© Коллектив авторов, 1999
УДК 612.46:612.392.7/.8

А.Г. Кучер, А.М. Есаян, Ю.А. Никогосян, Ю.А. Ермаков, В.А. Константинова, Л.Н. Куколева, И.Г.Каюков

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ПОЧЕК ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ НА НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ БЕЛКА И ЕГО ДЕРИВАТОВ

A.G.Kucher, A.M.Essaian, Yu.A.Nikogosyan, Yu.A.Ermakov, V.A.Konstantinova, L.N.Kukoleva, I.G.Kayukov

SPECIFIC FEATURES OF FUNCTIONAL RESPONSE OF THE KIDNEYS OF HEALTHY INDIVIDUALS TO LOADING WITH DIFFERENT KINDS OF PROTEIN AND ITS DERIVATIVES

Курс нефрологии и диализа, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Наибольшая выраженность гиперфильтрационной реакции была обнаружена у здоровых лиц при острых пероральных нагрузках мясным белком в количестве 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела (ИМТ). Применение изолята из соевых бобов SUPRO 760 (в эквиваленте 1,0 г белка/кг ИМТ), мочевины (1,0 г белка/кг ИМТ) и мяса (0,5 г белка/кг ИМТ) вызывало развитие гиперфильтрационного ответа сравнимой выраженности и длительности. Напротив, нагрузки набором синтетических аналогов незаменимых амино- и кетокислот (кетостерил — 1,0 г белка/кг ИМТ), SUPRO 760 (0,5 г белка/кг ИМТ) и комбинацией соевым изолятом и мясом (по 0,3 г белка каждого вида/кг ИМТ) практически не увеличивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Не исключено, что нарастание СКФ при белковых нагрузках в некоторой мере связано с изменениями состава тубулярной жидкости вследствие большей экскреции конечного метаболита протеинов — мочевины. Пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными белками, по-видимому, довольно значительно различаются, хотя для раскрытия причин таких различий, как и собственно механизмов становления гиперфильтрационной реакции, несомненно, требуются дальнейшие исследования. Существенно меньшая степень потенциальной гиперфильтации, способной развиться при применении соевых изолятов, дает дополнительные основания рекомендовать их в качестве пищевых добавок в низкобелковые рационы пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: почки, здоровые лица, нагрузочные пробы, белок, мочевина, аминокислоты, гиперфильтрация.

ABSTRACT

The hyperfiltration reaction was most pronounced in healthy people after acute peroral meat protein loadings such as 1,0 g of protein /kg of the ideal body mass (IBM). The use of isolates from soy-beans SUPRO 760 (in equivalent to 1,0 g of protein / kg of IBM), urea (1,0 g of protein / kg of IBM) and meat (0,5 g of protein / kg of IBM) resulted in the development of hyperfiltration response of comparable degree and duration. On the contrary, loading with a set of synthetic analogues of essential amino acids and ketoacids (ketosteryl — 1,0 g of protein / kg of IBM), SUPRO 760 (0,5 g of protein / kg of IBM) and a combination of the soy-bean isolate and meat (0,3 g of protein from each kind per kg of IBM) practically did not increase the glomerular filtration rate (GFR). It can't be excluded that the increase of the GFR under protein loadings is in certain degree connected with the changes in the composition of the tubular fluid due to greater excretion of the final metabolite of proteins — urea. The ways of the development of hyperfiltration in loadings with vegetable and animal proteins seem to be considerably different although further investigations are undoubtedly necessary for disclosing the causes of such differences as well as of the proper mechanisms of the development of hyperfiltration reactions. Substantially less degree of potential hyperfiltration which can develop when soy-bean isolates are used gives additional reasons to recommend them as alimentary additive to low protein ration of patients with chronic renal failure.

Key words: kidney, healthy people, loading tests, protein, urea, amino acids, hyperfiltration.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного кровотока при повышенном потреблении или острых нагрузках белком — хорошо известный феномен [1, 4–9, 11]. Существуют ряд свидетельств того, что разные виды протеинов, в частности, растительные или животные, приводят к развитию гиперфильтрационной реакции различной выраженности [4, 5, 12], а нарастание СКФ или почечного кровотока в ответ на введение аминокислот регистрировалось не всеми исследователями [10].

О конкретных механизмах, вызывающих повышение гломерулярной фильтрации и почечного кровотока при увеличении потребления белка или его дериватов, известно крайне мало. Кроме того, недостаточно изучены функциональные последствия гиперфильтрации, в частности, изменения почечной экскреции основных ионов и осмотически активных веществ. В этом сообщении мы предполагаем суммировать результаты собственных исследований функционального ответа почек здоровых людей на острые пероральные нагрузки различными дозами растительных и животных белков, а также такими метаболитами протеинов как мочевина и аминокислоты.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследованиях принимали участие 10 практически здоровых лиц (3 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 20 до 48 лет. Выполнены 7 серий опытов с однократными пероральными нагрузками различными видами белка, мочевиной и аминокислотами. В первую серию (первая группа наблюдения) вошли 7 испытуемых, получавших соевый изолят SUPRO 760 (Protein Techn. Int., USA) из расчета 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела (ИМТ). Во второй группе (n=7) назначалось «красное мясо» (говядина) в том же белковом эквиваленте. В третьей (n=7) и четвертой (n=7) выборках использовались нагрузки соевым изолятом и «красным мясом» в количествах, соответствующих 0,5 г белка на 1 кг ИМТ. Представители пятой группы наблюдения (n=7) получали мочевину в дозах, эквивалентных 1,0 г белка на 1 кг ИМТ. В шестой (n=5) применяли комплекс синтетических незаменимых аминокислот и кетокислот (Кетостерил, Fresenius, FRG) в количествах, соответствующих 1,0 г белка на 1 кг ИМТ. Наконец, в седьмой выборке (n=7) испытуемые получали комбинированную нагрузку соевым изолятом и «красным мясом» из расчета 0,3 г белка каждого вида (всего 0,6 г) на 1 кг ИМТ.

