© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.631.7:616.61-008.64:616.379-008.64

М.А.Шабунин, Ю.А.Ермаков, В.А.Добронравов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков

ОСМОТИЧЕСКОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

M.A.Shabunin, Yu.A.Ermakov, V.A.Dobronravov, A.M.Essaian, И.Г.Kayukov

OSMOTIC CONCENTRATING URINE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

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

РЕФЕРАТ

Исследована способность к осмотическому концентрированию мочи у 67 больных с сахарным диабетом (СД) I типа и наличием диабетической нефропатии (ДН) на фоне 18-часовой водной депривации. Показано, что концентрация креатинина сыворотки крови (Pcr) не всегда соответствует максимальным значениям осмоляльности мочи (Uosmmax). При этом пациенты с исходно низкими показателями осмоляльности мочи (Uosm), как правило, не способны ответить ее увеличением на водную депривацию. Предположено, что нарушение концентрирования мочи у обследованных больных могут быть в первую очередь связаны с наличием тубулоинтерстициальных повреждений, тогда как изменения доставки жидкости в разводящий сегмент нефрона или развитие осмотического диуреза имеют относительно меньшее значение. Не исключено также, что одним из ранних факторов, приводящих к снижению концентрационной способности почек, является нарушение процессов реэквилибрации мочевины в почечной ткани.

Ключевые слова: диабет, нефропатия, осмоляльность, концентрирование.

ABSTRACT

An investigation of ability of the osmotic concentrating of urine in 67 diabetes mellitus (DM) patients with a stable glycemic profile against the background of 18 h water deprivation has shown that the concentration of blood serum creatinine (Pcr) does not always correspond to maximum values of urine osmolality (Uosmmax). Patients with the initially low values of urine osmolality (Uosm) can not, as a rule, increase it in response to water deprivation. A supposition is made that the disturbed concentrating of urine in the examined patients can be first of all related with tubulointerstitial lesions, while the less amount of liquid brought to the diluting segment of the nephron (against the background of the reduced glomerular filtration) or the development of osmotic diuresis were of less significance. It can not be excluded that one of the early factors leading to a decreased concentrating ability of the kidneys is the disturbed processes of re-equilibration of urea in the renal tissue.

Key words: diabetes, nephropathy, osmolality, concentrating.

ВВЕДЕНИЕ

В современной нефрологической литературе уделено много внимания патогенезу, клиническим проявлениям и лечению диабетической нефропатии (ДН). В большинстве исследований основное внимание сосредоточено на гломерулярных поражениях и развитии патогенетического механизма гиперфильтрации и внутриклубочковой гипертензии [4–6] . В тоже время при ДН имеют место и существенные тубулоинтерстициальные изменения [3]. Функциональные последствия таких повреждений изучены недостаточно. В этой связи мы попытались оценить способность к осмотическому концентрированию мочи на фоне 18-часовой водной депривации у больных с ДН, развившейся на почве сахарного диабета (СД) I типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 67 больных с подтвержденным СД. Всем больным проводили 18-часовую водную депривацию по стандартной методике, принятой в НИИ нефрологии СПбГМУ с пятикратным сбором проб мочи. Исходная проба соответствовала состоянию водного комфорта на протяжении 6 ч дневного времени (9–15 ч). С 15 ч до 9 ч следующего дня больной прекращал прием жидкости. За этот

период выполняли сбор мочи в интервалах: 1-й — 15–17 ч, 2-й — 17–21 ч, 3-й — 21–1 ч, 4-й — 1–5 ч, 5-й — 5–9 ч. Исходно и по окончании депривационной пробы выполняли заборы венозной крови. При этом у всех пациентов как исходно и в конце нагрузочного теста уровень креатинина сыворотки крови не превышал 0,33 ммоль/л.

В зависимости от способности к максимальному осмотическому концентрированию мочи (U_{osmmax}) больные были разделены на 4 группы сравнения (табл. 1). Исходный уровень гликемии (P_{gl}) у исследуемых пациентов не различался (рис. 1).

