

Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику изменения натрийуреза у гипертоников с разным профилем артериального давления

Г.П.Арутюнов, Д.О.Драгунов, А.В.Соколова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Резюме

Цель исследования – изучение взаимосвязи кривых натрийурез–время с суточным профилем артериального давления (АД), а также изучение влияния мочегонной терапии на динамику натрийуреза и профиль АД.

Материалы и методы. Из группы пациентов, участвовавших в ранее проведенном нами исследовании по изучению типов натрийуретических кривых, были отобраны пациенты ($n=56$), которые имели признаки ухудшения хронической сердечной недостаточности и которым требовалось назначение мочегонной терапии. Пациенты получали торасемид SR или IR.

Результаты. Показано, что у пациентов может изменяться тип натрийуретической кривой, а также профиль АД. Ухудшение натрийуреза чаще и раньше по времени наступает в группе торасемид IR по сравнению с группой торасемид SR ($p<0,05$). Наибольшим образом тип кривой связан с повышением уровня белка ТНР, переходом из одного типа кривой в другой, длительностью гипертонической болезни (ГБ). Показано, что чем длительнее анамнез ГБ, тем выше уровень влияния ангиотензина II (АТ II). Вероятность перехода из 3-го типа кривой ко 2-му – 83,93% (отношение шансов – ОШ 11,667); вероятность перехода из 2-го типа кривой к 1-му – 92,86% (ОШ 120,0). Установлено, что основными предикторами, изменяющими профиль АД в худшую сторону, являются: чрезмерное употребление соли (ОШ 1,4), длительность ГБ (ОШ 3,5), тип натрийуретической кривой (ОШ 3,4). Вероятность изменения суточного профиля АД на non-dipper или night-peaker составляет 83,3% (ОШ 21,0).

Заключение. С течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия, увеличивается экскреция ТНР, что является маркером прогрессирующего фиброза тубулоинтерстициальной ткани почек, нарастает активность АТ II и изменяется профиль АД, что доказывает необходимость мониторинга натрийуреза.

Ключевые слова: натрийурез, белок ТНР, ангиотензин II, тубулоинтерстициальная ткань, профиль артериального давления.

Effects of loop diuretics with different half-elimination times on natriuresis changes in hypertensive patients with different blood pressure profile

G.P.Arutunov, D.O.Dragunov, A.V.Sokolova

Summary

The aim is to study the interaction of natriuresis curves with 24-h blood pressure (BP) profile, as well as to study the effect of diuretic therapy on natriuresis changes and on the BP profile.

Materials and methods. From the group of patients who participated in the study on the types of natriuretic curves we selected patients ($n=56$) with signs of deterioration of chronic heart failure (CHF) and who should be prescribed diuretic therapy. Patients received torasemide SR or IR.

Results. It was demonstrated that type of natriuresis curves and blood pressure (BP) profile could be changed. Deterioration of natriuresis more often and earlier were observed in torasemide IR group compared with torasemide SR group of patients ($p<0,05$). The type of natriuresis curve is associated with increasing of Tamm–Horsfall protein (THP) level, switching from one to another type of curve and duration of GB. It was shown that long-lasting hypertension (GB) was associated with high level of angiotensin II (A II). The likelihood of changes in 3ed curve to 2ed one is 83,93% (OR 11,667); the likelihood of changes in 2ed curve to 1st one – 92,86% (OR 120,0). The main predictors of BP profile could cause side effects were over use of salt (OR 1,4), long-lasting GB (OR 3,5), the type of natriuresis curves (OR 3,4). The likelihood of daily BP non-dipper or night-peaker profile to be changed is 83,3% (OR 21,0).

Conclusion. The significant impairment of sodium excretion and increasing THP excretion are the markers of progressive renal tubulointerstitial fibrosis in the patients with modified natriuresis. The activity of A II is increasing and BP profile is changing and all these changes prove the necessity for monitoring natriuresis.

Key words: natriuresis, TH protein, angiotensin II, BP profile.