Программа проведения функциональных тестов включала три 2-часовых клиренсовых периода (исходный и два посленагрузочных). Порядок выполнения данных исследований, а также биохимические и функциональные параметры, изучавшиеся в их ходе, подробно описаны нами ранее [4, 5].

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений и LSD-тест. Все математические операции выполняли с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 5.0 (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

О динамике изменений абсолютных значений клиренса креатинина (Ccr) в первой, второй, третьей и четвертой группах наблюдения мы уже сообщали ранее [4, 5]. В первой — вариации данного параметра характеризовались его достоверным ростом во втором периоде со снижением в третьем (рис. 1). Во второй выборке Ccr прогрессивно нарастал в обоих нагрузочных периодах по сравнению с исходным (см. рис. 1). В третьей — заметных колебаний Ccr не отмечалось (см. рис. 1). В четвертой — имело место достоверное повышение этого показателя во втором периоде и снижение в третьем. В пятой группе — при нагрузках мочевиной — поведение абсолютных величин клиренса креатинина совпадало с его динамикой в первой и четвертой сериях наблюдений. Здесь наблюдался значимый рост данного параметра во втором периоде по сравнению с первым ($p<0,005$) и его последующее снижение в третьем — до величин, достоверно не отличающихся

Рис. 1. Изменения клиренса креатинина при нагрузке белком и его дериватами у здоровых лиц.

Группы наблюдения: первая — светлые кружки; вторая — светлые квадраты; третья — светлые ромбы; четвертая — треугольники; пятая — темные кружки; шестая — темные квадраты; седьмая — темные ромбы.

от вненагрузочных (см. рис. 1). В пятой и шестой группах статистически существенных вариаций Ccr не зарегистрировано (см. рис. 1).

При оценке изменений абсолютных величин Ccr в процессе нагрузок различными видами белка и его дериватов было обращено внимание, что в разных сериях наблюдений исходные значений этого показателя могли несколько отличаться (см. рис. 1). Для нивелировки возможного влияния различий в условиях старта на характер функционального ответа почек на применяемые нагрузки была предпринята попытка анализа темпов роста Ccr в данной ситуации. Для этого были оценены вариации Ccr в различных клиренсовых периодах (в %) по отношению к вненагрузочным условиям. При таком подходе оказалось, что в первой группе наблюдения во втором нагрузочном периоде наблюдался достоверный рост ($p<0,007$) Ccr по отношению к исходному (рис. 2). В дальнейшем он снижался и уже значимо не отличался от исходного (см. рис. 2). Во второй выборке Ccr также статистически существенно ($p<0,03$) увеличивался во втором периоде по отношению к первому и продолжал далее возрастать, хотя из-за высокой дисперсии этого показателя в третьем периоде (172,6±35,7%) различия между исходными и конечными его величинами оказались не вполне достоверными (см. рис. 2). В третьей группе сколько-нибудь заметных изменений Ccr не зарегистрировано (см рис. 2). В четвертой, несмотря на значительное увеличение средних значений Ccr во втором периоде по сравнению с первым и последующим уменьшением в третьем опять же за счет значительного разброса индивидуальных величин данного параметра, не удалось выявить его статистически достоверных вариаций (см. рис. 2). Изменения Ccr в пятой выборке практически полностью повторяли его динамику во второй (значимый рост во втором периоде и снижение практически до начальных величин в третьем — см. рис. 2). Наконец, в шестой и седьмой группах не отмечалось достоверных колебаний Ccr по отношению к исходному (см. рис. 2).

При рассмотрении характера изменений Ccr в ответ на применяемые нагрузки были проанализированы также абсолютные величины его прироста во втором или третьем периодах, соответственно по сравнению с исходными. Во втором периоде прирост Ccr был достоверно большим в первой группе по сравнению с седьмой, в третьей — по сравнению с шестой, в четвертой и пятой — по сравнению с шестой и седьмой (рис. 3). В третьем периоде максимальные величины абсолютного прироста Ccr, значимо превышающие наблюдающиеся во всех остальных выборках, отмечались во второй серии наблюдений (рис. 4).

В ходе анализа полученных результатов было также отмечено, что у некоторых испытуемых поведение Ccr отклонялось от динамики

Рис. 2. Изменения клиренса креатинина при нагрузке белком и его дериватами у здоровых лиц (% к исходному).

Обозначения те же, что на рис. 1.

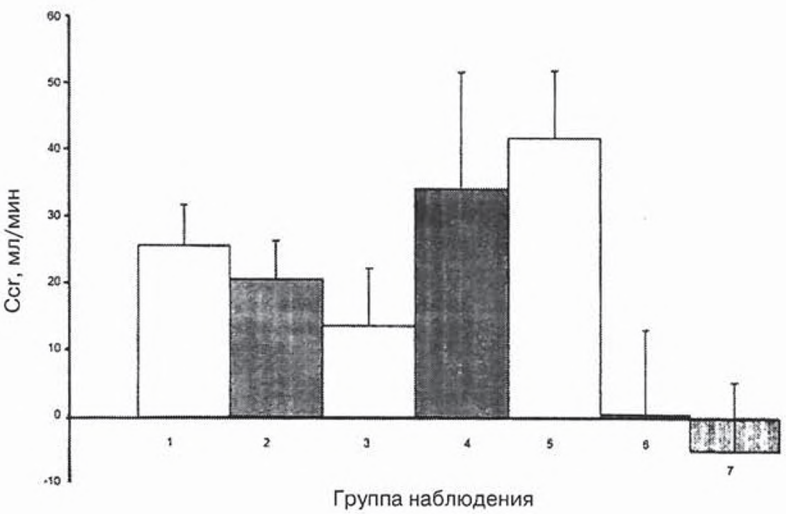

Рис. 3. Абсолютный прирост клиренса креатинина у здоровых лиц во втором нагрузочном периоде по сравнению с исходным.