В дальнейшем изучаемых больных дополнительно делили в зависимости от максимального уровня концентрации креатинина сыворотки крови (P_{crmax}) на фоне депривационной пробы на две подгруппы: А-P_{crmax} <0,16 ммоль/л и Б-P_{crmax}> 0,16 ммоль/л.

Выборки были сравнимы по числу наблюдений, возрасту, полу, длительности сахарного диабета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ (Statistica for Windows, 6.0). Рассчитывали математическое ожидание, стандартную ошибку среднего. Оценивали результаты LSD-теста (аналога t-критерия для непарных сравнений), одномерного и многомерного дисперсионного анализов.

Таблица 1

Правила формирования групп сравнения в зависимости от способности к максимальному осмотическому концентрированию мочи

Группа сравнения	Число больных	Максимальная осмоляльность мочи (мосм/кг H_2O)
I	17	<600
II	17	600–800
III	14	801–950
IV	19	>950

Таблица 2

Концентрация креатинина сыворотки крови у больных с сахарным диабетом на фоне 18-часовой водной депривации ($\bar{X}$±m)

Группа	Исходно (ммоль /л)	Окончание водной депривации (ммоль/л)
I	0,16±0,02 *&#	0,17±0,03 *&#
II	0,11±0,01 *	0,11±0,01 *
III	0,11±0,01 &	0,10±0,01 &
IV	0,09±0,01 #	0,10±0,01 #

Примечание. Символами отмечены достоверные межгрупповые различия (p<0,05): *I–II, &I–III, #I–IV.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первое, что обращало внимание — наличие более высокой концентрации креатинина сыворотки крови (P_{cr}) на протяжении всей нагрузочной пробы у больных группы I по сравнению с пациентами остальных изучаемых выборок (табл. 2).

Исходно у больных группы IV P_{osm} было значимо меньше, чем у пациентов групп I и II (табл. 3). В конце водной депривации заметно, что больные группы I имеют существенно большую P_{osm}, чем больные групп III и IV (см. табл. 3). Интересно отметить, что если у больных группы IV происходило достоверное нарастание P_{osm} от исходной пробы к 5-й, то у больных других изучаемых групп этого эффекта не наблюдалось (см. табл. 3). В тоже время больные группы I имели отчетливую тенденцию к гиперосмоляльности сыворотки крови в 5-м периоде (см. табл. 3).

При оценке как осмоляльности мочи (U_{osm}), так и концентрации мочевины в моче (U_{ur}) с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (факторы-U_{osmmax}, период) выявляются ряд существенных различий между изучаемыми группами. Во-первых, величина U_{osmmax} отражает U_{osm} и, вероятно, эти показатели связаны с U_{ur} на протяжении всей депривационной пробы. Во-вторых, обращает на себя внимание монотонный характер кривых

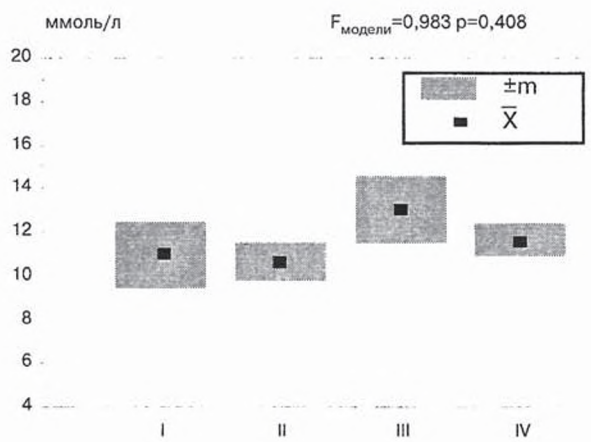

Рис. 1. Исходный уровень гликемии у больных с диабетической нефропатией в зависимости от способности к максимальному осмотическому концентрированию мочи.

По оси абсцисс — группа наблюдения.