Сведения об авторах

Арутюнов Григорий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Драгунов Дмитрий Олегович – ассист. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: tamops2211@gmail.com

Соколова Анна Викторовна – ассист. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Потребление соли регулирует уровень артериального давления (АД): чем длительнее гипертонический анамнез, тем больше нарушается равновесие между потреблением и выделением натрия. Мониторинг натрийуреза является методом обследования больных артериальной гипертензией (АГ). По-видимому, динамика натрийуреза имеет собственное прогностическое значение. Накопленный опыт позволяет считать, что чем больше разность между потреблением и выделением натрия, тем более характерен суточный профиль АД по типу non-dipper. Ранее нами было установлено, что суточный натрийуретический профиль имеет несколько типов кривых, зависящих от концентрации натрия и времени [1]. Можно предположить прогностическую роль различных типов кривых. Цель исследования – изучение взаимосвязи

кривых натрийурез–время с суточным профилем АД, а также изучение влияния мочегонной терапии на динамику натрийуреза и профиль АД.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах в соответствии с правилами ICH GCP. Исследование было одобрено этическим комитетом Городской клинической больницы №4, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; АГ I–II стадии, 1–2-й степени; наличие признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН); употребление соли более 6 г/сут; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с тяжелой сопутствующей патологией в состоянии декомпенсации, скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², вычисленной по формуле Кокрофта–Голта; тяжелые или неконтролируемые АГ на момент отбора (систолическое АД > 180 мм рт. ст. или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.); нефротический синдром; беременность, период лактации.

Скрининг больных для включения в исследование осуществлялся на основании базы данных пациентов, принимавших участие в эпидемиологическом исследовании по изучению влияния соли на натрийурез [3]. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, имели заранее известный натрийурез. На момент включения в исследование их состояние требовало титрации доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и назначения мочегонных препаратов.

В исследование были включены 56 пациентов (средний возраст 47±7,5 года), клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. После титрования дозы ИАПФ, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов доза препарата составляла 75% от терапевтической. Пациенты были рандомизированы по принципу четных и нечетных чисел на 2 группы: торасемид SR (n=28) и торасемид IR (n=28).

Метод определения натрийуреза. Натрийурез определялся в 8 порциях анализа мочи по Зимницкому с помощью спектрофотометрического анализа. Использовались тест-системы МЭТ-Cl-PC и МЭТ-Креатинин-PC.

Метод определения суточного мониторирования АД. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора МнСДП-2. Результаты анализировались с помощью программного обеспечения VPLabR.

Метод определения белка Тамма–Хорсфалла. Белок ТНР определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), реактивов ИФА, набора Human T-H glycoprotein, ТНР ELISA.

Метод определения ангиотензина II (АТ II). Концентрация АТ II определялась в плазме методом ИФА.

Характеристика исследуемых препаратов. Между собой сравнивались торасемид SR (замедленного высвобождения) и IR (немедленного высвобождения). Пациенты получали торасемид SR или IR в дозе 10 мг/сут в 09:00 утра.

Методы статистической обработки материала. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 6.1 и SPSS 20.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S) или медиана, 25 и 75-й процентиля. Для сравнения групп применялся критерий Вилкоксона. Чистота воздействия факторов риска определялась с помощью критерия отношения шансов (ОШ). С целью выявления связи факторов между собой были использованы многомерная и логит-регрессионная модели, непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Для описания времени перехода из одного события в другое был использован метод Каплана–Мейера. Статистически значимыми признавали значения $p < 0,05$.

Результаты

1. Типы натрийуретических кривых.

Ранее нами было описано 3 типа натрийуретических кривых (рис. 1):

1) изогипонатрийуретический тип – крайне низкие концентрации натрия (0–50 ммоль/л) во всех порциях мочи и отсутствие колебаний концентрации натрия более 50 ммоль/л при сравнении проб (изогипонатрийурия);

2) гипонатрийуретический тип – концентрации натрия (50–100 ммоль/л) во всех порциях мочи (гипонатрийурия) и умеренные колебания натрия в моче в течение суток (100 ммоль/л), отсутствие колебаний натрия в течение суток при сравнении проб;

3) изонатрийуретический тип – умеренное снижение концентрации натрия (100–200 ммоль/л) во всех порциях мочи и отсутствие колебаний натрия в пробах мочи более 100 ммоль/л (изонатрийурия).