Достоверность различий: 1–7; 3–6; 4–6 — $p<0,05$; 4–7; 5–6; 5–7 — $p<0,01$.

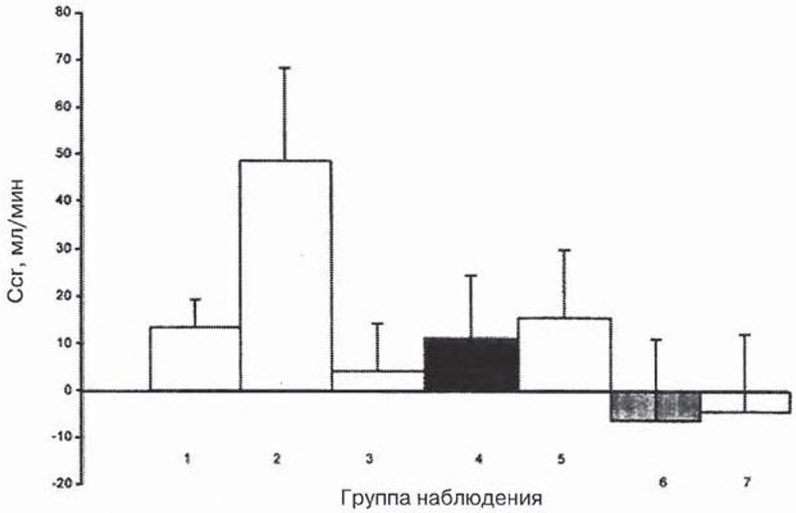

Рис. 4. Абсолютный прирост клиренса креатинина в третьем нагрузочном периоде по сравнению с исходным.

Достоверность различий: 1–2; 2–5 — p<0,02; 2–3; 2–4 — p<0,01; 2–6; 2–7 — p<0,001.

усредненных значений. Например, у двух представителей первой группы наибольшие величины этого параметра регистрировались не во втором, а в третьем периоде. В этой связи мы попытались сравнить максимально достижимые величины Ccr в различных выборках вне зависимости от того, на каком этапе они достигнуты. Наиболее показательной в данном плане оказалась оценка абсолютного прироста значений Ccr (исходное значение минус максимально достигнутое после нагрузки в любом из двух посленагрузочных периодов). Самым высоким такой прирост оказался во второй, четвертой и пятой сериях наблюдений (рис. 5).

В первой группе во втором периоде, по сравнению с вненагрузочными условиями, наблюдалось достоверное увеличение абсолютной экскреции (UxD) мочевины, калия, натрия, кальция, хлора и осмотически активных веществ (табл. 1). Выведение неорганического фосфора с мочой в этой ситуации также возрастало, хотя статистически и не вполне достоверно (см. табл. 1). Абсолютная экскреция мочевины и осмотически активных веществ имела тенденцию к росту и в третьем периоде, оставаясь значимо выше, чем во вненагрузочных условиях (см. табл. 1). В то же время величины почечного выделения других изученных ингредиентов уменьшались, достигая практически исходного уровня (см. табл. 1). Показатели фракционной экскреции (EFx) на фоне данной нагрузки менялись мало. Только EFca в третьем периоде оказалась существенно меньше, чем во втором.

Во второй серии опытов второй период, по сравнению с контрольным, характеризовался достоверно большими величинами абсолютной экскреции креатинина, калия, хлора и осмотически активных веществ (табл. 2). В отличие от предыдущей выборки здесь в третьем периоде продолжался рост абсолютной экскреции креатинина (см. табл. 2), что закономерно совпадало с динамикой его клиренса (см. рис. 1). Кроме того, в этой группе не регистровалось сколько-нибудь значимых вариаций почечного выделения мочевины, натрия, кальция и неорганического фосфора (см. табл. 2). Изменения фракционной экскреции во второй выборке в процессе нагрузки были более отчетливыми, чем в первой. EFur в третьем периоде оказалась достоверно меньше, чем в первом или втором (см. табл. 2). Экскретируемые фракции кальция и фосфора в этом же периоде также были значимо ниже, чем в первом, а хлора — меньше, чем в обоих предыдущих (см. табл. 2).

Особенности функциональной реакции почек на нагрузку соевым и мясным протеинами в количествах, эквивалентных 0,5 г белка на 1 кг ИМТ (третья и четвертая группы наблюдения), подробно описаны нами ранее [5]. В третьей выборке отмечено только заметное нарастание выведения кальция на 2–4 ч после нагрузки, по сравнению с исходным, а вели-

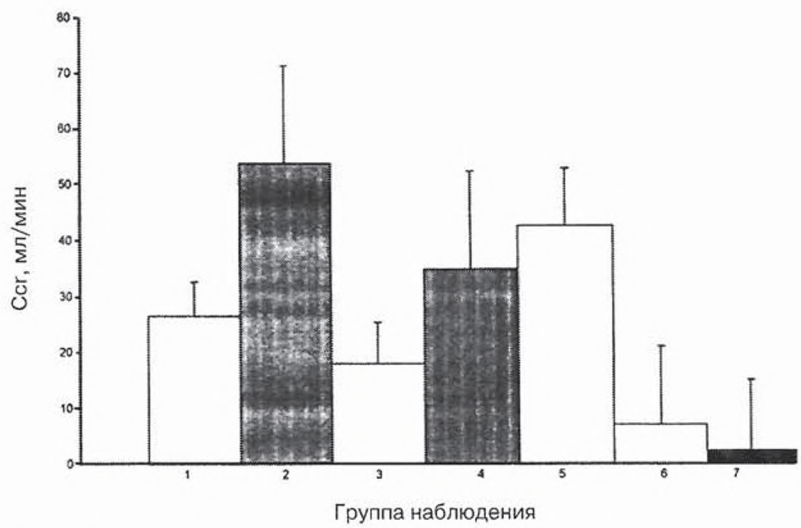

Рис. 5. Максимальное нарастание клиренса креатинина у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами.

