариант нарушения секреции АДГ, характеризующийся олигурией, отсутствием жажды, наличием общих отеков, нарастанием массы тела. Важно отличать синдром неадекватной продукции АДГ от других состояний: застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, дефицита глюкокортикоидов, гипотиреоза, приема лекарств, стимулирующих АДГ. У больных с синдромом неадекватной продукции АДГ обычно выявляют снижение Na в плазме, высокую осмолярность мочи по отношению к осмолярности плазмы, снижение экскреции в ответ на водную нагрузку. Эктопическая секреция АДГ встречается при самых различных опухолях APUD-системы. Наиболее часто эктопическая секреция АДГ вызывает злокачественный бронхогенный рак легкого, злокачественные опухоли поджелудочной, вилочковой желез, двенадцатиперстной кишки.

При проведении исследований необходимо учитывать, что при длительном хранении образцов происходит значительный распад АДГ. Пробы плазмы для определения АДГ не должны находиться при комнатной температуре.

Окситоцин

Окситоцин наряду с АДГ является нейрогипофизарным пептидом, который синтезируется в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и накапливается в задней доле гипофиза. Окситоцин состоит из 9 АК, 6 из которых образуют кольцо за счет дисульфидной связи остатками цистеина. Окситоцин регулирует сокращение гладкомышечной мускулатуры репродуктивной системы. Окситоцин и другой близкий нейрогипофизарный пептид (аргинин-вазопрессин) поддерживают водно-натриевый баланс почек, обладая слабыми АДГ-подобными свойствами. Окситоцин, применяемый в больших дозах для стимуляции родовой деятельности, значительно повышает активность АДГ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

РААС регулирует артериальное давление и водно-солевой обмен. Ей отводится ведущая роль в регуляции почечного кровотока. При развитии почечной гипертензии исследование показателей РААС имеет важнейшее значение в установлении диагноза и проведении правильного лечения.



Ренин

Ренин (ангиотензиногеназа) – протеолитический фермент, секретируемый группой клеток, расположенных в непосредственной близости от почечных клубочков, называемых юкстагломерулярным аппаратом. Секреция ренина усиливается при понижении концентрации Na в области плотного пятна и дистальных канальцев, а также в результате возбуждения симпатической системы. Но наиболее важным фактором, усиливающим образование ренина, является уменьшение почечного кровотока (при снижении кровяного давления в приводящих к клубочкам артериях). Сниженный почечный кровоток обычно обусловлен общими нарушениями артериального давления. Выделившийся в кровь ренин воздействует на ангиотензиноген. При реакции, катализируемой ренином, возникает биологически неактивный ангиотензин I. При прохождении крови через легкие ангиотензин I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) преобразуется в ангиотензин II. АПФ, с другой стороны, гидролизует вазодилататор брадикинин до неактивного пептида. Ангиотензин II вызывает почечную гипертензию и стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников.

Повышение активности ренина наблюдается при вторичном гиперальдостеронизме, при поражении паренхимы почек, болезни Аддисона, нефрозе, нефропатии, сужении почечной артерии, синдроме Бартера, гипертензии (в некоторых случаях). Очень высокие значения ренина в крови наблюдаются при рениномах. При чрезмерном потреблении соли, поражении коры надпочечников (первичном гиперальдостеронизме, двусторонней гиперплазии надпочечников, раке надпочечников), острой почечной недостаточности, синдроме Лиддла, при приеме некоторых лекарственных препаратов (диуретиков, кортикостероидов, простагландинов, эстрогенов) наблюдается снижение активности ренина. Активность ренина в плазме постепенно снижается с возрастом

как у мужчин, так и у женщин, и слегка ниже у женщин, чем у мужчин. У женщин концентрация ренина низкая в фолликулярной фазе, возрастает перед овуляцией и остается высокой во время лютеиновой фазы. Активность ренина в плазме также повышена во время беременности.

Определение активности ренина в плазме применяется для оценки лечения минералокортикоидами и способности пациента реагировать на такое лечение. Для диагностики гипертензии, связанной со стенозом почечных артерий или поражением паренхимы одной почки, исследуют активность ренина в крови, взятой непосредственно из обеих почечных вен. Если абсолютная активность гормона в крови почечных вен повышена или в венозной крови пораженной почки активность ренина больше чем в 1,5 раза по сравнению со здоровым органом, то можно говорить о стенозе почечной артерии, который нарушает функцию почки.