U_{osm} и U_{ur} на фоне нагрузки у больных группы I в отличие от соответствующих у пациентов других выборок (рис. 2).

Хотя аналогичный анализ и не выявил явных различий между всеми четырьмя группами в отношении осмотического клиренса (C_{osm}), реабсорбции осмотически свободной воды ($T^c_{H_2O}$), клиренса мочевины (C_{ur}), однако, при однофакторном дисперсионном анализе в каждой отдельно взятой группе (фактор-U_{osmmax}), отмечались значимо большие по абсолютной величине значения соответствующих показателей у больных группы IV по сравнению с I (рис. 3). Кроме того, наблюдались различия $T^c_{H_2O}$ и C_{ur} между группами II и IV , C_{ur} между группами I–III и II–III (см. рис. 3). При этом стоит отметить, что характер соответствующих кривых был практически однотипен, и влияние периода нагрузки на эти исследуемые показатели было незначимо ($F_{периода}$ во всех случаях не превышало 0,30; $p<0,99$).

Таблица 3

Осмоляльность сыворотки крови у больных с сахарным диабетом на фоне 18-часовой водной депривации ($\bar{X}\pm m$)

Группа	Исходно (ммосм/кг H_2O)	Окончание водной депривации (мосм/кг H_2O)
I	296,2±4,1 *	301,8±2,5 *@
II	296,7±2,3 &	296,0±2,4
III	292,4±2,1	293,9±2,5 @
IV	287,6±1,9 *&#	291,5±1,1 *#

Примечание. Символами отмечены достоверные различия ($p<0,05$); *I–IV, &II–IV, @I–III, #исходно-водная депривация.

При проведении трехфакторного дисперсионного анализа (факторы-U_{osmmax}, период нагрузки, P_{crmax}) существенных различий изучаемых показателей выявлено не было (рис. 4–8).

В то же время при проведении однофакторного дисперсионного анализа раздельно в каждой из основных групп (фактор-P_{crmax}) выявлены значимые различия U_{osm} между подгруппами А и Б в группе I на всем протяжении нагрузочной пробы (см. рис. 4). Интересно, что подобные различия не наблюдались в остальных изучаемых группах (см. рис. 4). Иначе говоря, во II, III и IV группах U_{osm} практически не зависело от P_{crmax}. Ни в одной из изучаемых групп не найдено отчетливого влияния P_{crmax} на C_{osm} и $T^c_{H_2O}$ (см. рис. 6–7). Однако у пациентов III группы выявлены более высокие значения C_{ur} у исследуемых с $P_{crmax}<0,16$ ммоль/л (см. рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Однозначная трактовка данных функционального обследования почек на доазотемических стадиях развития диабетической нефропатии достаточно сложна. Прежде всего это связано с развитием гиперфильтрации и возможной неадекватностью тяжести нефропатии значениям скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой с помощью клиренса эндогенного креатинина [2].

С другой стороны, стоит отметить, что показатели U_{osm} и U_{ur} с изначально низкими значениями U_{osm} практически не изменялись на фоне водной депривации. Этот факт свидетельствует о грубых нарушениях осморегулирующей деятельности почек у подобных пациентов. Такие больные в основном входили в