Достоверность различий: 2–3 — p=0,053; 2–6; 5–7 — p<0,03; 2–7 — p<0,01; 5–6; 4–7 — p=0,076.

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X}$±m) у здоровых людей (n=7) при нагрузке соевым изолятом SUPRO 760 из расчета 1,0 г белка/кг ИМТ

Показатели	Периоды наблюдения			p		
	1-й	2-й	3-й	1–2	1–3	2–3
UcrD, ммоль/2 ч	1,20±0,07	1,38±0,11	1,26±0,11	НД	НД	<0,02
UurD, ммоль/2 ч	33,9±3,63	47,2±4,56	59,6±6,29	<0,03	<0,004	НД
UKD, ммоль/2 ч	6,70±0,76	9,19±1,27	8,81±1,74	<0,02	НД	НД
UNaD, ммоль/2 ч	18,9±4,61	24,6±3,57	22,7±4,21	<0,04	НД	НД
UCaD, ммоль/2 ч	0,24±0,04	0,37±0,05	0,22±0,04	<0,002	НД	<0,004
UClD, ммоль/2 ч	24,7±4,82	31,2±5,55	25,9±5,24	<0,03	НД	НД
UpD, ммоль/2 ч	2,40±0,62	3,68±0,86	2,98±0,81	<0,06	НД	НД
UosmD, мосм/2 ч	95,0±11,5	131,1±13,4	134,8±18,4	<0,01	<0,05	НД
EFur, %	64,8±7,21	60,5±5,65	81,0±14,9	НД	НД	НД
EFK, %	13,9±1,99	15,6±2,55	16,5±3,26	НД	НД	НД
EFNa, %	1,33±0,33	1,31±0,21	1,38±0,32	НД	НД	НД
EFCa, %	0,93±0,17	1,13±0,21	0,74±0,17	НД	НД	<0,02
EFCl, %	2,26±0,47	2,45±0,38	2,07±0,49	НД	НД	НД
EFp, %	26,4±8,44	29,5±8,66	25,4±8,32	НД	НД	НД
EFosm, %	3,03±0,40	3,49±0,37	3,80±0,65	НД	НД	НД

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: НД — различия недостоверны.

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X}$±m) у здоровых людей (n=7) при нагрузке «красным мясом» из расчета 1,0 г белка/кг ИМТ

Показатели	Периоды наблюдения			p		
	1-й	2-й	3-й	1–2	1–3	2–3
UcrD, ммоль/2 ч	1,28±0,15	1,84±0,14	2,04±0,17	<0,02	<0,002	НД
UurD, ммоль/2 ч	38,0±6,29	43,4±5,61	46,9±8,27	НД	НД	НД
UKD, ммоль/2 ч	5,67±1,02	7,94±0,93	8,14±1,20	<0,03	НД	НД
UNaD, ммоль/2 ч	15,3±5,25	21,7±4,43	20,0±3,60	НД	НД	НД
UCaD, ммоль/2 ч	0,34±0,07	0,35±0,07	0,24±0,06	НД	НД	НД
UClD, ммоль/2 ч	20,0±5,14	26,9±5,37	16,9±4,16	<0,04	НД	НД
UpD, ммоль/2 ч	2,44±0,39	2,53±0,36	2,74±0,74	НД	НД	НД
UosmD, мосм/2ч	80,4±15,4	111,4±15,2	114,0±17,3	<0,004	НД	НД
EFUR, %	67,3±16,3	51,3±10,7	35,5±3,40	<0,05	<0,009	НД
EFK, %	10,8±1,70	13,0±1,98	10,3±1,32	<0,04	НД	НД
EFNa, %	0,87±0,25	1,08±0,19	0,79±0,13	НД	НД	НД
EFCa, %	1,50±0,46	1,07±0,25	0,54±0,11	НД	<0,005	НД
EFCl, %	1,59±0,31	1,75±0,27	0,85±0,19	НД	<0,02	<0,03
EFp, %	25,3±8,30	18,0±4,62	12,7±3,03	НД	<0,05	НД
EFosm, %	2,29±0,28	2,63±0,26	2,13±0,23	НД	НД	НД

чины абсолютной экскреции натрия и хлора в третьем периоде оказались значимо ниже, чем во втором. Кроме того, здесь выявлялись достоверно большие значения EFNa (0,89±0,14 и 0,82±0,11%, p<0,04) и существенно меньшие — EFosm (2,01±0,27 и 2,25±0,23%, p<0,03, соответственно) в первом периоде, по сравнению со вторым. Наконец, в данной серии наблюдений экскретируемая фракция фосфора в первом периоде оказалась значимо меньше, чем в третьем (13,3±2,21 и 18,9±2,14%, p<0,02, соответственно). В четвертой группе во втором периоде наблюдался достоверный рост UpD, по сравнению с первым, и значимое уменьшение выведения натрия, кальция, хлора и неорганического фосфора в третьем периоде, в сравнении со вторым. Показатели фракционной экскреции в условиях данной пробы также менялись мало. В третьем периоде EFCa оказалась значимо меньше, чем в первом (0,64±0,18 и 1,30±0,39%, p<0,05), а EFp — чем во втором (17,4±1,76 и 13,1±1,69%, p<0,02, соответственно).