Среди пациентов, включенных в исследование, изогипонатрийуретический тип был у 25% (n=14); гипонатрийуретический тип – 29% (n=16); изонатрийуретический тип – 46% (n=26).

2. Доказательство связи с поражением тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек

В рамках исследования была проверена связь с маркерами поражения ТИТ. Кривой изогипонатрийуретического типа соответствовал наибольший уровень корреляции и с α₁-микроглобулином (R=0,62; $p < 0,05$), и с β₂-микроглобулином (R=0,41; $p < 0,05$); кривой гипонатрийуретического типа соответствовал уровень корреляции α₁-микроглобулина (R=0,35; $p < 0,05$) и β₂-микроглобулина (R=-0,69; $p < 0,05$); кривой изонатрийуретического типа соответствовал уровень корреляции α₁-микроглобулина (R=-0,86; $p < 0,05$), β₂-микроглобулина (R=0,27; $p < 0,05$). Приведенные данные показывают, что наибольшая положительная корреляция с 2 маркерами поражения ТИТ почек наблюдается при 1-м типе кривой, тогда как положительная корреляция с кривыми гипонатрийуретического и изонатрийуретического типов проявляется только с 1 маркером поражения ТИТ почек.

3. Динамика типов натрийуретических кривых: гипонатрийуретического и изонатрийуретического

Учитывая возможность перехода из одного типа натрийуретической кривой в другой и изменение профиля АД с течением времени, за пациентами, имеющими кривые гипонатрийуретического и изонатрийуретического типов, было продолжено наблюдение. Медиана наблюдения за пациентами составила 29 (27–38) мес. Зафиксированы переходы от одного типа натрийуретической кривой к другому: в группе пациентов, получавших торасемид SR, не изменили тип кривой 23 пациента, в гипонатрийуретический тип кривой перешли 2 пациента, в изогипонатрийуретический тип кривой – 3; в группе пациентов, получавших торасемид IR, в изогипонатрийуретический тип кривой перешли 11 пациентов, в гипонатрийуретический тип – 8, у 9 – тип кривой не изменился, 3 пациента, имевшие изначальный изонатрийуретический тип кривой, перешли к кривой изогипонатрийуретического типа.

Таблица 1. Основные клинические характеристики (n=56)

Показатель	Значение	Профиль АД/длительность анамнеза ГБ	Количество потребляемой соли, г
Мужчины, n (%)	18 (32)	dipper	15,5±3,0
Женщины, n (%)	38 (68)	non-dipper	18,0±2,0
АД, мм рт. ст.	145±12,9/90±8,3	night-peaker	17,5±2,3
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74±6,8	<5 лет	15,4±2,2
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±2,5	От 5 до 10 лет	14,9±3,6
Фракция выброса, %	44,8±5,1	>10 лет	17,2±2,6

На рис. 2 и 3 показан переход от одного типа натрийуретической кривой к другому: ухудшение натрийуреза чаще и значительно раньше во времени наступает в группе торасемида IR по сравнению с группой торасемида SR. Изменение типа кривых наступает через 23 мес при изначальном гипонатрийуретическом типе кривой и через 26 мес при изначальном изонатрийуретическом типе кривой у пациентов, получавших торасемид IR; у пациентов, получавших торасемид SR, переход происходит на 26 и 27-м месяце наблюдения соответственно. Различия в группах были достоверны ($p < 0,05$).

4. Динамика изменения суточного профиля АД в зависимости от натрийуреза

Всем пациентам был определен суточный профиль АД: в группе пациентов, получавших торасемид SR, профиль АД dipper имели 26 больных, non-dipper – 2, профиль АД night-peaker в этой группе не был зафиксирован; в группе пациентов, находившихся на лечении торасемидом IR, профиль АД dipper имели 18 больных, non-dipper – 6, night-peaker – 4.

Среди пациентов, изменивших тип натрийуретической кривой:

- на изогипонатрийуретический тип: профиль АД dipper имели 5 больных, non-dipper – 7, night-peaker – 2;
- на гипонатрийуретический тип: профиль АД dipper имели 8 человек, non-dipper – 1, night-peaker – 1;
- на изонатрийуретический тип: профиль АД dipper имел 31 человек, night-peaker – 1, профиль non-dipper не был зафиксирован.

