

© О.Ю.Подгаецкая, В.П.Валухов, Б.Г.Лукичев, Б.В.Юрин, 2007  
УДК 616.61-008.64-036.92:612.461.267

*О.Ю. Подгаецкая, В.П. Валухов, Б.Г. Лукичев, Б.В. Юрин*

## О ПРИРОДЕ УРЕМИЧЕСКОГО ЗАПАХА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АММИАКА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

*O.Yu. Podgaetskaya, V.P. Valyukhov, B.G. Lukichev, B.V. Yurin*

## ON THE NATURE OF UREMIC SMELL IN CHRONIC RENAL FAILURE. PERSPECTIVES OF DETERMINATION OF AMMONIA IN EXHALED AIR

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, Россия

**Ключевые слова:** аммиак, уремия, гемодиализ.

**Key words:** ammonia, uremia, hemodialysis.

Традиционно уремический запах изо рта считается характерным признаком терминальной почечной недостаточности. Однако в настоящее время органолептическое его определение утратило свое значение, за исключением, пожалуй, экстремальных условий. В то же время анализ современной литературы показывает оживление интереса к данному вопросу, так в ряде публикаций [1,2,3] имеются сведения о результатах исследования концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) различными физическими методами.

Задачами настоящего обзора литературы являются:

1. Выяснение современного состояния вопроса о физиологических основах природы аммиачного запаха при уремии.

2. Обобщение принципиальных требований к методу определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе.

Побудительным мотивом к написанию этой статьи послужило появление ряда разрозненных публикаций, касающихся разработки методов определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе [4–9].

Естественно, что для разработки метода определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у больных с ХПН необходимо учитывать ряд патофизиологических особенностей, знание которых может оказать существенную помощь разработчикам приборов, в последующем и методов их клинического применения.

Нам представляется целесообразным описать некоторые патофизиологические особенности метаболизма аммиака при ХПН. Основным источником аммиака в организме является катаболизм аминокислот и распад других азотсодержащих соединений в тканях (желудочно-кишечный тракт, скелетная мускулатура, почки, легкие). Нарушение баланса аммиака приводит к повышению его концентрации в крови и проявлению токсических свойств, не компенсируемых организмом [10]. В норме в организме постоянно поддерживается равновесие между образованием аммиака и его обезвреживанием, поэтому концентрация аммиака в крови остается низкой (20–40 мкмоль/л) за счет защитных механизмов временного и окончательного пути обезвреживания, обеспечивающих его связывание [11,12].

Основной и окончательный путь обезвреживания аммиака – образование мочевины в перипортальных гепатоцитах, позволяющий вывести значительные количества аммиака из организма. Мочевина – это основной конечный продукт азотистого обмена – составляет 90% от всех азотсодержащих компонентов мочи [13]. Печень является центральным органом метаболизма азота и аммиака, где в орнитиновом цикле происходит связывание аммиака с образованием мочевины. Считается, что до 80% мочевины выделяется с мочой, около 20% мочевины поступает в ЖКТ, где разлагается уреазоположительными бактериями до аммиака [14,15].

Механизмы временного обезвреживания амми-

ака подразумевают образование веществ, выполняющих транспортную функцию доставки аммиака в нетоксичной форме из тканей в печень [10,16]. Ведущая роль по выполнению этой функции принадлежит аминокислоте глутамину, межорганному транспортеру азота в организме [16,17,18]. Примерно 1/3 всего азота транспортируется в крови в виде глутамин. Глутамин – главный субстрат для уреогенеза в печени и аммонийногенеза в почках. Посредством облегченной диффузии он проникает через клеточную мембрану в кровь и далее вступает в цикл синтеза мочевины в печени, реакции образования аммонийных солей, выделяемых с мочой и стулом [17].