В пятой серии наблюдений реакция почек на нагрузку мочевиной заключалась в достоверном увеличении во втором периоде, по сравнению с первым, абсолютной экскреции креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора и осмотически активных веществ (табл. 3). Аналогич-

Таблица 3

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X}$±m) у здоровых лиц (n=7) при пероральной нагрузке мочевиной в дозе, эквивалентной 1,0 г белка/кг ИМТ

Показатели	Периоды наблюдения			p		
	1-й	2-й	3-й	1–2	1–3	2–3
UcrD, ммоль/2 ч	1,1529±0,2620	1,7500±0,2889	1,3743±0,1419	<0,001	НД	<0,1
UurD, ммоль/2 ч	32,6571±9,9014	78,0143±13,66	66,674±8,6402	<0,0001	<0,0002	НД
UKD, ммоль/2 ч	7,6000±2,1532	12,4857±2,250	9,6143±1,6119	<0,04	НД	НД
UNaD, ммоль/2 ч	20,5000±6,2996	33,7000±4,262	23,2143±4,216	<0,03	НД	<0,09
UCaD, ммоль/2 ч	0,2300±0,0726	0,3871±0,1341	0,1943±0,0481	<0,06*	НД	=0,05
UClD, ммоль/2 ч	23,7943±7,9070	38,1257±4,968	28,9000±4,981	<0,04	НД	НД
UpD, ммоль/2 ч	1,9100±0,3924	3,1214±0,2928	2,2029±0,3420	<0,08*	НД	<0,09*
UosmD, мосм/2 ч	88,2857±26,035	170,85±21,36	145,42±16,694	<0,001	<0,02	НД
EFUR, %	53,0300±9,4006	50,0700±5,843	57,853±9,7104	НД	НД	НД
EFK, %	14,4557±2,3228	17,0343±1,831	16,284±1,5190	НД	НД	НД
EFNa, %	1,2686±0,2681	1,4686±0,1359	1,2429±0,1327	НД	НД	НД
EFCa, %	0,8671±0,2213	0,9229±0,2071	0,6286±0,1409	НД	НД	<0,06*
EFCl, %	1,8171±0,3551	2,2229±0,2256	1,9843±0,1561	НД	НД	НД
EFp, %	18,4629±0,4581	18,3071±2,709	14,551±2,2232	НД	НД	НД
EFosm, %	2,5843±0,5014	3,6400±0,3762	3,7643±0,1763	<0,03	<0,02	НД

* Достоверность оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента.

ную тенденцию, хотя и не достигавшую статистической значимости, проявляли UCaD и UpD (см. табл. 3). В третьем периоде большинство этих показателей (кроме UurD и UosmD) снижались до величин, значимо не отличавшихся от исходных (см. табл. 3). При этом однако достоверных различий между вторым и третьим периодами в уровнях абсолютной экскреции изученных веществ (за исключением UCaD) практически не отмечалось (см. табл. 3). Как и в большинстве предыдущих случаев характеристики фракционной экскреции в процессе нагрузки мочевиной менялись мало. Только величины EFosm во втором (3,64±0,38%) и третьем (3,76±0,18%) периодах оказались значимо больше, чем в первом (2,58±0,50%, $p<0,03$ и $p<0,02$, соответственно).

В шестой группе при пероральном приеме смеси аминокислот сколько-нибудь отчетливых изменений ни абсолютной, ни парциальной экскреции соответствующих химических компонентов мочи не обнаружено.

В седьмой выборке (комбинированная нагрузка соевым изолятом и животным белком) динамика показателей почечной экскреции всех изученных ингредиентов также полностью отсутствовала.

Количественная выраженность функциональных последствий различных видов применяемых нагрузок была оценена с помощью сравнения величин абсолютной и фракционной экскреции изученных компонентов мочи во втором и третьем нагрузочном периодах. Во втором периоде наименьшие уровни минутного диуреза выявлялись во второй и седьмой группах (табл. 4). Наиболее низкие значения UcrD — в первой, шестой и седьмой (см. табл. 4). Закономерно абсолютная экскреция мочевины оказалась наибольшей в пятой группе (см. табл. 4). Наибольшим выделение калия с мочой было в четвертой и пятой сериях наблюдений, а натрия — в пятой (см. табл. 4). Достаточно четких межгрупповых различий в величинах абсолютной экскреции кальция или хлора не выявлялось, тогда как выделение неорганического фосфора было наименьшим в шестой и седьмой выборках (см. табл. 4). Абсолютная экскреция осмотически активных веществ в пятой группе отчетливо превышала таковую почти во всех остальных (см. табл. 4). Экскретируемая фракция воды имела максимальные величины в первой и шестой серии наблюдений, а мочевины — в шестой (табл. 5). Фракционная экскреция натрия проявляла тенденцию к наименьшим значениям в третьей группе, неорганического фосфора — к наибольшим в первой, а осмотически активных веществ — в пятой и первой (см. табл. 5).

В третьем нагрузочном периоде абсолютное выведение креатинина было наиболее высоким во второй и четвертой выборках, наименьшим — в шестой и седьмой, мочевины наибольшим — в пятой, первой и второй, низким — опять же в шестой и седьмой (табл. 6). Шестая группа характеризовалась относительно большой абсолютной экскрецией кальция, первая и вторая — неорганического фосфора, а наибольшие уровни выделения осмотически активных веществ имели место в первой и пятой сериях наблюдений (см. табл. 6). Максимальные величины фракционной экскреции воды, мочевины и натрия отмечались в первой выборке, кальция — в шестой, хлора — в первой и пятой, фосфора — в первой, осмотически активных веществ — в первой и пятой (табл. 7).

