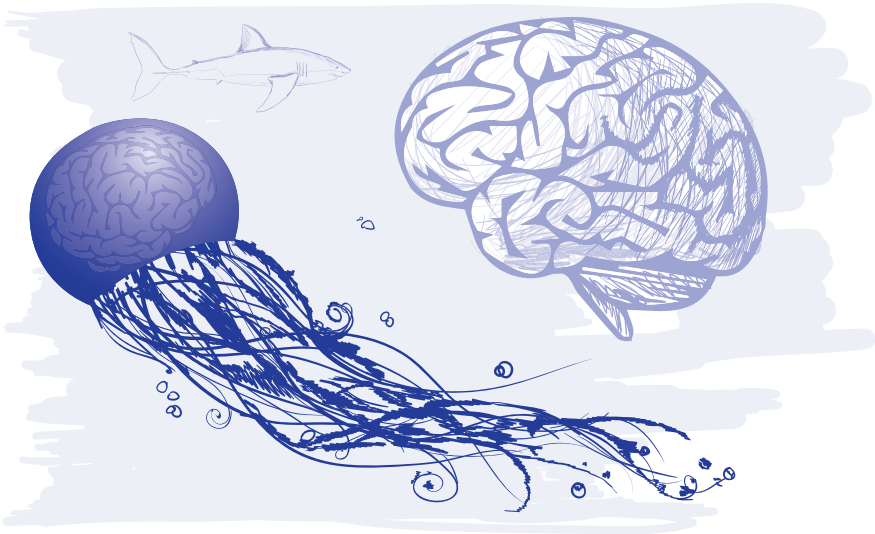
НИИ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко
Отделение реанимации
www.nsicu.ru

Водно-электролитные нарушения

в нейрореанимации



И.А. Савин и А.С. Горячев

Москва 2015

www.nsicu.ru

ВЭН

Водно-электролитные нарушения

в нейрореанимации

И.А. Савин, А.С. Горячев

Москва 2015

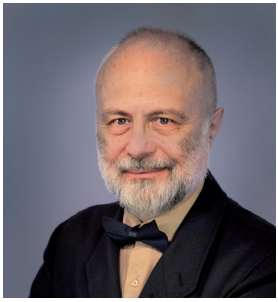
НИИ Нейрохирургии
им. Бурденко РАМН

**Отделение реанимации
и интенсивной терапии
НИИ нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко**

www.nsicu.ru

Отделение реанимации
НИИ им. Н.Н. бурденко

Иван Анатольевич
Савин



Александр Станиславович
Горячев

Аннотация

Водно-электролитные нарушения у пациента реанимации могут существенно ухудшать результаты лечения или стать причиной летального исхода. Осмотические нарушения могут проявляться угнетением сознания, вплоть до комы, и судорогами. Тяжелое осмотическое повреждение клеток мозга, например, «понтинный миелинолиз» нередко – катастрофа несовместимая с жизнью.

Пациенты с первичным повреждением головного мозга и гипоталамо-гипофизарной системы различной этиологии, составляют группу риска по развитию ВЭН. У пациентов нейрореанимации отмечаются трансформации синдромов, например, переход из гипернатриемии в гипонатриемию и формирование генерализованного отечного синдрома, что значимо затрудняет подбор адекватной заместительной гормональной и инфузионной терапии.

В книге даны современные представления о механизмах регуляции и патофизиологии формирования водно-электролитных нарушений. Как лечить отёк мозга, несахарный диабет, сольтеряющий синдром и генерализованный отечный синдром, Вы прочтете в этой книге. Книгу написали И.А. Савин и А.С. Горячев – врачи-реаниматологи отделения реанимации НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

И.А. Савин, А.С. Горячев

ISBN 978-5-905887-03-1

Оглавление

Вступление 8

ЧАСТЬ I
Законы природы и единицы измерения 9

I.1 Вступление к первой части 10
I.2 Размеры 11
I.3 Атомная единица массы 12
I.4 Единицы измерения количества вещества 13
I.5 Объём и Масса 14
I.6 Растворы ионные, неионные, коллоидные 15
I.7 Концентрация 16
I.8 Диффузия 18
I.9 Осмос 20
I.10 Осмотическая концентрация или отчего зависит осмотическое давление? 24
I.11 В чем сложность? 27
I.12 Измерение осмолярности и осмоляльности в клинической практике 29