Ангиотензины I и II (AT I и II)

При реакции, катализируемой ренином, возникает биологически неактивный AT I, который под действием АПФ подвергается дальнейшему превращению в AT II. AT II обладает двумя основными функциями: стимулирует синтез и секрецию альдостерона в коре надпочечников и вызывает сокращение периферических кровеносных сосудов. Вазоконстрикторная активность AT II в 30 раз выше, чем у норадреналина. В почках AT II, сужая сосуды, вызывает уменьшение кровотока и, как следствие, уменьшение гломерулярной фильтрации. Действие AT II осуществляется за счет двух эффектов:

1. сужение кровеносных сосудов приводит к повышению давления крови раньше, чем восстановление объема циркулирующей крови;
2. альдостерон способствует задержке Na в организме, что сопровождается задержкой воды и восстановлением объема циркулирующей крови.

Действие AT II кратковременно (несколько минут), т.к. он быстро разрушается в крови на неактивные фрагменты под влиянием пептидазы – ангиотенгиназы. Однако вазоконстрикторное действие AT II может иметь более длительный эффект за счет стимуляции образования другого вазоконстриктора – норадреналина. При превышении критической концентрации AT II срабатывает механизм, снижающий концентрацию норадреналина, что защищает организм от гипертонических осложнений.

Исследование AT I и II в плазме проводят с целью выявления участия РААС в патогенезе артериальной гипертензии. Снижение активности AT I и II наблюдается при синдроме Кона (первичном гиперальдостеронизме), дегидратации, после удаления почек. Увеличе-

ние активности АТ I и II наблюдается при повышении артериального давления (почечной гипертензии), при опухолях юкстагломерулярного аппарата почек, при раке почки с гиперренинемией. Следует отметить, что до взятия пробы пациент должен принимать нормальную солевую диету и находиться в положении лежа в течение 30 мин. Интерферирующие пептиды или продукты расщепления должны быть удалены из крови перед проведением иммуноисследования.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)

АПФ – гликопротеид, в основном присутствующий в легких, а также в небольших количествах в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, эндотелии кровеносных сосудов и плазме крови. С одной стороны, АПФ катализирует превращение АТ I в один из наиболее мощных вазоконстрикторов – АТ II, с другой, гидролизует вазодилататор брадикинин до неактивного пептида. Поэтому ингибиторы АПФ являются эффективными лекарственными препаратами для понижения давления у больных гипертензией, используются для предупреждения развития почечной недостаточности при сахарном диабете и улучшения исходов больных инфарктом миокарда. Повышение активности АПФ в сыворотке крови выявляется при саркоидозе, остром и хроническом бронхитах, легочном фиброзе туберкулезной этиологии, профессиональных пневмокониозах, ревматоидном артрите, болезнях соединительной ткани, шейном лимфадените, болезни Гоше. Снижение активности может быть выявлено при хронических обструктивных заболеваниях легких, поздних стадиях рака легких и туберкулезе. Активность АПФ исследуется главным образом для диагностики саркоидоза и оценки эффективности действия лекарственных препаратов – ингибиторов АПФ.

Альдостерон

Альдостерон образуется в коре надпочечников и является наиболее важным минералокортикоидом человека. Секреция этого гормона стимулируется через РААС при уменьшении в плазме концентрации хлорида натрия, приводящему к росту секреции ренина и активации АТ II, стимулирующего синтез альдостерона. Клетки-мишени альдостерона выявлены в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках. Связывание гормона осуществляется белками-рецепторами цитоплазмы. Конкретный молекулярный механизм действия альдостерона не вполне ясен, однако, очевидно, что его присутствие стимулирует активность Na^+ , K^+ -АТФазы, ряда митохондриальных ферментов и скорость оборота АТФ, увеличивает

количество и проницаемость натриевых каналов на люминальной мембране. Альдостерон обладает двумя важными биологическими функциями:

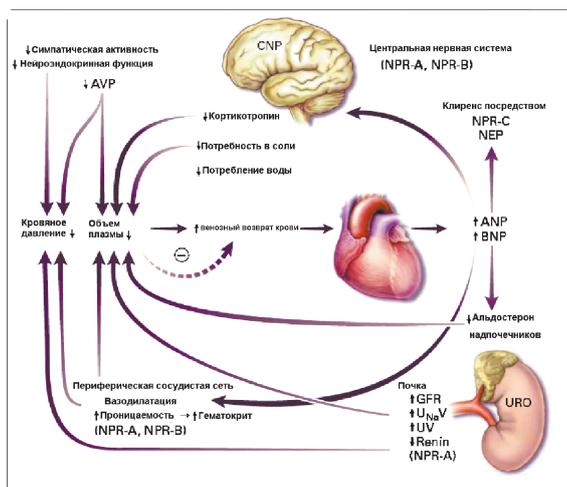
1. поддерживает активное поглощение ионов Na^+ и выведение K^+ и H^+ с мочой в дистальных почечных канальцах;
2. действует на внеклеточный обмен и метаболизм воды.