Таблица 4

Величины диуреза и абсолютной экскреции креатинина, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X}$±m) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами во втором нагрузочном периоде

Группы наблюдения	Показатели								
	Vs	UcrD	UurD	UKD	UNaD	UCaD	UClD	UpD	UosmD
Первая	3,84±0,52	1,38±0,11	47,2±4,56	9,19±1,27	24,6±3,57	0,37±0,05	31,2±5,55	3,68±0,86	131,1±13,4
Вторая	2,29±0,52	1,84±0,14	43,4±5,61	7,94±0,93	21,7±4,43	0,35±0,07	26,9±5,37	2,53±0,36	111,4±15,2
Третья	2,68±0,57	1,68±0,18	44,8±4,93	10,78±1,47	18,9±2,28	0,41±0,06	24,0±3,22	3,13±0,37	103,1±10,5
Четвертая	2,81±0,54	1,99±0,16	41,6±4,41	14,0±3,12	27,3±5,11	0,47±0,10	29,2±4,50	3,56±0,43	114,7±91,4
Пятая	2,61±0,36	1,75±0,29	78,0±13,7	12,5±2,25	33,7±4,26	0,38±0,13	38,1±4,97	3,12±0,29	170,9±21,4
Шестая	3,83±1,26	1,12±0,07	35,8±4,60	9,52±1,40	19,3±3,60	0,31±0,07	25,1±4,57	1,48±0,34	90,0±12,3
Седьмая	1,08±0,16	1,23±0,12	32,0±3,46	6,59±1,16	25,7±4,78	0,26±0,07	24,2±4,06	2,17±0,27	89,9±10,6
	P1–7<0,03	P1–2<0,05	P1–5<0,001	P1–4<0,05	P2–5<0,05	P4–7<0,04	P3–5<0,04	P1–6<0,004	P1–7<0,07
	P2–6=0,05	P1–4<0,01	P2–5<0,001	P2–4<0,01	P3–5<0,02		P5–7<0,05	P1–7<0,03	P2–5<0,01
	P3–7<0,03	P2–6<0,005	P3–5<0,001	P3–4=0,05	P5–6<0,03			P3–6<0,03	P3–5<0,003
	P4–7<0,02	P2–7<0,01	P4–5<0,001	P4–7<0,002				P4–6<0,006	P4–5<0,02
	P5–7<0,04	P3–6<0,03	P5–6<0,001	P5–7<0,02				P4–7<0,05	P5–6<0,002
	P6–7<0,001	P3–7<0,05	P5–7<0,001					P5–6<0,03	P5–7<0,001
		P4–6<0,001							
		P4–7<0,001							
		P5–6<0,02							
		P5–7<0,03							

Таблица 5

Величины фракционной экскреции воды, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X}$±m) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами во втором нагрузочном периоде

Группы наблюдения	Показатели							
	EFH_2O	EFur	EFK	EFNa	EFCa	EFCl	EFp	EFosm
Первая	3,75±0,75	60,5±5,65	15,6±2,55	1,31±0,21	1,13±0,21	2,45±0,38	29,5±8,66	3,49±0,37
Вторая	2,23±0,60	51,3±10,7	13,0±1,98	1,08±0,19	1,07±0,25	1,75±0,27	18,0±4,62	2,63±0,26
Третья	2,25±0,52	56,1±7,6	15,9±2,08	0,82±0,11	1,14±0,15	1,45±0,21	18,9±2,14	2,25±0,23
Четвертая	2,05±0,33	50,1±6,4	17,0±2,54	1,08±0,16	1,04±0,31	1,59±0,24	17,4±1,76	2,31±0,28
Пятая	2,24±0,41	51,1±5,8	17,0±1,83	1,47±0,14	0,92±0,21	2,22±0,23	18,3±2,71	3,64±3,76
Шестая	3,54±1,05	85,0±17,1	17,1±2,84	1,10±0,16	1,04±0,27	1,90±0,25	10,9±2,63	2,56±0,24
Седьмая	1,09±0,14	43,4±2,0	11,2±1,69	1,32±0,18	0,77±0,18	1,69±0,19	14,8±1,33	2,34±0,13
	P1–2<0,05	P2–6<0,01		P1–3<0,04		P3–5=0,06	P1–4=0,06	P1–3<0,05
	P1–3=0,05	P3–6<0,03		P3–5<0,01			P1–6<0,01	P1–4=0,06
	P1–4<0,03	P4–6<0,01		P3–7<0,04			P1–7<0,02	P2–5<0,03
	P1–5=0,05	P5–6<0,01						P3–5<0,004
	P1–7<0,001	P6–7<0,002						P4–5<0,005
	P6–7<0,005							P5–6<0,04
								P5–7<0,006

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные достаточно четко подтверждают: во-первых, гиперфильтрацию в почках здоровых людей могут вызывать пероральные нагрузки не только различными видами белка, но и одним из конечных продуктов его метаболизма — мочевиной; во-вторых, применение растительных протеинов приводит к менее длительному и выраженному нарастанию СКФ. В последнем плане показательно, что назначение изолята из соевых бобов SUPRO 760 в количествах, эквивалентных 0,5 г белка/кг ИМТ практически не сопровождается сколько-нибудь отчетливым гиперфильтрационным ответом (см. рис. 1–5). Хотя во втором нагрузочном периоде в третьей группе наблюдения величины абсолютного прироста клиренса креатинина оказались достоверно больше, чем в шестой (см. рис. 3), сопоставление значений этого же показателя в пробе с максимальной гиперфильтрацией не выявило статистически значимых различий между данными выборками (см. рис. 5).

Нагрузка комбинацией незаменимых амино- и кетокислот (кетостерилом) вообще не вызывала увеличения клиренса креатинина (см. рис. 1–5). Последнее согласуется с уже упоминавшимися сведениями о том, что применение этих дериватов белка далеко не всегда приводит к гиперфильтрационной реакции. Поскольку кето-

Таблица 6

Величины диуреза, абсолютной экскреции креатинина, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X}$±m) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами в третьем нагрузочном периоде