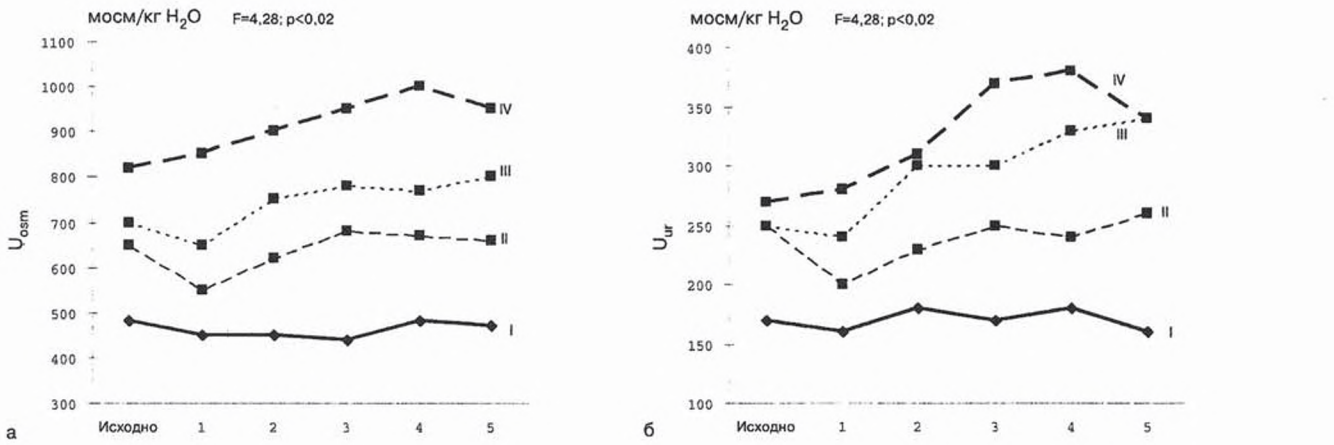

Рис. 2. Характер изменений осмоляльности мочи (а) и концентрации мочевины в моче (б) в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи у больных с диабетической нефропатией на протяжении пробы с водной депривацией (данные двухфакторного дисперсионного анализа).

По оси абсцисс — нагрузочный период. I—IV — группы наблюдения.