ЧАСТЬ II
Физиология обмена жидкости и электролитов 33

II.1 Статические показатели фодно-электролитного обмена 34
II.1.1 Жидкости организма 34
II.1.2 Количество воды в организме 34
II.1.3 Взаимоотношения трёх основных компартментов 36
II.1.3.1 Распределение жидкости в организме 36
II.1.3.2 Три главных компартмента (ограниченных пространства) заполненных жидкостью 38
II.1.3.3 Внутрисосудистое пространство 39
II.1.3.4 Внутриклеточное пространство 40
II.1.3.5 Интерстициальное пространство 41
II.1.3.6 Внеклеточная жидкость 42
II.1.4 Состав внеклеточной и внутриклеточной жидкости 43
II.1.4.1 Различия в составе плазмы и интерстициальной жидкости 46
II.1.4.2 Внутриклеточная жидкость и межклеточная жидкость 47
II.1.5 Этапный эпикриз по статическим показателям водно-электролитного обмена 49

II.2. Обмен жидкостью между капиллярами и интерстицием 50
II.2.1 Интерстиций 50
II.2.1.1 Структура интерстициального пространства 50
II.2.1.2 Свободная жидкость в интерстиции 53
II.2.2 Капилляры 54
II.2.2.1 Устройства капилляра 54
II.2.3 Давление крови в сосудистой системе 57
II.2.4 Микроциркуляция 61
II.2.4.1 Артериолы и метартериолы или, что у нас между артериями и капиллярами? 61
II.2.4.2 Микроциркуляция или капиллярный кровоток 62
II.2.4.3 Вазомоция 64
II.2.5 Движение жидкости на границе капилляр-интерстиций 66
II.2.5.1 Диффузия 66
II.2.5.2 Пиноцитоз 68
II.2.5.3 Фильтрация и реабсорбция 69
II.2.5.4 Закон Старлинга для капилляра 74
II.2.5.4.1 Коэффициент фильтрации 75
II.2.5.4.2 Коэффициент осмотического отражения Ставремана 75
II.2.5.4.3 Гидростатическое давление в капилляре 76
II.2.5.4.4 Гидростатическое давление тканей 76
II.2.5.4.5 Коллоидно-осмотическое давление в капилляре 76
II.2.5.4.6 Коллоидно-осмотическое давление в интерстиции 78
II.2.5.4.7 Взаимодействие сил Старлинга 79
II.2.6 Лимфатическая система 82
II.2.6.1 Лимфатическая система и интерстициальное пространство . . .82
II.2.6.2 Структура лимфатической системы 83
II.2.6.3 Концентрация белка в интерстициальной жидкости 85
II.2.6.4 Удаление белка из интерстициального пространства 86
II.3 Обмен жидкостью между клеткой и интерстициальным пространством 87
II.3.1 Клеточная мембрана 87
II.3.2 Транспорт веществ через клеточную мембрану 94
II.3.2.1 Диффузия через липидный бислой 94
II.3.2.2 Активный транспорт 98
II.3.2.3 Активный транспорт через клеточный слой 105
II.4 Кишечник, вода и электролиты 106
II.5 Почки 116
II.5.1 Устройство и кровоснабжение почек 116
II.5.1.1 Кровоснабжение почки 118
II.5.1.2 Устройство нефрона 120