5. Влияние длительности анамнеза АГ на динамику натрийуреза

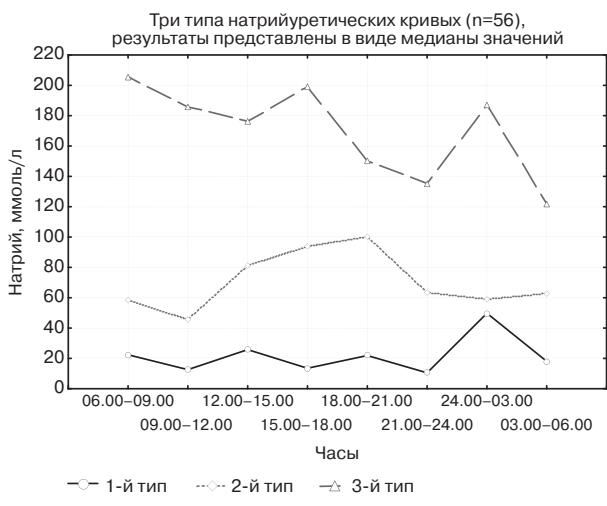
Проведен анализ типа кривых у пациентов в зависимости от длительности АГ на момент начала исследования. Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности АГ: менее 5 лет (17 больных), от 5 до 10 лет (24), более 10 лет (15). На рис. 4 представлены общие (для групп SR и IR) данные по переходу от одного типа кривых к другому: чем длительнее анамнез АГ, тем более часто происходили ухудшения натрийуретической кривой. Как видно из рис. 4, пациенты, получающие торасемид IR, имеют более раннее начало перехода из одного типа кривой в другой. Аналогичный график для пациентов, получавших торасемид SR, технически невозможно построить, так как ухудшение типа кривых происходило только у пациентов с гипертоническим анамнезом 10 и более лет и от 5 до 10 лет.

6. Динамика типов натрийуретических кривых в зависимости от ТНР и АТ II

Для установления взаимосвязи влияния изначального типа натрийуретической кривой и первоначального уровня АТ II на следующие факторы: уровень АТ II, ТНР, длительность течения ГБ, переход из одного типа в другой, был проведен многофакторный анализ и построены карты Парето. Выявлено, что более всего тип кривой связан с повышением уровня белка ТНР, переходом из одного типа кривой в другой, длительностью гипертонической болезни (ГБ). Уровень АТ II до лечения влиял на уровень АТ II после лечения и был связан с длительностью ГБ: чем длительнее ГБ, тем выше уровень влияния АТ II. Также была выявлена статистически значимая связь факторов длительности ГБ и перехода из одного типа кривой в другой.

Проведен многофакторный анализ связи типа натрийуретической кривой и получаемого препарата, длительности ГБ с уровнем экскреции белка ТНР, активности АТ II (табл. 2 и 3). Для кривой изогипонатрийуретического типа характерны максимальные активность АТ II и экскреция белка ТНР по сравнению с кривой гипонатрийуретического типа. Такая же зависимость прослеживается между группами торасемида SR и IR: в группе торасемида SR независимо от типа кривой наблюдаются меньшая экскреция белка ТНР и меньший уровень активности АТ II по сравнению с группой торасемида IR, что наиболее харак-

Рис. 1. Типы натрийуретических кривых.



терно для пациентов с длительностью ГБ от 5 до 10 лет и более 10 лет.

Проанализировано отношение уровня активности АТ II и экскреции ТНР ко времени: с течением времени растет активность АТ II и увеличивается выделение белка ТНР, что свидетельствует о поражении ТИТ почек (рис. 5).