Способность глутамин синтезироваться во многих тканях делает его одной из наиболее распространенных свободных аминокислот в организме человека [17,19]. Известна роль печени [20,21], почек [20–23], легких [21,24,25] в метаболизме данной аминокислоты. В перечисленных органах наиболее выражена активность глутамин-синтетазы, участвующей в синтезе глутамин и регуляции функционирования орнитинового цикла посредством постоянного притока аммиака по воротной вене в печень [21]. Однако основным эндогенным источником глутамин являются мышцы [26–28]. Установлено, что мышечные клетки выполняют роль своеобразного депо, из которого данная аминокислота может через кровь перераспределяться в другие ткани.

Глутамин участвует в поддержании кислотно-щелочного гомеостаза [17,20,29,30]. Доказано, что в порталных гепатоцитах и в эпителии почечных канальцев происходит превращение аммиака из глутамин под действием глутаминазы [21,31]. Образовавшийся аммиак включается в синтез мочевины в печени и образование аммонийных солей, которые в почках участвуют в регуляции кислотно-основного гомеостаза, как защитный механизм организма от ацидоза и избыточного выведения ионов натрия и калия [12,20,32]. За сутки с мочой выводится 30–50 ммоль аммиака в виде солей аммония [33].

Общеизвестна роль легких в регуляции кислотно-основного равновесия [34,35]. Одним из звеньев этого процесса является обмен аммиака в легочной ткани [17,21]. Аммиак и глутамат поступают в легочную ткань из малого круга кровообращения, кроме того глутамин непосредственно синтезируется в легочной ткани за счет высокой активности в ней глутамин-синтетазы. Установлено, что синтез (глутамин-синтетазы экспрессируется) глутаминазы происходит в нормальном эпителии бронхов, альвеолярных клетках II типа

[17,21,23]. Доказано, что активность глутаминазы, может увеличиваться в несколько раз по мере прогрессирования ацидоза, при недостатке АТФ (результат гиперинсулинизма и инсулинорезистентности, нарушение синтеза эритропоэтина) [21,30]. Данные клетки ответственны за регуляцию баланса между положительными и отрицательными ионами в тканях посредством увеличения продукции аммиака, который нейтрализует избыток кислоты и тем самым обеспечивает защиту клеток от повреждения [21,36].

Непосредственное участие легких в обмене аммиака и, следовательно, участие его в компенсаторных реакциях организма при уремии является доказанным. Были проведены исследования с радиоактивным изотопом азота  $^{13}\text{N}$ . Опыт проводился с крысами, которым внутривенно струйно через *vena femoralis* вводили  $^{13}\text{N}$ . Было установлено, что легкие очищают кровь на 30% от данного азота путем различных химических превращений. Из них 18–25% азота приходилось на синтез аммиака, 75% – на образование глутамин, 1% – на глутамат и аспаргат. Таким образом, еще раз современным методом подтверждается роль легких в азотистом балансе [37].

Достаточно давно обсуждается вопрос о повреждающем действии аммиака на легочную ткань, особенно у пациентов с терминальной ХПН [38–40]. Однако вопрос о концентрации аммиака, при которой заканчивается защитная роль аммиака и начинается его повреждающее действие на легочную ткань, остается до настоящего времени открытым и, вероятно, разработка совершенных методов определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе позволит ответить на этот вопрос.

Дополнительным источником аммиака в выдыхаемом воздухе является микрофлора респираторного тракта, обладающая уреазной активностью [40–44]. В этом плане представляют интерес результаты исследования концентрации аммиака, полученного эндотрахеально и непосредственно при выдыхании через рот у пациентов без почечной патологии. Было определено соотношение роли ЖКТ и дыхательной системы в выведении из организма аммиака и установлена ведущая роль в этом процессе ЖКТ. Наличие аммиака в выдыхаемом воздухе непосредственно из трахеи не только не отрицалось, но, наоборот, выдвигалась гипотеза о возрастании роли дыхательной системы в элиминации продуктов распада азотистого обмена при патологических состояниях легких [45].

