

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, П.А.Шумилова, Е.А.Топор, В.А.Пятенко, И.Ю.Бадьин, 2004
УДК [612.014.462.1:611.61].001.4

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, П.А. Шумилова, Е.А. Топор,
В.А. Пятенко, И.Ю. Бадьин*

ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

*A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, P.A. Shumilova, E.A. Topor,
V.A. Pyatenko, I.Yu. Badiin*

EFFECTS OF OSMOTIC LOADS ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN HEALTHY VOLUNTEERS

Кафедра общей и клинической патологической физиологии им. В.В.Подвысоцкого Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - провести изучение деятельности почек здоровых испытуемых в условиях различных по величинам концентраций хлорида натрия водно-солевых нагрузок с целью выяснения характера и механизмов этих эффектов и проанализировать пригодность данного метода исследований для клинической и экспериментальной медицины. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. На здоровых людях проведены испытания метода исследования почечного функционального резерва (ПФР) с использованием растворов хлорида натрия в диапазоне концентраций от 0,05 до 0,5% в объеме 0,5% от массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Установлено, что нагрузка 0,5% раствором хлорида натрия, по сравнению с водной нагрузкой сопровождается достоверным увеличением экскреции креатинина, нитритов и осмотически активных веществ, а также повышением осмоляльности мочи. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при нагрузке 0,5% раствором хлорида натрия выделение осмотической нагрузки реализуется за счет увеличения фильтрационной загрузки нефрона. Причем водно-солевая нагрузка с концентрацией хлорида натрия 0,5% в объеме 0,5% от массы тела вызывает включение ПФР в сравнении с реакцией на водную нагрузку.

Ключевые слова: человек, водно-солевые нагрузки, функция почек, почечный функциональный резерв.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study activity of the kidneys in healthy subjects under conditions of different value concentrations of sodium chloride of water-salt loads in order to elucidate the character and mechanisms of their effects and to analyze how suitable this method is for clinical and experimental medicine. **PATIENTS AND METHODS**. The method of investigation of the renal functional reserve (RFR) was tested in healthy subjects using the sodium chloride solution in concentrations from 0.05 to 0.5%, volume 0.5% of the body mass. **RESULTS**. It was found that loading with 0.5% sodium chloride solution as compared with the water load is followed by a reliably increased excretion of creatinine, nitrites and osmotically active substances, as well as increased osmolality of urine. **CONCLUSION**. The results obtained allow a conclusion that when loaded with 0.5% sodium chloride solution the excretion of osmotic load is due to increased filtration charge, the water-salt load with the concentration of sodium chloride equal to 0.5% with the volume of 0.5% of the body mass inducing the involvement of RFR as compared with the reaction to water load.

Key words: human, water-salt loads, kidney function, renal functional reserve.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что почки здорового человека после различных функциональных водно-солевых нагрузок способны эффективно гомеостатировать внутреннюю среду организма, обеспечивая адекватное выведение воды, ионов и осмотически активных веществ [1]. Важнейшая роль в этих реакциях принадлежит, в первую очередь, канальцевой реабсорбции. Между тем, в последние годы обращают внимание на роль изменения скорости клубочковой фильтрации относительно исходного режима функционирования, как важного механизма почечных реакций [2]. При этом разность между максимальной (стимулированной) и базальной

величинами клубочковой фильтрации получила определение почечного функционального резерва (ПФР). Впервые этот термин был введен в клиническую практику J.Bosch и соавт. в 1983 году. Особенно активно включается ПФР при пищевых нагрузках мясом. Не вполне ясно, однако, какая роль принадлежит ПФР при других видах нагрузок, в первую очередь водно-солевых. Ранее нами был продемонстрирован эффект увеличения скорости клубочковой фильтрации под влиянием гиперосмотических нагрузок [2]. Учитывая, что основным осмотически активным и осмотически эффективным компонентом внеклеточной жидкости организма является хлорид натрия, мы прове-