7. Риск перехода из одного типа натрийуретической кривой в другой

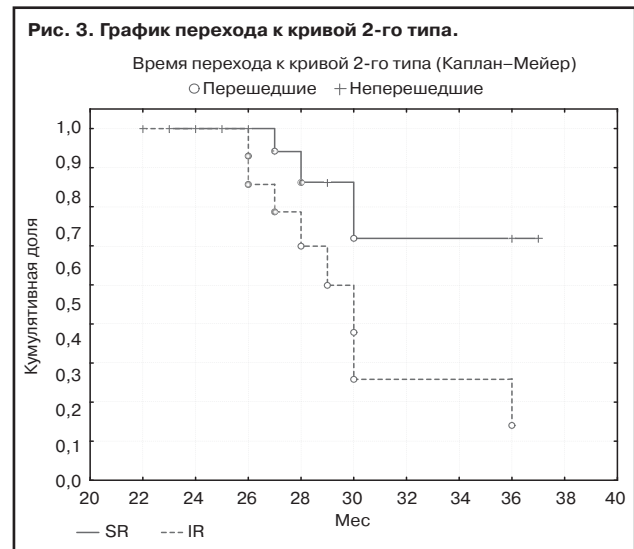
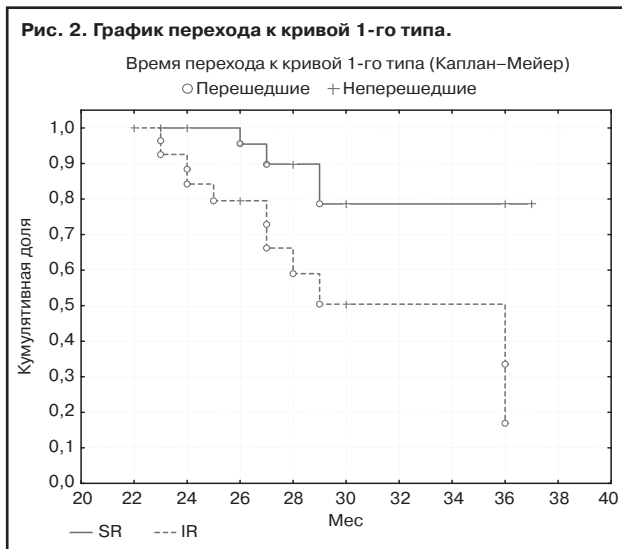
При подсчете общего риска перехода от одного типа кривой к худшему типу были получены следующие результаты: вероятность перехода от изонатрийуретического типа кривой к гипонатрийуретическому – 83,93% (ОШ 11,667); вероятность перехода от гипонатрийуретического типа кривой к изогипонатрийуретическому – 92,86% (ОШ 120,00). Как следует из представленных результатов, с течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение процесса экскреции натрия, увеличивается выделение белка ТНР, что является маркером прогрессирующего фиброза ТИТ почек, и нарастает активность АТ II, что доказывает необходимость мониторинга натрийуреза у больных АГ и с ХСН, а также подтверждает необходимость рационального назначения диуретической терапии у этой группы пациентов: диуретики с пролонгированным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) существенно замедляют процессы повреждения ТИТ почек.

8. Риск изменения суточного профиля АД

При статистической обработке полученных данных выявлено, что основными предикторами, изменяющими профиль АД в худшую сторону, являются: чрезмерное употребление соли (ОШ 1,4), длительность гипертонического анамнеза (ОШ 3,5), тип натрийуретической кривой (ОШ 3,4). Вероятность изменения суточного профиля АД на non-dipper или night-peaker составляет 83,3% (ОШ 21,0).

Обсуждение

У здорового человека экскреция натрия с мочой прямо пропорциональна количеству натрия в организме, в связи с чем колебания его незначительны, несмотря на то что поступление в организм может варьировать в значительных пределах. Строение и функционирование почек оптимально приспособлены для пассивного транспорта основной части натрия [4, 5]. В основном повышение АД служит физиологическим ответом, призванным поддержать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости в нормальных пределах. Ухудшение механизмов, ответственных за отношение давление/натрийурез, перемещает кривую «вправо» – так, чтобы более высокие цифры АД были необходимы для достижения выделения доста-



точного количества натрия с мочой, требуемого для поддержания гомеостаза, и таким образом постоянно сохраняются высокие цифры АД [6, 7].

В довольно большом количестве исследований была доказана связь между соль-чувствительной АГ и поражением ТИТ (например, при лекарственно-индуцированном интерстициальном нефрите АГ сопутствовала у 5 из 8 пациентов [8], при ВИЧ-ассоциированном интерстициальном нефрите – 59% больных). Также имеются экспериментальные исследования, в которых вызывали развитие АГ путем индукции воспаления в ТИТ (например, при перегрузке белком или циклоспорином). Существуют экспериментальные модели, в которых поражение интерстиция вызвано перегрузкой солью [9].