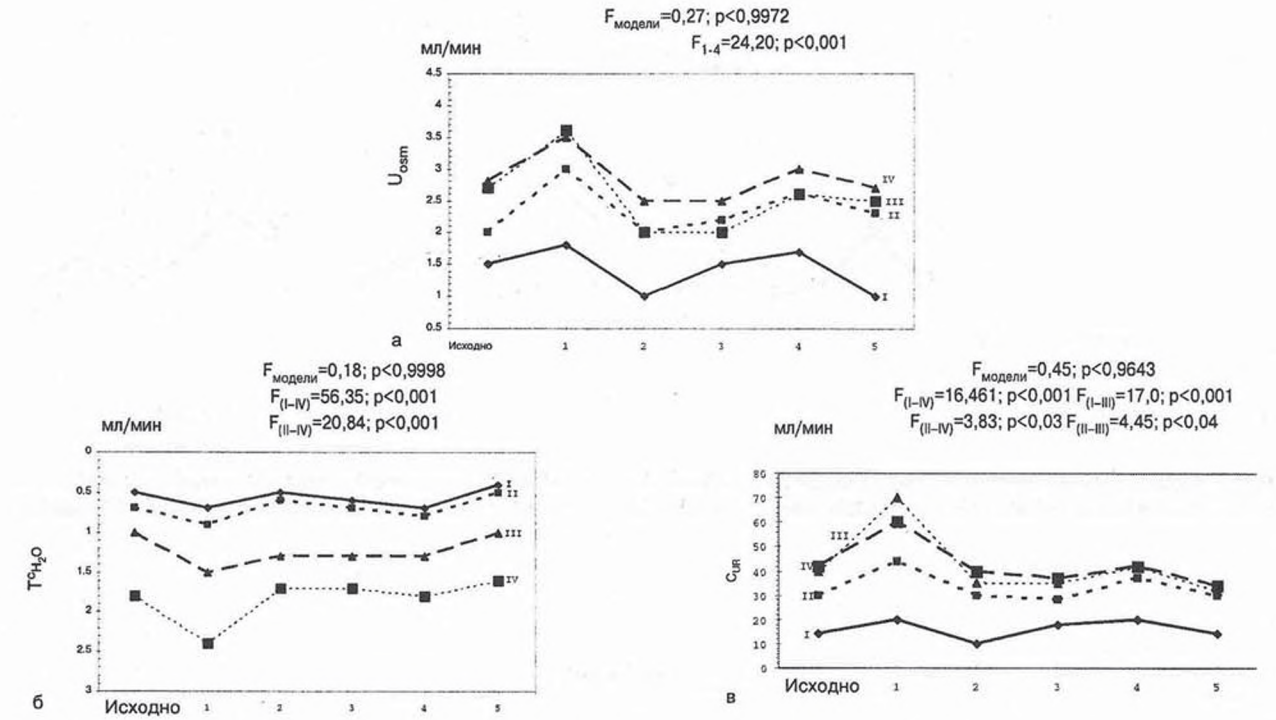

Рис. 3. Характер изменений осмотического клиренса (а), реабсорбции осмотически свободной воды (б) и клиренса мочевины (в) в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи у больных с диабетической нефропатией на протяжении пробы с водной депривацией (данные однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализов). I–IV — группы наблюдения.

По оси абсцисс — нагрузочный период.

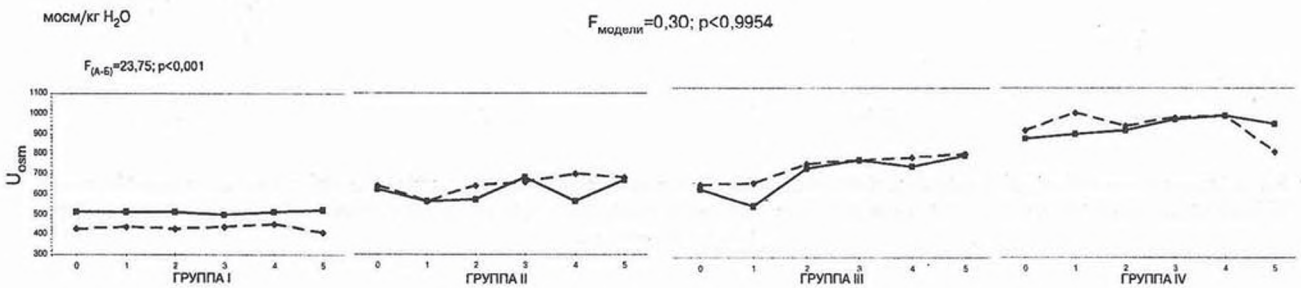

Рис. 4. Характер изменений осмоляльности мочи в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией.

Здесь и далее на рис. 5–8: данные однофакторного и трехфакторного дисперсионного анализов. Сплошная линия — P_{crmax}<0,16 ммоль/л (подгруппа А), прерывистая линия — P_{crmax}>0,16 ммоль/л (подгруппа Б) в группах наблюдения I–IV. По оси абсцисс — нагрузочный период.

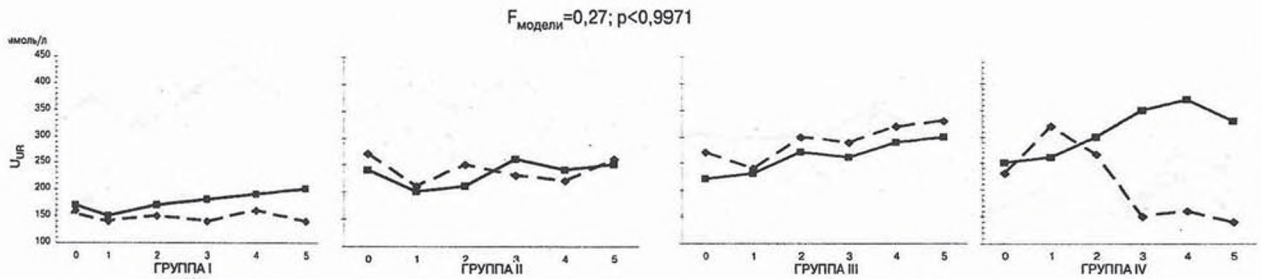

Рис. 5. Характер изменений концентрации мочевины в моче в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