II.5.2 Клубочек 121
II.5.2.1 Клубочковый фильтр 122
II.5.2.2 Силы Старлинга по отношению к капилляру почечного клубочка 123
II.5.2.3 Юкстагломерулярный аппарат 125
II.5.2.4 Управление фильтрационным давлением 125
II.5.2.5 Резюме по клубочковой фильтрации 128
II.5.3 Переходим к реабсорбации 129
II.5.4 Проксимальный извитой каналец 131
II.5.5 Петля Генле 136
II.5.5.1 Нисходящий отдел петли Генле 136
II.5.5.2 Восходящий отдел петли Генле 137
II.5.5.3 Петля Генле и противоточный концентратор 139
II.5.6 Дистальный извитой каналец 142
II.5.7 Конечный отдел дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки 144
II.5.8 Собирательный проток 146
II.5.9 Концентрирование мочи 147
II.5.10 АДГ– он же Вазопрессин 149
II.5.11 Рециркуляция мочевины 153
II.5.12 Оценка функции почек по клиренсу 157
II.5.13 Альдостерон 161
II.5.14 Коррекция вторичного гиперальдостеронизма 165
II.5.15 Натрийуретические пептиды 168
II.5.16 Мочегонные средства или диуретики 171
II.6 Регуляция водно-электролитного баланса 186
II.7 Регуляция объёма клетки в норме и при патологии 194
II.8 Гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры 204

ЧАСТЬ III
Водно-электролитные нарушения и синдромы 219

III.1 Отёк мозга или "Что позволено Юпитеру, – не позволено быку" 220
III.2 Два типа фатального повреждения клеток при нарушениях осмолярности 224
III.3 Понтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром 227
III.4 Варианты нарушения гомеостаза воды и натрия 234
III.5 Гипернатриемия 238
III.6 Гипонатриемия 253

ЧАСТЬ IV
Водно-электролитные нарушения и синдромы при разной патологии 275

IV.1 Водно-электролитные нарушения у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями 276

IV.2 Водно-электролитные нарушения у пациентов при тяжелой черепно-мозговой травме 280

IV.3 Водно-электролитные нарушения (ВЭН) при опухолях головного мозга 284

ЧАСТЬ V
Нарушения обмена калия, кальция, магния и фосфора 299

V.1 Нарушения обмена калия 300
V.1.1 Гиперкалиемия 300
V.1.2 Гипокалиемия 304
V.2 Нарушения метаболизма кальция 307
V.2.1 Гиперкальциемия 308
V.2.1 Гипокальциемия 310
V.3 Нарушения гомеостаза магния 313
V.3.1 Гипермагнезиемия 313
V.3.2 Гипомагнезиемия 314
V.4 Нарушения метаболизма фосфора 316
V.4.1 Гипофосфатемия 317
V.4.1 Гиперфосфатемия 320

Список литературы 323
Предметный указатель 330

«Братья по крови горячей и густой...»

(Павел Коган)

Вступление

Чтобы выжить в мороз и в жару, в тропической влажности и в сухой зной, нужно защитить клетки организма от изменений внешней среды. Победителями в эволюционной борьбе за территории планеты стали теплокровные. Это мы. У нас постоянная температура и неизменная внутренняя среда организма. Клод Бернар назвал это свойство: «гомеостаз». Гомеостаз – это относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма.

Гомеостаз – необходимое условие жизни отдельных клеток и всего организма. Постоянство водно-электролитного состава – это часть гомеостаза. Мы можем рассматривать постоянство внутриклеточного состава, как конечную цель гомеостаза, поскольку, если эта цель достигнута – все клетки функционируют нормально и организм живёт. Длительные и грубые нарушения внутриклеточного гомеостаза закономерно приведут к дисфункции органов, полиорганной недостаточности и гибели организма. Наша задача, как клиницистов осложняется тем, что пока не существует методик оценки внутриклеточного состава и анализа состава интерстициальной жидкости, применимых в клинической практике. В нашем распоряжении только результаты анализов крови и плазмы.

Когда заболевания, хирургические вмешательства или травма нарушают механизмы регуляции баланса жидкости и электролитов, возникают критические состояния, требующие коррекции. Наша клиническая задача – прогнозировать и предотвращать развитие критических нарушений гомеостаза.

Часть I

Законы природы и единицы измерения

I.1 Вступление к первой части

Эта часть книги создана для удобства читателя. Если понадобится уточнить, чем молярность отличается от моляльности или чем моль отличается от осмоля, что такое эффективная осмолярность и тоничность, не терять время на поиски в словарях и справочниках, а посмотреть здесь. Тому, кто силён в естественных науках, можно сразу переходить ко второй части.

I.2 Размеры

Международная система измерений СИ (System International) предписывает измерять длину в метрах. Если размеры малы, используются единицы измерения, производные от метра – метрическая система.