ли изучение деятельности почек здоровых испытуемых в условиях различных по величинам концентраций хлорида натрия водно-солевых нагрузок с целью выяснения характера и механизмов этих эффектов и проанализировали пригодность данного метода исследований для клинической и экспериментальной медицины. Тем более что в настоящее время не установлены минимальные величины осмотической нагрузки, которая вызывает изменения функции почек с включением ПФР, так как используемые нагрузки выявляют, как правило, пределы адаптации и функциональные резервы почек. Между тем, в обычном режиме функционирования организма водно-солевые нагрузки, как правило, в виде питьевых и пищевых поступлений в несколько раз меньше по величине.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте принимали участие практически здоровые лица (добровольцы) независимо от пола в возрасте 20-35 лет. Всего в эксперименте участвовали 175 человек, из них 106 мужчин и 69 женщин. Утром натощак испытуемый выпивал однократную порцию одной из видов нагрузок: воду, не содержащую соль (n=40); 0,05% раствор хлорида натрия (n=12); 0,1% раствор (n=31); 0,2% раствор (n=15); 0,3% раствор (n=15); 0,4% раствор (n=15) и 0,5% раствор хлорида натрия (n=47) в объеме 0,5% от массы тела. Мочу собирали через 60 минут после нагрузки, все это время испытуемый находился в состоянии покоя в положении сидя. В образцах мочи фотометрическим методом определяли концентрацию креатинина и концентрацию нитритов (СФ-46, Россия), криоскопическим методом осмоляльность (осмометр 3D3, США), а также рассчитывали экскрецию креатинина, нитритов, осмотически активных веществ и стандартизованную по экскреции креатинина и массе тела экскрецию осмотически активных веществ [3]. Статистический анализ межгрупповых отличий проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента. Также рассчитывали коэффициенты линейной корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены данные, характеризующие деятельность почек в условиях водной и водно-солевых нагрузок. Проведенные исследования показывают, что в ряду изученных солевых нагрузок с возрастающей концентрацией хлорида натрия и соответственно осмотически активных веществ не наблюдается достоверных изменений объема диуреза и относительного диуреза в сравнении с водной нагрузкой. В то же время концент-

рация креатинина в моче и его экскреция возрастают при увеличении концентрации хлорида натрия в нагрузочной пробе, достоверно при 0,4% и 0,5%, в сравнении с водной нагрузкой. Также, по мере увеличения концентрации соли в нагрузочной пробе, отмечается закономерный прирост осмоляльности мочи. Однако при этом показатели экскреции осмотически активных веществ не имеют ярко выраженных межгрупповых отличий. Наряду с этим привлекает внимание динамика параметра стандартизированной экскреции осмотически активных веществ. Наибольшие значения которого выявлены при использовании 0,1% раствора хлорида натрия. Данному виду нагрузки также соответствуют наименьшие показатели экскреции креатинина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о чрезвычайно высокой чувствительности физиологических механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза. Поскольку продолжительность периода сбора мочи составляла всего 60 минут, можно заключить, что скорость быстрого действия данных механизмов также достаточно высока. Совокупность таких наблюдений является весомым аргументом в пользу предположения о возможном участии рефлекторных звеньев в механизмах срочной регуляции осмотического постоянства внеклеточной жидкости организма при данном виде нагрузок, имитирующих реальные физиологические поступления в организм ионов и воды. Их включение обеспечивает быстрое и эффективное гомеостазирование водного и осмотических показателей. Сопоставление динамик диуреза, осмоляльности мочи, экскреции креатинина, экскреции осмотически активных веществ и стандартизированной экскреции осмотически активных веществ, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что у здорового человека срочная регуляция выведения избыточных количеств жидкости и осмотически активных веществ осуществляется в соответствии с количеством их поступления. Напомним, что объем нагрузочной пробы составлял 0,5% от массы тела при возрастающей концентрации хлорида натрия. Следовательно, отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий показателей абсолютного и относительного диуреза при нагрузках водой и солевыми растворами указывает на то, что преимущественно регулируемым параметром является объем жидкости. При этом выведение из организма излишка жидкости происходит при водной нагрузке исключительно за счет уменьшения

Функция почек здоровых испытуемых в условиях водной и водно-солевых нагрузок ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	Водная нагрузка n=40	0,05% раствор NaCl n=12	0,1% раствор NaCl n=31	0,2% раствор NaCl n=15	0,3% раствор NaCl n=15	0,4% раствор NaCl n=15	0,5% раствор NaCl n=47
Диурез, мл/ч	241±13	183±34	224±9	189±39	192±42	143±21	189±7
Относительный диурез, %	87,1±4,2	55,1±15,9	59,9±3,3	58,5±13,7	64,2±14,3	46,4±9,5	56,1±1,2
Креатинин мочи, ммоль/л	5,8±0,7	9,3±2,0	6,3±0,4	9,2±1,7	10,5±1,9 p1<0,01 p2<0,05	17,3±2,3 p1<0,01 p2<0,01	13,1±0,3 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция креатинина, ммоль/час	1,0±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2	1,6±0,2 p1<0,05	1,9±0,1 p1<0,01 p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	4,8±0,3	7,9±1,7	11,9±0,2 p1<0,01	5,4±1,1	7,9±0,8	14,7±0,8 p1<0,01	15,2±0,2 p1<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/час	1,1±0,1	1,0±0,1	1,8±0,1 p1<0,01	0,7±0,2	0,9±0,2 p2<0,01	1,4±0,1	2,3±0,1 p1<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	353±10	496±44	540±20 p1<0,05	585±36	611±29 p1<0,01	709±43 p1<0,01	973±18 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	69,8±2,2	73,8±4,1	82,8±2,7 p1<0,05	79,5±5,2	84,5±4,9 p1<0,05	62,2±7,5	97,7±1,8 p1<0,01
Стандартизированная экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ммоль креатинина на 70 кг массы тела	63,5±0,5	62,2±2,3	78,3±0,3 p1<0,05	60,7±1,4	63,1±1,7	42,6±5,1 p2<0,05	47,5±0,2 p2<0,01