Высокая связь АГ с поражением ТИТ обусловлена нарушением процессов реабсорбции натрия, а следовательно, и натрийуреза [10]. Основным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который действует в почечных канальцах, является АТ II. В частности, в ряде исследований показано, что концентрация в почке АТ II выше, чем его циркулирующий уровень [11]. Кроме того, показано, что увеличенная концентрация АТ II в почке приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов и в дальнейшем – к структурным изменениям [12, 13]. АТ II является одним из наиболее мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме. Это происходит как за счет прямых механизмов су-

Рис. 4. Типы кривых в зависимости от длительности АГ.

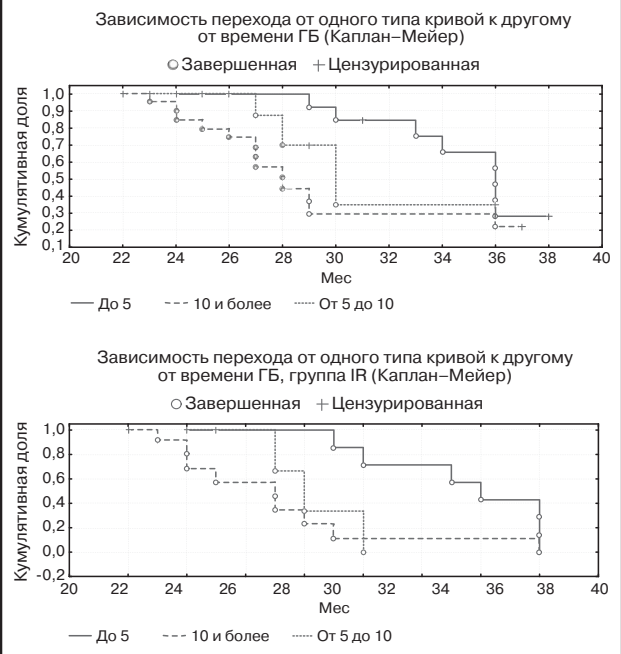
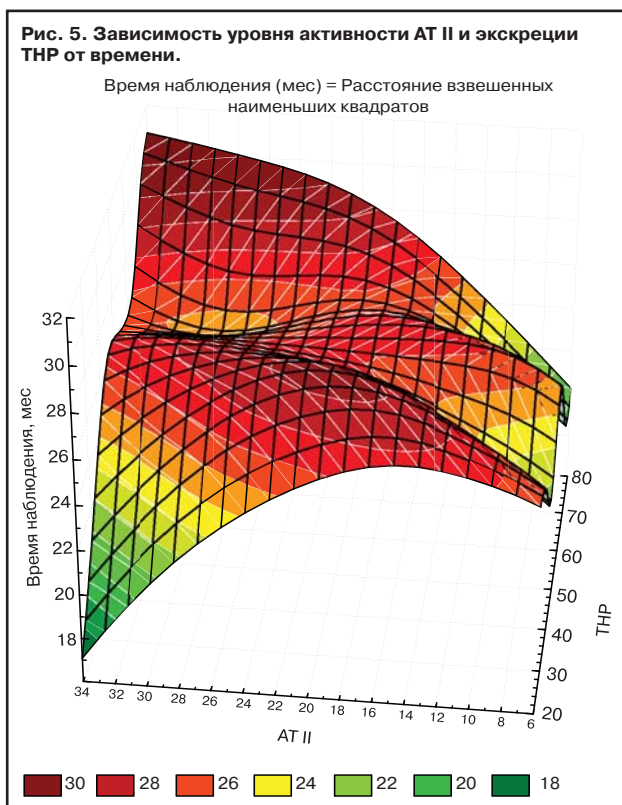