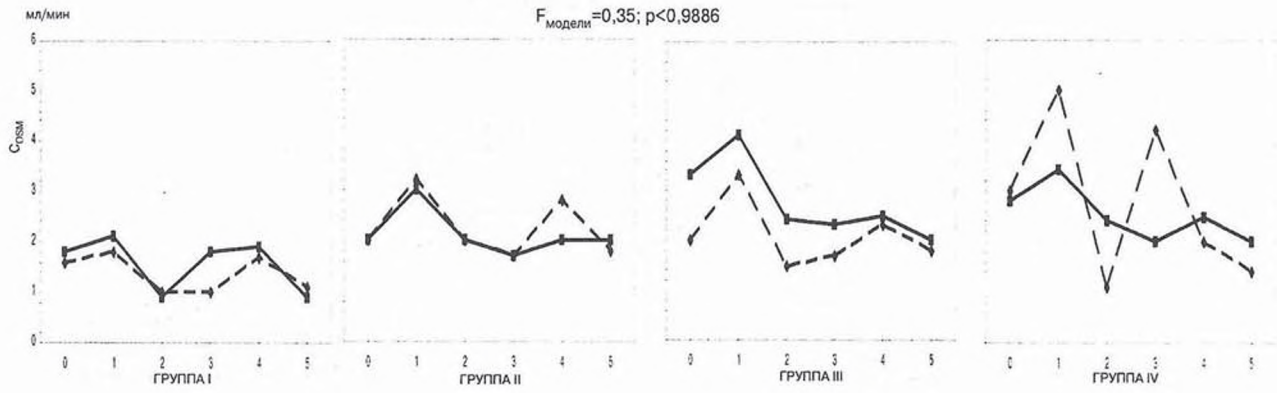

Рис. 6. Характер изменений осмотического клиренса в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

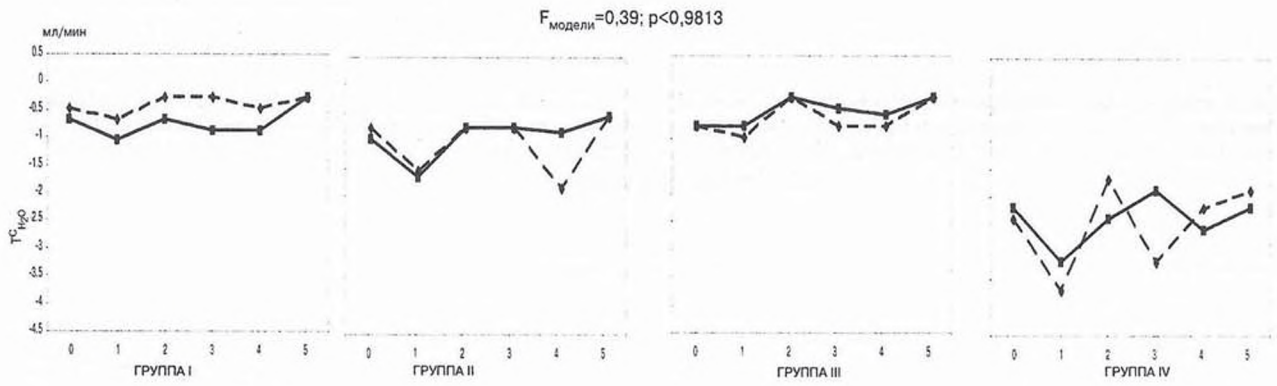

Рис. 7. Характер изменений реабсорбции осмотически свободной воды в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