Примечание. n – число наблюдений; p1 – достоверность отличий в сравнении с водной нагрузкой; p2 – достоверность отличий в сравнении с нагрузкой 0,1% раствором хлорида натрия.

концентрационной способности почек, по-видимому, вследствие блокады образования и высвобождения вазопрессина, о чем свидетельствует снижение осмоляльности мочи вдвое при водной нагрузке в сравнении с утренней мочой (с 821 ± 29 до 353 ± 10 мосмоль/кг). Вместе с тем, уже начиная с нагрузки 0,05% раствором хлорида натрия системы регуляции водно-солевого обмена обеспечивают некоторое увеличение выведения из организма осмотически активных веществ, хотя значимо этот эффект выявляется лишь при нагрузке 0,5% раствором хлорида натрия. В то же время последующий анализ состояния осморегулирующей функции почек свидетельствует о том, что получаемые образцы мочи имели различную и возрастающую с достоверным повышением при использовании для нагрузки уже 0,2% раствора хлорида натрия величину осмоляльности. Аналогичная, хотя и более сложная динамика установлена для экскреции осмотически активных веществ, которая при использовании 0,5% солевого раствора достоверно превышала величину экскреции осмотически активных веществ при водной нагрузке. Поскольку колебания экскреции осмотически активных веществ могут зависеть, как от объема их канальцевой загрузки, так и от интенсивности канальцевой реабсорбции, нами была проведена стандартизация экскреции осмотически активных веществ по отношению к экскреции креатинина. Результаты статистического анализа показали, что при максимальных концентрациях хлорида натрия,

использованных в данной серии опытов, стандартизированная экскреция осмотически активных веществ не превышает аналогичный показатель в условиях водной нагрузки. Следовательно, усиление абсолютной экскреции осмотически активных веществ при использовании 0,5% раствора хлорида натрия обусловлено скорее повышением клубочковой фильтрации. Действительно, концентрация креатинина в моче испытуемых закономерно повышается с увеличением содержания соли в растворах для нагрузки, равно, как и экскреция креатинина, которая достоверно превышает исходный уровень при нагрузках 0,4% и 0,5% растворами хлорида натрия. Учитывая стандартные условия исследования, можно полагать, что величины экскреции креатинина достаточно объективно характеризуют скорость клубочковой фильтрации. Приведенные аргументы позволяют сделать вывод о том, что повышение экскреции осмотически активных веществ при использовании 0,4% и особенно 0,5% раствора хлорида натрия приводит к повышению избыточного количества в организме человека, выведение которых осуществляется за счет увеличения клубочковой фильтрации [4], т.е. благодаря включению ПФР. Действительно, регистрируемый прирост экскреции креатинина в условиях нагрузки 0,5% раствором соли составляет 70% в сравнении с водной нагрузкой, т.е. является величиной, которая характерна для ПФР [5].

В литературе недостаточно подробно описаны механизмы включения ПФР. Хотя не исключена