Таблица 2. Уровень белка ТНР в группах

Торасемид	Переход в тип кривой	Длительность АГ, годы	Число пациентов (n)	Среднее значение уровня ТНР (мг)±S
SR	Нет перехода	<5	8	33,7±8,5
	Нет перехода	>10	7	39,6±3,9
	Нет перехода	5–10	8	34,2±9,1
	В 1-й	>10	3	51,9±6,0
	Во 2-й	<5	1	35,2
	Во 2-й	>10	1	35,6
IR	Нет перехода	<5	1	31,2
	Нет перехода	>10	4	65,5±0,3
	Нет перехода	5–10	4	57,5±16,9
	В 1-й	<5	2	52,4±18,2
	В 1-й	>10	7	62,5±7,7
	В 1-й	5–10	2	51,7±23,4
	Во 2-й	<5	5	41,6±5,3
	Во 2-й	>10	2	43,3±1,4
	Во 2-й	5–10	1	41,2

Таблица 3. Уровень АТ II в группах

Торасемид	Переход в тип кривой	Длительность АГ, годы	Число пациентов (n)	Среднее значение уровня АТ II (нг/мл)±S
SR	Нет перехода	<5	8	14,2±2,8
	Нет перехода	>10	7	25,2±4,3
	Нет перехода	5–10	8	18,2±0,7
	В 1-й	>10	3	24,8±6,03
	Во 2-й	<5	1	19,9
	Во 2-й	>10	1	26,8
IR	Нет перехода	<5	1	29,4
	Нет перехода	>10	4	27,3±4,8
	Нет перехода	5–10	4	27,4±2,1
	В 1-й	<5	2	19,7±2,3
	В 1-й	>10	7	27,8±3,5
	В 1-й	5–10	2	23,2±2,7
	Во 2-й	<5	5	19,02±1,6
	Во 2-й	>10	2	30,5±2,5
	Во 2-й	5–10	1	25,8



жения почечных артериол, изменения претубулярного кровотока, прямого воздействия на эпителиальные транспортные клетки, так и за счет действия на альдостерон, что приводит к усилению реабсорбции натрия [13].

В исследовании, проведенном F.Visser и соавт., изучалось влияние АТ II на функцию почек у соль-чувствительных нормотоников. Исследователи пришли к выводу, что для соль-чувствительных также характерна гиперактивация почечной РААС [14]. G.Kimura и B.Brenner [15] показали, что кривые давление–натрийурез различаются у сольчувствительных и соль-резистентных пациентов с АГ. Кроме того, они предложили 3 основных почечных механизма, приводящих к развитию АГ:

- повышение клубочково-сосудистого сопротивления;
- снижение в целом ультрафильтрации в почках;
- увеличение канальцевой реабсорбции натрия.

R.Johnson и G.Schreiner [16] подчеркнули роль микрососудистых повреждений и тубулоинтерстициального фиброза в развитии соль-чувствительной АГ, сдвигая кривую давление–натрийурез вправо. Они показали, что введение АТ II [17] и фенилэфрина [18] может приводить к повреждению почечных микрососудов и тубулоинтерстициальному фиброзу и соль-чувствительной АГ, даже когда гиперактивность симпатической системы и РААС была достаточно краткосрочна.

Аналогичные изменения в почках также были описаны в нескольких экспериментальных моделях: циклопорининдуцированной АГ, естественного старения и соль-чувствительной АГ [19]. У соль-чувствительных пациентов на фоне диеты с высоким содержанием соли реабсорбция натрия в проксимальных канальцах была повышена по сравнению с группой соль-резистентных. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что реабсорбция натрия в проксимальных канальцах является важным фактором, определяющим изменение отношения давление/натрийурез, которое происходит у соль-чувствительных пациентов с АГ независимо от изменения почечной гемодинамики [20, 21].

В исследовании G.Kimura показано, что потеря функционального почечного резерва в результате снижения способности к ультрафильтрации либо усиления канальцевой реабсорбции натрия индуцирует чувствительный к соли тип АГ. Избыточное потребление соли пациентами с соль-чувствительностью приводит к нарушению экскреции натрия, что ведет к повышению АД в течение ночи. Ночная АГ компенсируется снижением натрийуреза в дневное время и повышает АД и натрийурез в ночное время [22]. В исследовании, проведенном Y.Nigashi и соавт., показано, что при наблюдении за пациентами, находящимися на низкосолевой диете, профили АД статистически не различались в группе соль-чувствительных и соль-резистентных, в то время как при наблюдении высокосолевой диеты резко увеличивалось ночное повышение АД. Авторы продемонстрировали, что ночное повышение АД специфично именно для соль-чувствительных пациентов [23].