Следует иметь в виду, что аммиак при терминальной ХПН попадает в выдыхаемый воздух не

только из легких, но и при отрыжке из желудка. Общеизвестно, что при ХПН в слизистой желудка под влиянием уреазы происходит расщепление мочевины до аммиака и углекислого газа [46].

Особый интерес представляют попытки клинического использования приборов для определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. В 2001 году в клинике нефрологии Калифорнийского университета в Лос Анжелесе [1] проведено определение концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе методом спектрального исследования газообразных сред и вычисление концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у пациентов, получающих хронический гемодиализ. Получена достоверная корреляционная зависимость между уровнем креатинина крови и концентрацией аммиака в выдыхаемом воздухе. Авторами предпринята попытка изучения динамики концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе в зависимости от длительности сеанса гемодиализа и установлена полная идентичность кривой снижения уровня креатининемии и изучаемого параметра. Полученные данные позволили предположить возможность мониторинга концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе с целью определения необходимой длительности гемодиализа. К сожалению, несмотря на достаточно большое время с момента публикации цитируемой работы, в доступной нам литературе не нашлось сведений о продолжении аналогичных исследований.

*О требованиях к приборному определению аммиака в выдыхаемом воздухе.* В ряде работ сформулированы требования к приборному обеспечению определения микроконцентраций аммиака в выдыхаемом воздухе [3–5]. Исследование микроконцентраций аммиака в выдыхаемом воздухе является сложной инструментальной задачей, требующей сочетания высоких аналитических параметров (селективность и чувствительность) в сочетании с быстроедействием измерений. Необходимо, чтобы используемый инструментальный метод обладал определенной совокупностью аналитических характеристик:

1. Требуется высокая селективность и нечувствительность метода к содержанию в анализируемой пробе основных атмосферных компонентов ( $H_2O$ ,  $O_2$ ,  $N_2$  и  $CO_2$ ).

2. Предпочтительно прямое детектирование веществ в пробе выдыхаемого воздуха без предварительного концентрирования или обогащения.

3. Используемый подход должен быть достаточно универсален и применим для детектирования различных молекулярных соединений, в том числе и для одновременного многокомпонентного

азоанализа [3]. Для определения микросостава выдыхаемого воздуха могут быть использованы следующие методы исследования: газовая хроматография, масс-спектрометрия, совмещенная с газохроматографическим разделением, электрохимические сенсоры, УФ-хемоллюминесценция и ИК-спектроскопия. Последняя включает фурьеспектроскопию, оптикоакустическую спектроскопию и лазерную спектроскопию. Каждый из перечисленных методов имеет свои достоинства и недостатки, учет которых необходим особенно для решения медицинских вопросов. В ряде публикаций [3–5,9] продемонстрированы результаты применения диодной лазерной спектрометрии для вычисления концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. С помощью разработанного лазерного анализатора была экспериментально продемонстрирована возможность детектирования эндогенно-образуемого аммиака в выдыхаемом человеком воздухе методами ДЛС. Использование большинства из перечисленных методов ограничено необходимостью сложного и громоздкого оборудования и необходимостью наличия высококвалифицированного персонала.

Заслуживающим внимания, на наш взгляд, является метод молекулярных ядер конденсации (МоЯК), который успешно применяется в газоанализаторах «Каскад-Г» и «Каскад-5» для измерения на уровне предельно допустимых концентраций люизита и иприта на заводах по уничтожению химического оружия [46]. Концентрационная чувствительность метода достигает  $10^{-6} - 10^{-10}$  г/м<sup>3</sup>. Уникальная чувствительность метода основана на физических свойствах некоторых молекул образовывать ядра конденсации, на которые воздействует проявитель (весьма труднолетучее органическое вещество, способное специфически взаимодействовать с ядрами конденсации), приводящий к образованию необратимо растущих зародышей аэрозольных частиц. Далее в пересыщенном паре диизобутилфталата происходит стадия укрупнения зародышей конденсации с образованием частиц монодисперсного аэрозоля, концентрация которых измеряется фотоэлектрическим нефелометром. Газоанализатор МоЯК на аммиак может измерять концентрацию до  $10^{-6} - 10^{-7}$  г/см<sup>2</sup> без предварительного концентрирования или обогащения. Однако остаются неисследованными вопросы пробоотбора, селективности и нечувствительности метода к содержанию в анализируемой пробе основных атмосферных компонентов ( $H_2O$ ,  $O_2$ ,  $N_2$ ,  $CO_2$ ).