Абnormally высокие уровни альдостерона в плазме наблюдаются при первичном гиперальдостеронизме (уровень ренина остается при этом низким, кровяное давление повышенным, концентрация K низкая) и вторичном гиперальдостеронизме, возникающем в результате повышенной секреции ренина. При псевдогиперальдостеронизме на фоне высокого уровня альдостерона и ренина в плазме резко снижен уровень Na . Снижение секреции альдостерона происходит при врожденном или приобретенном нарушении его биосинтеза – вторичном гипоальдостеронизме. Для оценки потенциальных запасов альдостерона в коре надпочечников используют тест стимуляции АКГГ. При выраженной недостаточности альдостерона, особенно врожденных дефектах его синтеза, тест отрицательный, т.е. уровень гормона после введения АКГГ остается низким. Определение уровня альдостерона имеет важное диагностическое значение для дифференциальной диагностики гипертензии, диагностики почечной недостаточности, контроля за лечением сердечной недостаточности, а также при лечении препаратами, блокирующими адренергическую систему. При исследовании активности альдостерона следует учитывать, что выделение его в кровь подчинено суточному ритму, подобно ритму выделения кортизола. Пик концентрации гормона отмечается в утренние часы, самая низкая концентрация – около полуночи. Концентрация увеличивается в лютеиновую фазу овуляторного цикла и во время беременности.

Натрийуретические пептиды

Предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и С-натрийуретический пептид (CNP) – члены семейства гормонов, секретлируемых предсердием, желудочком и эндотелиальными клетками сосудов соответственно.* NP ингибируют РААС и способствуют усиленной экскреции Na и периферической вазодилатации. ANP и BNP рассматриваются как потенциальные маркеры оценки функционального состояния сократительного потенциала сердечной мышцы. При сердечной недостаточности концентрации ANP и BNP в плазме увеличиваются пропорционально угрозе остановки сердца. Недавние исследования показали, что NP важны

• см. также раздел «Кардиомаркеры», стр. 5



для защиты против перегрузки жидкостью и высокого давления. В гомеостаз жидкости и баланс электролитов также вовлечены другие регулирующие механизмы, включая ренин-ангиотензиновую систему, АДГ и симпатическую нервную систему. Открытие NP сосредоточило дополнительное внимание на эндокринных механизмах, влияющих на диурез и тонус сосудов. Предполагают, что при этих патофизиологических состояниях высокие циркулирующие уровни NP являются защитой против вазоконстрикции и Na-сохраняющих механизмов.

Предсердный натрийуретический пептид (ANP)

ANP – гормон белковой природы, синтезируемый в миоцитах предсердия как прогормон, в ответ на растяжение (увеличение объема внутрисосудистой жидкости при различных патологических состояниях, изменение положения тела из вертикального в горизонтальное, физическая нагрузка). Выработка ANP возрастает под влиянием глюкокортикоидов, АДГ, эндотелина через α -адренорецепторы. Первичной тканью-мишенью для ANP служат почки, но он действует также на периферическое сопротивление артерий. В почках ANP усиливает тонус приводящих артериол, тем самым повышая давление в клубочке, т.е. увеличивает фильтрационное давление. ANP способен сам по себе усиливать фильтрацию, даже если внутриклубочковое давление не меняется. Это приводит к увеличению экскреции Na вместе с большим количеством первичной мочи. Увеличение экскреции Na дополнительно обусловлено подавлением ANP секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом. Также экскреция Na усиливается путем прямого действия ANP на проксимальные канальцы нефрона и непрямого ингибирования синтеза и секреции альдостерона. ANP ингибирует секрецию АДГ из задней доли гипофиза.

Все эти механизмы в конечном счете направлены на то, чтобы вернуть к норме увеличенное количество Na и увеличенный объем воды в организме, возникшие в результате патологических воздействий. Факторы, активирующие ANP, противоположны тем, которые стимулируют образование AT II.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP)