Эти данные нашли подтверждение в проведенном нами исследовании: наибольший уровень потребления соли отмечен у пациентов с неблагоприятными типами кривых (non-dipper 18,0±2,0; night-peaker 17,5±2,3) по сравнению с пациентами, имевшими профиль АД dipper 15,5±3,0 (15 г – средний уровень потребления соли в промышленно развитых странах). Наиболее эффективный способ изменить неблагоприятный профиль АД – это на-

значить адекватную диуретическую терапию, которая способствовала бы нормализации натрийуретического профиля и тем самым приводила бы к нормализации профиля АД. Это подтверждается данными исследования: в группе торасемида IR число пациентов с неблагоприятным профилем АД было достоверно больше, чем в группе торасемида SR.

Кроме того, пациенты с I-м типом натрийуретической кривой (для нее характерна максимальная реабсорбция натрия) имели максимальный уровень АТ II и наибольший уровень экскреции белка ТНР, что указывает на выраженные поражения ТИТ почки. В ряде проведенных исследований [24] сообщается, что пикообразный диурез, характерный для диуретиков с коротким $T_{1/2}$, также приводит к ускорению фиброза в ТИТ почки. Как показала наше исследование, этот дополнительный факт существенно ухудшает прогноз пациентов, ускоряя процессы фиброза в почке, и провоцирует ухудшение процессов экскреции натрия, изменение суточного профиля АД.

С течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия, увеличивается экскреция ТНР (что является маркером прогрессирующего фиброза ТИТ почек) и нарастает активность АТ II, изменяется суточный профиль АД на неблагоприятный (что доказывает необходимость мониторинга натрийуреза).

Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Патент №2490636. Электронные бюллетени – изобретения и полезные модели. 2013; 23.
2. Fukuda M, Kimura G. Salt sensitivity and nondippers in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Reports* 2012; 14 (5): 382–7.
3. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Эпидемиология артериальной гипертензии: ее взаимосвязь с поражением почек и феноменом соль-чувствительности. *Клиническая нефрология*. 2013; 2: 67–70.
4. Deetjen P, Kramer K. Die Abhängigkeit des O_2 – Verbrauches der Niere von der Na – Rückresorption. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 1961; 273: 636–50.
5. Шмидт П., Тевса Г. Физиология человека. В 3 т. Т. 3. Пер. с англ. 3-е изд. М.: Мир, 2005; с. 788–98.
6. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertens* 1996; 27: 481–90.

7. Rodriguez-Iturbe BO, Vaziri ND. Salt-sensitive hypertension – update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (4): 992–5.
8. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 718–22.
9. Alvarez V, Quiroz Y, Nava M et al. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 1132–41.
10. Quiroz Y, Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. The role of T cells in the pathogenesis of primary hypertension published online ahead of print. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (4): 2–5.
11. Navar LG, Nishiyama A. Why are angiotensin concentrations so high in the kidney? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 107–15.
12. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
13. Kobori H, Nangaku M, Navar LG et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251–87.
14. Visser FW, Boonstra AH, Tilia Lely A et al. Renal response to angiotensin II is blunted in sodium-sensitive normotensive men. *Am J Hypertens* 2008; 21 (3): 323–8.
15. Kimura G, Brenner BM. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 341–9.
16. Johnson RJ, Schreiner G. Hypothesis: is essential hypertension an acquired tubulointerstitial renal disease? *Kidney Int* 1997; 52: 1169–79.
17. Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P et al. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertens* 1999; 33: 1013–9.
18. Johnson RJ, Gordon KL, Suga S et al. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertens* 1999; 34: 151–9.
19. Chiolero A, Würzner G, Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (3): 452–8.
20. Chiolero A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertens* 2000; 36: 631–7.
21. Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension short review of the evidence. *Hypertens* 2003; 41: 1000–5.
22. Kimura G, Dobi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens Research* 2010; 33: 515–20.
23. Higashi Y, Osbima T, Ozono R et al. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens* 1997; 30: 163–7.
24. Rosón MI, Cavallero S, Della Penna S et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. *Kidney International* 2006; 70: 1439–47.

— * —