*Заключение.* Представленный литературный обзор, по мнению авторов, показывает повышение интереса к возможности использования мониторинга

га концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХПН. Несмотря на то, что методы определения аммиака в выдыхаемом воздухе не получили в настоящее время широкого распространения в клинической практике, нам представляется весьма перспективной их дальнейшая разработка и усовершенствование, поскольку эти методы – неинвазивный и бескровный способ немедленного, пусть на первых порах косвенного, определения степени азотемии, но нам представляется в ближайшей перспективе, что после серьезной доработки метод может быть использован для вышеуказанной цели.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Narasimhan LR, Goodman W. Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 2001; 98 (8): 4617-4621
- Davies S, Spanel P, Smith D. Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 52(1): 223-228
- Степанов ЕВ. Спектральные свойства газообразных биомаркеров и выбор оптимальной аналитической линии при интерференции спектров детектируемых газов. Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН. Наука, М., 2005; 61: 107-133
- Moskalenko KL, Nadezhdinskii AI, Stepanov EV. Tunable diode laser spectroscopy application for ammonia and methane content measurements in human breath. *Proc. SPIE* 1993; 1: 448-452
- Stepanov EV, Kouznetsov AI. Applications of tunable diode laser spectroscopy for the detection of exhaled endogenous gases: CO, NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>, N<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>. *Proc SPIE* 1996; 2676: 272-282
- Spanel P, Davies S, Smith D. Quantification of ammonia in human breath by the selected ion flow tube analytical method using H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> and O<sub>2</sub><sup>+</sup> precursor ions. *Rapid Commun Mass Spectrometry* 1998; 12: 763-766
- Abbott SM, Spanel P, Smith D. Quantification of acetonitrile in exhaled breath and urinary headspace using selected ion flow tube mass spectrometry. *Int J Mass Spectrometry* 2003; 655-665
- Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA et al. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respiratorian Critical Care Med* 2001; 164: 731-737
- Diskin AM, Spanel P, Smith D. Increase of acetone and ammonia in urine headspace and breath during ovulation quantified using selected ion flow tube mass spectrometry. *Physiol Measurement* 2003; 24(1):191-199
- Щербак ИГ. Биологическая химия. СПбГМУ, СПб., 2005; 318-322
- Северин ЕС. Биохимические основы патологических процессов. Медицина, М., 2000; 75-81
- Северин ЕС, Николаев АЯ. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами. ГЭОТАР-МЕД, БИНОМ, М., СПб., 2001; 235-242
- Наточин ЮП. Основы физиологии почки. Медицина, Л., 1982; 168-172
- Журавель СВ. Острая печеночная недостаточность. *Гепатология* 2004; 6(6): 13-15
- Надинская МЮ. Печеночная энцефалопатия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1998; 2: 25-32
- Newsholme P et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Brazilian J Med Biol Research* 2003; 36(2): 153-163
- Ложкин СН, Тиканадзе АД, Тюрюмина МИ. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии* 2003; 4: 1-4
- Welbourne TC. Interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *AJP – Renal Physiology* 1987; 253: 1069-1076
- Вернерман Я, Хаммарквист Ф. Глутамин – необходимое питательное вещество для больных, получающих интенсивную терапию. *Int J Colorectal Dis (Международный журнал заболеваний толстой и прямой кишки)* 1999; 14: 137-142
- Poll MCG, Soeters PB, Deutz NEP et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutrition* 2004; 79(2): 185-197