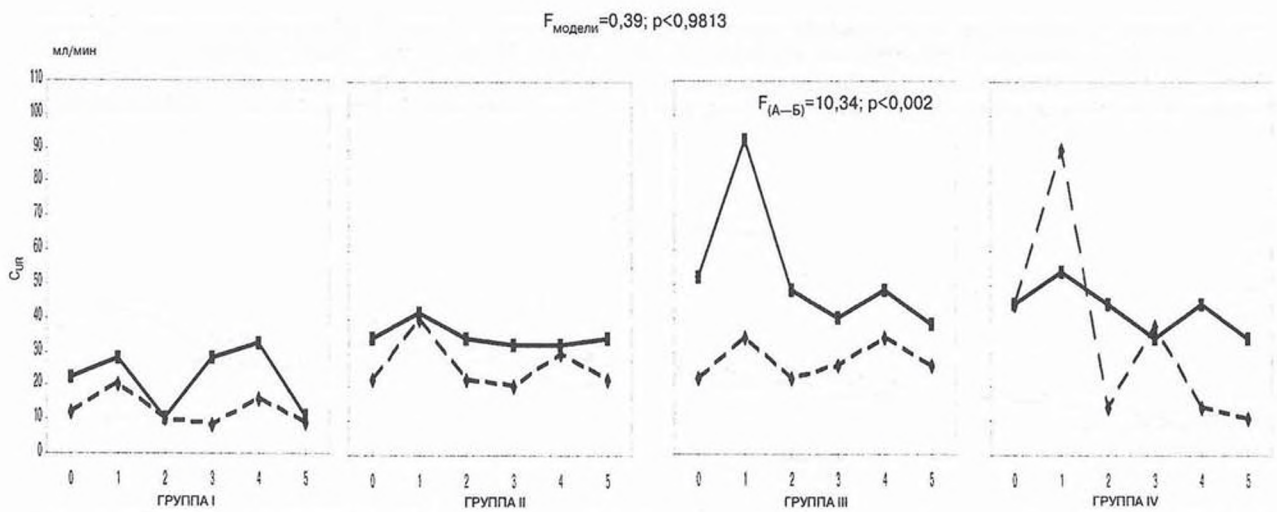

Рис. 8. Характер изменений клиренса мочевины в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

группу I (см. рис. 2) и у них выявляли, в среднем, достоверно более высокие значения P_{cr} (см. табл. 2). Следовательно, резкого снижения способности к осмотическому концентрированию мочи у пациентов с ДН следует ожидать при развитии достаточно отчетливой азотемии. В то же время пациенты с формально нормальными значениями P_{cr} достоверно различались по максимальным концентрационным возможностям почек (см. рис. 2, табл. 2). Любопытно, что у больных с креатининемией влияние уровня P_{cr} на U_{osm} прослеживается достаточно отчетливо, и способность к максимальному концентрированию мочи у них снижалась параллельно нарастанию P_{crmax} (см. рис. 4). В то же время однократное транзиторное повышение P_{cr} далеко не всегда ассоциируется со снижением концентрационной способности почек, поскольку даже в группах III и IV имелись пациенты с $P_{cr} \geqslant 0{,}16$ ммоль/л (см. рис. 4).

Попытка анализа почечной экскреции мочевины у обследованных больных дала, в общем, не очень много, так как изменения U_{ur} и C_{ur} были очень сходны с динамикой U_{osm} и C_{osm} в ходе депривационной пробы. Однако можно все же предположить, что нарушения транспорта мочевины в почках пациентов с ДН возникают несколько раньше, чем снижение способности к экскреции осмотически активных веществ в целом. Во всяком случае C_{osm} в выборке I достоверно отличался от такового в группе IV, при этом C_{ur} суммарно оказался значимо меньше в выборках I и II по сравнению с группами III и IV (см. рис. 3, 5). Конкретные изменения реэквилибрации мочевины в почечной ткани у больных с ДН остаются неясными.

Низкая способность к осмотическому концентрированию мочи у пациентов с ДН достаточно отчетливо ассоциируется с уменьшением реабсорбции осмотически свободной воды (см. рис. 3, б). Однако не вполне понятно, связано ли такое снижение $T^c_{H_2O}$ в группах I и II с уменьшением доставки жидкости в разводящий сегмент нефрона на фоне замедления скорости клубочковой фильтрации. Однако стоит обратить внимание, что $T^c_{H_2O}$ в выборках I и II очень близки (см. рис. 3, б), тогда как значения P_{cr} достоверно различаются (см. табл. 2). С другой стороны, в каждой отдельной выборке не зарегистрировано безусловное влияние P_{crmax} на $T^c_{H_2O}$ (см. рис. 7). Отсюда справедливо предположить, что снижение способности к осмотическому концентрированию у обследованных пациентов с СД, по крайней мере в группе II, связано в первую очередь с наличием тубулоинтерстициальных поражений.