важная роль вазодилатации афферентной артериолы клубочка. Важную роль в реализации таких механизмов в последние годы отводят оксиду азота [6]. Возможно, экскреция нитритов, значимо возрастающая при использовании 0,4% и 0,5% растворов хлорида натрия, дает нам основание предполагать, что в механизмах реализации почечного резерва принимают участие NO-зависимые механизмы. Считаем необходимым более подробно остановиться на характерных отличиях, выделяющих результаты исследования мочи, полученных при нагрузке 0,1% раствором хлорида натрия. Создается впечатление, что реакция организма на водную и 0,05% нагрузки близка и однотипна. При использовании же в качестве нагрузочной пробы 0,1% раствора хлорида натрия происходит увеличение показателя стандартизированной экскреции осмотически активных веществ на фоне неизменной в сравнении с водной нагрузкой экскреции креатинина. Мы предполагаем, что такая закономерность свидетельствует о некотором снижении канальцевого транспорта, позволяющем при данном виде нагрузок обеспечить выведение избыточного объема воды и солей [7]. Существенное увеличение концентрации нитритов в моче и их экскреции при использовании 0,1% раствора соли также не вполне согласуется с представлениями о роли оксида азота в регуляции функции почек. Согласно данным литературы снижение клиренса креатинина сопровождается уменьшением активности конститутивной NO-синтазы в почке [6]. Не исключено, что реализация физиологических эффектов NO осуществляется, в основном, на сосудисто-клубочковом уровне [8], тем не менее вполне возможно, что в данном случае точкой приложения оксида азота является преимущественно канальцевый отдел нефрона [9]. Результаты собственных исследований позволяют высказать мнение о том, что направленность и характер действия данной физиологически активной молекулы может существенно меняться в зависимости от содержания осмотически активных веществ в нагрузочной пробе. Эксперименты, проведенные на одной выборке здоровых испытуемых по указанной выше методике показали, что в условиях водной нагрузки коэффициенты линейной корреляции имеют отрицательный знак для корреляционных пар абсолютный диурез – экскреция нитритов – $r=-0,67$, в то время, как при использовании 0,5% раствора хлорида натрия коэффициент линейной корреляции, рассчитанный в паре абсолютный диурез – экскреция нитритов, имел положительный знак ($r=0,88$). Коэффициенты корреляции в парах экскреция креатинина – экскреция нитритов, как при бессолевой

($r=0,67$), так и при 0,5% солевой нагрузке ($r=0,92$), имели также положительные значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать несколько выводов. Водная и водно-солевые нагрузки в объеме 0,5% от массы тела вызывают гомеостатические реакции близкие по величине, судя по диурезу. Быстрое и эффективное включение гомеостатических систем регуляции водно-солевого обмена свидетельствует о высокой чувствительности и точности этих механизмов. Причем в реакциях на водную нагрузку и нагрузку 0,05% раствором хлорида натрия наибольшее значение имеет уменьшение канальцевой реабсорбции воды. Начиная с нагрузок 0,1% раствором хлорида натрия и до 0,5% солевого раствора, наряду с уменьшением реабсорбции воды, подключаются механизмы, обеспечивающие выведение осмотически активных веществ. Причем при нагрузке 0,1% солевым раствором преобладает уменьшение реабсорбции, а при 0,5% раствором хлорида натрия выделение осмотической нагрузки реализуется за счет увеличения фильтрации. Причем, водно-солевая нагрузка с концентрацией хлорида натрия 0,5% в объеме 0,5% от массы тела вызывает включение ПФР в сравнении с реакцией на водную нагрузку. Эфферентные почечные механизмы ПФР возможно реализуются с участием NO-зависимых реакций почек. С нашей точки зрения важно акцентировать внимание на актуальности проблемы стандартизации условий изучения почечного резерва. Поскольку даже незначительные отклонения содержания осмотически активных веществ в нагрузочной пробе могут существенно отразиться на полученных результатах. Такая аргументация ставит под сомнение целесообразность дальнейшего использования нагрузки белком с целью выявления почечного резерва для нужд практической медицины и в медико-биологическом эксперименте. С другой стороны, обнаруженный нами эффект свидетельствует о необходимости более детального изучения теоретических основ регуляции водно-солевого обмена. Проведенные расчеты показывают, что поступление в организм хлорида натрия в количестве менее чем 0,3% от его общего содержания во внеклеточной жидкости вызывает включение срочных реакций со стороны регуляторных систем, в том числе и эфферентных звеньев, ответственных за постоянство внутренней среды организма, что регистрируется с использованием общедоступных методов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев АИ. Регуляция водно-электролитного обмена и функции почек у человека при космических полетах. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1980; 300
2. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Киев, 1987; 38
3. Наточин ЮВ. *Физиология почки. Формулы и расчёты*. Наука, Л., 1974; 68
4. Гоженко АИ, Федорук АС. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности. *Нефрология* 2000; 4(1):67-71
5. Гоженко АИ, Куксань НИ, Гоженко ЕА. Методика определения почечного функционального резерва у человека. *Нефрология* 2001; 5(4):70-73
6. Дзгоева ФУ, Кутырина ИМ, Иванов ИМ и др. Роль оксида азота в механизмах нефротоксического действия верографина. *Бюлл эксперим биол мед* 1997; 124(10):396-399
7. Наточин ЮВ. *Основы физиологии почки*. Медицина, Л., 1982; 207
8. Freedman BI, Yu H, Anderson PJ et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(11):1794-1800
9. Obermuller N, Kunchaparty S, Ellison DH, Bachmann A. Expression of the Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J Clin Invest* 1996; 98(3):635-640

Поступила в редакцию 19.01.2003 г.