- Hunt JF, Erwin E, Palmer L et al. Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in human airway epithelium. *Am J Respiratorian Critical Care Med* 2002; 165: 101-107
- Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN et al. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36: 1163-1171
- Dejong CHC, Deutz NEP, Soeters PB. Ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency: the role of kidney and brain in interorgan nitrogen exchange. *Scand J Gastroenterol* 1996; 218: 61-77
- Souba WW, Herskowitz K, Plumley DA. Lung glutamine metabolism. *J Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)* 1990; 14: 68-70
- Plumley DA, Austgen TR, Salloum RM, Souba WW. Role of the lungs in maintaining amino acid homeostasis. *J Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)* 1990; 14: 569-573
- Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutrition Reviews* 1990; 48:297-309
- Steven WM, Olde Damink, Blaauw I et al. Effects in vivo of decreased plasma and intracellular muscle glutamine concentration on whole-body and hindquarter protein kinetics in rats. *Clin Sci* 1999; 96: 639-646
- Moinard C, Chauveau B, Walrand S et al. Phagocyte functions in stressed rats: comparison of modulation by glutamine, arginine and ornithine 2-oxoglutarate. *Clin Sci* 1999; 97: 59-65
- Tomas Welbourne T, Wilfred Claville W, Marlyn Langford M. An oral glutamine load enhances renal acid secretion and function. *Am J Clin Nutrition* 1998;67:660-663
- Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1995; 15: 133-159
- Elgadi KM, Meguid RA, Qian M et al. Cloning and analysis of unique human glutaminase isoforms generated by tissue-specific alternative splicing. *Physiol Genomics* 1999; 31: 51-62
- Moret C, Dave M, Schulz N et al. Regulation of renal amino acid transporters during metabolic acidosis. *AJP – Renal Physiology* 2006; 1:113-117
- Наточин ЮВ. Почки. Справочник врача. Санкт-Петербург, СПб., 1997; 8
- Гриппи МА. Патофизиология легких. Бином, Невский Диалект, М., СПб., 2000; 161-169 Пер с англ Шапкайца ЮМ
- Сыромятникова НВ, Гончарова ВА, Котенко ТВ. Метаболическая активность легких. Медицина, Л., 1987; 115-141
- Owen W, Griffith PD. Glutaminase and the control of airway pH. *Am J Respiratorian Critical Care Med* 2002; 165(1); 1-2
- Cooper AJ, Freed BR. Metabolism of [13]ammonia in rat lung. *Neurochemistry International* 2005; 47 (1-2): 103-118
- Tang X, Wang Y, Yang L, Yuan Y. The influence of peritoneal dialysis on the pulmonary function of patients with end-stage renal disease. *West China University of Medical Sciences* 2002; 33(1): 123-124,146
- Рескин ИЗ. Состояние верхних дыхательных путей при уремии. Дисс. канд. мед. наук, Барнаул, 1965
- Senatore M, Buemi M, Somma DA et al. Respiratory function abnormalities in uremic patients. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2004; 21(1): 29-33
- Westhonen R, Weening JJ, Krediet RT. Pneumonia and glomerulonephritis caused by Mycoplasma pneumoniae. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(12): 3208-3211

42. Qian X, Zhu Y, Xu W. 127 cases of pulmonary fungal infection. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23(7): 417-419

43. Niwattayakul K, Homvijitkul J, Niwattayakul S et al. Hypotension, renal failure, and pulmonary complications in leptospirosis. *Renal Failure* 2002; 24(3): 297-305

44. Белков СА, Романов ВЕ, Винокурова ОЛ. Течение легочного воспаления у больных с хронической почечной недостаточностью. *Военно-медицинский Журнал* 2004; 325(1): 77

45. Wells K, Vaughan J, Pajewski TN et al. Exhaled breath condensate pH assays are not influenced by oral ammonia. *Thorax* 2005; 60(1): 27-31

46. Коган ЯИ. Метод молекулярных ядер конденсации и его аналитическое использование. *Журнал аналитической химии* 1992, (47)10-11: 1794-1803

Поступила в редакцию 16.04.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.