Необходимо отметить довольно высокие в целом значения C_{osm} и $T^c_{H_2O}$ в выборках III и, особенно, IV (см. рис. 3, а, б). Все это не исключает наличия у этих больных на фоне гипергликемии осмотического диуреза. Однако осмоляльность мочи у подобных пациентов остается достаточно высокой (см. табл. 1, рис. 2, а). Последнее может свидетельствовать о сохранности чувствительности медуллярных отделов собирательных трубочек к вазопрессину и относительно малых нарушениях реэквилибрации мочевины в интерстиции внутреннего мозгового вещества. Не исключено, что у таких пациентов выраженные тубулоинтерстициальные повреждения, свойственные пациентам с ДН, еще не развились или выражены в минимальной степени. Возможно также, что в условиях гиперфильтрации, характерной для начальных стадий ДН, и осмотического диуреза, приводящих к нарастанию загрузки дистальных отделов нефрона, развивается гипертрофия клеток почечных канальцев, сменяющаяся впоследствии их гибелью. В то же время при гипертрофии и начальных стадиях дистрофии канальцевых клеток стоит ожидать активации трансцеллюлярного транспорта ионов и воды [1]. Последнее может способствовать усилению реабсорбции воды и мочевины собирательными трубочками внутренней медуллы, тем самым внося свой вклад в сохранение способности к осмотическому концентрированию мочи у ряда пациентов с ДН (группы I и II в настоящем исследовании).

Дальнейшее изучение настоящей проблемы требует оценки характеристик почечного транспорта натрия, калия и хлора, что может существенно уточнить наши представления о механизмах изменений спобности почек к концентрированию мочи при диабетической нефропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о весьма сложном генезе нарушений механизмов осмотического концентрирования мочи у больных с ДН. Многие стороны этого процесса остаются неясными. Интерпретация данных затрудняется возможным сочетанием гломерулярной гиперфильтрации с элементами осмотического диуреза и транзиторным нарастанием концентрации сывороточного креатинина в ходе возмущающих гомеостатических воздействий на почки у некоторых пациентов. Однако более тщательный анализ результатов пробы с водной депривацией в ряде случаев, по-видимому, мо-

жет позволить выявить тубулоинтерстициальные повреждения. Тем не менее для повышения надежности трактовки концентрационного теста необходимо исследование почечной экскреции электролитов (натрия, калия, хлора) у больных с ДН.

В клиническом плане представляется важным то, что транзиторное повышение P_{cr} у больных с ДН не всегда свидетельствует о наличии грубых тубулоинтерстициальных изменений почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермаков Ю.А. Морфо-функциональные особенности прогрессирования хронического гломерулонефрита: Автореф. дис. ... канд.—Л., 1991.—18 с.

2. Bohle A., Biwer E., Christensen J.A.. Hyperperfusuion injury of the human kidney in different glomerular diseases // Am. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 179–186.

3. Bohle A. Change of paradigms in nephrology — a view back and forward // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13.—P. 556–563.

4. Mogensen C.E. Natural history of renal function abnormalities in human diabetes mellitus, from normoalbuminuria to incipient and overt nephropathy // The kidney in diabetes mellitus / Ed. Brener B.M., Stein J.—Melborn, 1989.—P. 19–49

5. Hostetter T.H., Rennker H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // Am. J. Med.—1982.—Vol. 72.—P. 375–380.

6. Zatz R., Meyer T.V., Rennker H.D. et al. Predominance of haemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // Proc. Natl. Acad. Sci.—1985.—Vol. 82.—P. 5963–5967.

Поступила в редакцию 10.12.2000 г.