Группы наблюдения	Показатели								
	Vs	UcrD	UurD	UKD	UNaD	UCaD	UClD	UpD	UosmD
Первая	2,62±0,70	1,26±0,11	59,6±6,29	8,81±1,74	22,7±4,21	0,22±0,04	25,9±5,24	2,98±0,81	134,8±18,4
Вторая	1,57±0,41	2,04±0,17	46,9±8,27	8,14±1,20	20,0±3,60	0,24±0,06	16,9±4,16	2,74±0,74	114,0±17,3
Третья	1,90±0,35	1,53±0,18	44,4±4,0	9,78±2,07	15,1±2,09	0,31±0,06	18,1±2,59	2,65±0,35	102,9±16,0
Четвертая	1,42±0,22	1,63±0,11	39,4±4,21	8,51±1,03	19,3±3,29	0,26±0,05	21,9±9,72	2,11±0,23	91,4±8,2
Пятая	1,59±0,23	1,37±0,14	66,7±8,64	9,61±1,62	23,21±4,22	0,19±0,05	28,9±4,98	2,20±0,34	145,4±16,7
Шестая	2,0±0,64	1,06±0,11	27,1±4,37	6,08±1,19	17,6±4,38	0,43±0,08	20,8±6,12	1,36±0,40	91,6±14,1
Седьмая	1,32±0,21	1,18±0,15	36,6±3,51	5,66±0,88	21,7±4,96	0,22±0,06	20,7±3,70	1,73±0,45	74,7±17,0
		P1–2<0,001	P1–4<0,03			P5–6<0,04		P1–6<0,04	P1–4<0,06
		P2–3<0,03	P1–6<0,002			P6–7<0,07		P1–7<0,07	P1–7<0,01
		P2–5<0,004	P1–7<0,02					P2–6<0,07	P3–5<0,06
		P2–6<0,001	P2–5<0,03						P5–6<0,03
		P2–7<0,001	P2–6<0,04						P5–7<0,002
		P3–6<0,07	P3–5<0,02						
		P4–6<0,02	P4–5<0,003						
		P4–7<0,05	P5–6<0,001						
			P5–7<0,002						

Таблица 7

Величины фракционной экскреции воды, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X}$±m) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами в третьем нагрузочном периоде

Группы наблюдения	Показатели							
	EFH_2O	EFur	EFK	EFNa	EFCa	EFCl	EFp	EFosm
Первая	2,93±0,92	81,0±14,9	16,5±3,26	1,38±0,32	0,74±0,17	2,07±0,49	25,4±8,32	3,80±0,65
Вторая	1,10±0,22	35,5±3,40	10,3±1,32	0,79±0,13	0,54±0,11	0,85±0,19	12,7±3,03	2,13±0,23
Третья	1,74±0,31	58,0±5,7	13,6±2,04	0,76±0,11	0,86±0,14	1,22±0,15	17,8±1,92	1,94±0,39
Четвертая	1,31±0,12	51,8±6,8	13,1±1,49	0,95±0,16	0,64±0,18	1,41±0,18	13,1±1,69	2,26±0,18
Пятая	1,51±0,17	57,8±9,7	16,3±1,52	1,24±0,13	0,63±0,14	1,98±0,16	14,6±2,22	3,76±0,17
Шестая	2,04±0,49	59,0±2,7	11,9±1,41	1,09±0,26	1,63±0,39	1,79±0,53	10,1±3,09	2,75±0,33
Седьмая	1,41±0,28	44,4±2,3	10,1±0,88	1,05±0,17	0,64±0,13	1,39±0,13	11,4±2,33	1,90±0,32
	P1–2<0,02	P1–2<0,004	P1–7<0,05	P1–2<0,04	P1–6<0,02	P1–2<0,003	P1–2<0,05	P1–2<0,001
	P1–4<0,04	P1–3<0,06	P2–5<0,06	P1–3<0,02	P2–6<0,004	P1–3<0,04	P1–4<0,06	P1–3<0,001
	P1–7=0,05	P1–4<0,02			P3–6<0,04	P2–5<0,006	P1–6<0,03	P1–4<0,002
		P1–5<0,06			P4–6<0,01	P2–6<0,04	P1–7<0,03	P1–6<0,04
		P1–7<0,003			P5–6<0,01	P3–5<0,06		P1–7<0,001
		P2–3<0,06			P6–7<0,01			P2–5<0,001
		P2–5<0,07						P3–5<0,001
		P2–6<0,08						P4–5<0,002
								P5–6<0,05
								P5–7<0,001

стерил широко используется как пищевая добавка в малобелковых диетах (МБД) у больных в доазотемическом периоде хронической почечной недостаточности (ХПН) [3], полученные нами данные подтверждают целесообразность его применения в таком аспекте. В данной ситуации использование кетостерила, улучшая качество питания пациентов с ХПН, будет уменьшать и проявления гиперфильтрации в оставшихся нефронах, которая считается одним из важнейших функционально-гемодинамических механизмов прогрессирования поражений почек.

Еще более важными в практическом плане представляются результаты, полученные при использовании комбинированных нагрузок соевым и мясным белком. Как и в предыдущем случае с кетостерилом, гиперфильтрационная реакция здесь также отсутствовала полностью (см. рис. 1–5). В нашей клинике соевые изоляты серии SUPRO широко применяются в качестве альтернативы кетостерилу в виде пищевых добавок в рационы больных с ХПН, в том числе и в МБД [3]. По аминокислотному составу они очень близки к кетостерилу, но намного дешевле и имеют еще ряд преимуществ: обладают гиполипидемическим свойством, допускают широкие возможности для кулинарной обработки, менее аллергогенны, не содержат избытка

кальция [3]. Потому отсутствие сколько-нибудь заметного гиперфильтрационного ответа на острую однократную нагрузку сочетанием соевого и мясного белка в количествах, соответствующих стандартному содержанию протеина в МБД (0,6 г белка 1 на кг массы тела в сутки), дает серьезные основания считать, что дробный прием такого рациона в течение дня тем более не вызовет развития гиперфильтрации. Следует заметить, что нагрузка мясным белком в близких количествах (0,5 г/кг ИМТ) приводит к отчетливому росту Ccr (см. рис.1–5).