BNP вызывает спектр диуретических, натрийуретических и гипотензивных эффектов, подобных тем, что вызывает ANP. Действие BNP направлено на уменьшение нагрузки на миокард: усиление диуреза, увеличение экскреции Na, снижение артериального давления. Связываясь со специфическими рецепторами в органах-мишенях, BNP вызывает вазодилатацию, подавление секреции ренина. Первичной тканью мишенью BNP являются почки, где основной эффект BNP направлен на усиление тонуса приводящих артериол, что вызывает повышение давления в клубочке и увеличение экскреции Na с большим количеством первичной мочи. Усиление экскреции Na происходит также за счет способности BNP подавлять секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, прямого действия на проксимальные канальцы нефрона, непрямого ингибирования секреции альдостерона, стимулированную AT II, и ингибирования АДГ задней долей гипофиза. Кроме того, BNP может усиливать фильтрацию первичной мочи без увеличения давления в клубочках, что также приводит к повышенной экскреции Na. Действие BNP направлено также на поддержание сосудистого тонуса. Воздействуя на рецепторы гладкомышечных клеток, BNP стимулирует образование циклической гуанилатциклазы и вазодилатацию. Уровень BNP в плазме крови существенно увеличен при нарушении функции сердца, почечной недостаточности, болезнях печени и у пациентов с различными формами вторичной гипертензии.

Необходимо отметить, что неактивная N-терминальная часть proBNP (Nt-proBNP) выводится почками, а деградация активного BNP осуществляется при участии нейтральной эндопептидазы и не зависит от функции почек.

Эндотелин

Эндотелин – один из наиболее сильных вазоконстрикторов, относящихся к группе цитокинов. Норадреналин, АДГ и ИЛ-1 стимулируют его высвобождение из эндотелиальных клеток, а эндотелин в свою очередь увеличивает уровень ANP, АДГ и альдостерона в плазме. Содержание эндотелина в плазме повышено у пациентов с застойной сердечной недостаточностью,

но не коррелирует с системным сосудистым сопротивлением или сердечным выбросом.*

Кортикостероиды и АКТГ

В регуляции водно-солевого обмена могут участвовать как минералокортикостероиды (МК), так, хотя и в меньшей степени, глюкокортикостероиды (ГК). Общим свойством МК является более сильное и избирательное действие на водно-солевой обмен, чем на углеводный. Естественные МК – альдостерон и дезоксикортикостерон практически не обладают ГК активностью. У человека альдостерон является основным, физиологически наиболее важным и активным МК.

Хотя основная функция ГК – регуляция метаболизма углеводов, белков и жиров, они оказывают также

определенное МК действие – способствуют задержке Na, хлора и воды, усилению выведения катионов K и Ca. Основной ГК гормон – кортизол способствует повышению кровяного давления, задержке воды и солей в организме. Кортикостерон – сравнительно малоактивный ГК, по сравнению с кортизолом обладает ощутимой МК активностью, которая, все же, гораздо слабее, чем у альдостерона.

АКТГ в основном регулирует синтез кортизола, но в некоторой степени АКТГ повышает синтез и секрецию МК – дезоксикортикостерона и альдостерона. Однако АКТГ не является основным регулятором синтеза и секреции альдостерона. Основным механизмом регуляции синтеза и секреции альдостерона – это РААС.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
900-017	BCM Diagnostics	[ARG8]-вазопрессин (AVP, АДГ) с экстракцией, 96
900-153	BCM Diagnostics	Окситоцин, 96
749-8600	DBC	Альдостерон, 96
по запросу	DBC	Ренин, 96
S-1188	Peninsula	Ангиотензин I (с экстракцией), 96
S-1133	Peninsula	Ангиотензин II (с экстракцией), 96
KK-ACE	Buhlmann	Ангиотензин превращающий фермент (ACE), 100 (детекция 382 нм, требуется диоксан)
KK-ACK	Buhlmann	Ангиотензин превращающий фермент (ACE), кинетически, 100 (340нм)
KK-ACK2	Buhlmann	Ангиотензин превращающий фермент (ACE), кинетически, 2x50 (340нм)
S-1131	Peninsula	Предсердный натрийуретический пептид альфа (ANP 1-28) (с экстракцией), 96
442-0892	Biomedica	Предсердный натрийуретический пропептид альфа (proANP), 96
442-0852	Biomedica	Мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment), 96
442-1204	Biomedica	Мозговой натрийуретический пропептид (Nt-proBNP), 96
S-1194	Peninsula	Мозговой натрийуретический пептид (BNP-32) (без экстракции), 96
442-0872	Biomedica	Натрийуретический пропептид C-типа (Nt-proCNP) без экстракции, 96
749-2000	DBC	Кортизол, 96
449-2000	DSL	Кортизол, 96
414-2102	ADALTIS	Кортизол, 96
7023	Biomerica	Адренокортикотропный гормон (АКТГ), 96
900-097	BCM Diagnostics	Кортикостерон, 96

* См. раздел «Факторы роста», стр. 392