Отдельным вопросом являются механизмы развития гломерулярной гиперфильтрации при белковых нагрузках. Обсуждается возможность участия ряда факторов: активации секреции глюкагона, усиление синтеза окиси азота в почках, подавление активности механизма канальце-клубочковой обратной связи и др. Следует прямо сказать, что однозначных доказательств правоты той или иной точки зрения не существует. В свое время мы обнаружили зависимость между отношением концентрация хлора в моче/осмоляльность и клиренсом креатинина в условиях белковых нагрузок [4]. Исходя из этого, было высказано предположение, что необходимость экскреции дополнительных количеств осмотически активного вещества — мочевины, образующихся за счет метаболизма избытка протеинов, поступающих в организм, изменяет состав канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна. Последнее подавляет активность механизма канальце-клубочковой обратной связи и в конечном итоге приводит к гиперфильтрации [4]. Приведенные в настоящей работе данные о нарастании клиренса креатинина на фоне острых пероральных нагрузок мочевиной могут служить косвенным подтверждением данной гипотезы. Необходимо однако подчеркнуть, что «мочевинный механизм» развития гиперфильтрации, безусловно, не является ни едиственным, ни основным. Например, в пятой группе наблюдения величины Ccr в третьем нагрузочном периоде возвращались практически к исходным значениям (см. рис. 1, 2), тогда как уровни абсолютной экскреции мочевины во втором и третьем периодах были сравнимыми (см. табл. 3). Кроме того, наибольшие значения абсолютной экскреции мочевины отнюдь не всегда совпадали с пиками прироста клиренса креатинина (сравни рис. 3 и табл. 4, рис. 4 и табл. 6). Не исключено, что значение повышенного выделения мочевины может варьировать в зависимости от дозы белковой нагрузки, вида белка и этапа становления гиперфильтрационной реакции.

Нужно отметить и наибольшую длительность гиперфильтрации при назначении высоких доз мясного белка (вторая группа наблюдения) по сравнению с нагрузками мясом из расчета 0,5 г протеина/ кг ИМТ, соевым изолятом (1,0 г/кг ИМТ) или мочевиной (см. рис. 1, 2). Возможно, что прогрессирование нарастания клиренса креатинина в первом случае происходит за счет более медленного переваривания и всасывания больших количеств мяса в желудочно-кишечном тракте.

Наконец, на основе полученных данных, можно предположить, что существует определенный порог величины белковой нагрузки, способной вызвать гиперфильтрацию. Величина этого порога для мясного белка существенно ниже, чем для растительного. Однако синергизм между растительными и животными протеинами в развитии гиперфильтрационной реакции либо отсутствует, либо выражен слабо. Действительно, в четвертой серии наблюдений имел место достоверный рост клиренса креатинина, тогда как в шестой, где применялась комбинация мяса и SUPRO 760, в белковом эквиваленте, даже превышающим его величины в предыдущей, сколько-нибудь заметной гиперфильтрации не наблюдалось (см. рис. 1, 2). Все это может косвенно свидетельствовать в пользу того, что механизмы увеличения СКФ при приеме растительных и животных белков различаются довольно значительно.

Помимо гиперфильтрации, нагрузки белком и его дериватами приводят еще к ряду функциональных сдвигов в деятельности почек. В основном они заключаются в повышении величин абсолютной экскреции различных изученных ингредиенов. При этом прослеживается, хотя и не всегда достаточно явно, связь между выраженностью гиперфильтрации и увеличением выделения тех или иных исследованных химических составляющих мочи. Напротив, изменения фракционной экскреции в ответ на применяемые воздействия, как правило, довольно умерены. Хотя в ряде ситуаций фракционная экскреторная нагрузка на нефрон после нагрузок белком и его дериватами может оказаться довольно значительной (см. табл. 5, 7). Следует отметить, наиболее высокие величины фракционной экскреции кальция — в третьем нагрузочном периоде у испытуемых, получавших набор незаменимых амино- и кетокислот (шестая группа наблюдения — см. табл. 7). Данный факт, по-видимому, объясняется тем, что аминокислоты входят в состав кетостерила в виде кальциевых солей. Значительная транспортная кальциевая нагрузка на нефрон, потенциально способная развиться при использовании кетостерила в длительном диетическом лечении пациентов с ХПН, может оказать по крайней мере неоднозначное влияние на скорость ее прогрессирования [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что в почках здоровых людей острые пероральные нагрузки протеинами из соевых бобов вызывают отчетливо менее выраженную гиперфильтрацию по сравнению с мясными белками. Не исключено, что нарастание СКФ при белковых нагрузках в некоторой мере связано с изменениями состава тубулярной жидкости вследствие большей экскреции конечного метаболита протеинов — мочевины. Пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными белками, по-видимому, довольно значительно различаются, хотя для раскрытия причин таких различий, как и собственно механизмов становления гиперфильтрационной реакции, несомненно, требуются дальнейшие исследования. Однако существенно меньшая степень потенциальной гиперфильтрации, способной развиться при применении соевых изолятов, дает дополнительные основания рекомендовать их в качестве пищевых добавок в низкобелковые рационы пациентов с ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жук В.А. Роль гиперфильтрации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 67–70.

2. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 66–72.

3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39–46.

4. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 79–84.

5. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 52–56.

6. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. II Международный нефрологический семинар.—М., 1997.—С. 162–172.

7. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 55–58.

8. Claris-Appiani A., Assael B.M., Tirelli A.S. et al. Proximal tubular function and hyperfiltration during amino acid infusion in man // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8, № 2.—P. 96–101.

9. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to meal meat // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1629–1636.

10. Heller A., Flombaum C., Shils et. al. The effect of amino acid infusion on the glomerular filtration rate // Kidney Int.—1984.—Vol. 25, № 1.—P. 167 (Abstract).

11. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients // Nephron.—1988.—Vol. 48, № 2.—P. 101–106.

12. Rambausek R., Zeier M., Ritz E. Diätetik und Ernahrungscrichtlinien bei Nierenkrankheiten // Z. Arz. Forbil.—1993.—87eg., № 4.—S. 315–322

Поступила в редакцию 07.10.99 г.