Дециметр	десятая часть метра	1дм = 10^{-1}м	дм, dm
Сантиметр	сотая часть метра	1см = 10^{-2}м	см, dm
Миллиметр	тысячная часть метра	1мм = 10^{-2}м	мм, mm
Микрометр (Микрон)	миллионная часть метра тысячная часть миллиметра	1мкм = 10^{-6}м	мкм, мк μm, μ
Нанометр (Миллимикрон)	миллиардная часть метра тысячная часть микрона	1нм = 10^{-9}м	нм, nm ммк, mμ
Ангстрем (Å)	внесистемная единица	1Å = 10^{-10}м	Å

Когда мы говорим о порах в стенках капилляров, размерах молекул и клеток нам могут понадобиться эти знания. Диаметр эритроцита составляет 7μm, толщина человеческого волоса (для жителей России) – в среднем 40μm, поры в стенке обычного капилляра – 60 Å. Обратите внимание – Микрометр и Микрон – синонимы, а Нанометр – это Миллимикрон. Будьте готовы к тому, что в других книгах микрон может обозначаться как **мкм, мк, μm, μ**; а миллимикрон как **нм, nm, ммк, mμ.**

I.3 Атомная единица массы

Атомная единица массы (обозначение а.е.м.), она же дальтон, – внесистемная единица массы, применяемая для масс молекул, атомов, атомных ядер и элементарных частиц. Атомная единица массы выражается через массу нуклида (ядра) углерода ^{12}C и равна 1/12 массы этого нуклида.

Рекомендована к применению ИЮПАП в 1960 и ИЮПАК в 1961 годах. Официально рекомендованными являются англоязычные термины - atomic mass unit (a.m.u.) и более точный – unified atomic mass unit (u.a.m.u.) (универсальная атомная единица массы).

1 а. е. м. ≈ 1,660 540 2(10)×10^{-27}кг = 1,660 540 2(10)×10^{-24}г.

Атомная единица массы (1 а.е.м.) – это величина, обратная числу Авогадро, то есть $\mathbf{1/}N_A$ Такой выбор атомной единицы массы удобен тем, что молярная масса данного элемента, выраженная в граммах на моль, в точности совпадает с массой этого элемента, выраженной в а.е.м.

Если говорить проще, атомная единица массы – это масса одного протона или нейтрона (масса этих частиц одинакова). Именно поэтому несмотря на то, что в разные времена атомную массу выражали как: 1/16 массы атома нуклида кислорода ^{16}O, массу нуклида водорода-1 или 1/12 массы нуклида углерода ^{12}C - эти определения идентичны и взаимозаменяемы.

I.4 Единицы измерения количества вещества

Вещество состоит из молекул, а молекула – это самая малая часть вещества, обладающая его свойствами. Когда мы говорим о количестве вещества, нужно ответить на вопрос: «Сколько молекул?». Количество вещества измеряют в молях.

Количество вещества измеряют в молях.

Моль (mol) – это количество вещества, в котором содержится N_A частиц (молекул, атомов, ионов, или любых других тождественных структурных частиц).

N_A это постоянная Авогадро, равная количеству атомов в 12 граммах углерода. Таким образом, Количество частиц в одном моле любого вещества постоянно и равно числу Авогадро N_A.

$N_A = 6{,}02214179(30)\times10^{23}$.

Моль – это количество вещества, масса которого, выраженная в граммах, численно равна его молекулярной массе.

Для атомов и ионов величину, аналогичную молю, называют грамм-атомом (г-атом) и грамм-ионом (г-ион). В соответствии с этой терминологией, моль является грамм-молекулой сложного вещества.

В клинической практике количество вещества измеряют в миллимолях. Миллимоль – это одна тысячная часть моля. Ммоль (mmol) = 10^{-3}моль

Главное не забывать графа Амедео Авогадро (Lorenzo Romano Amedeo Carlo Avogadro di Quaregna e Cerreto) и число Авогадро $N_A = 6{,}02214179(30)\times10^{23}$

I.5 Объём и Масса

Практика нашей жизни такова, что мы поступаем не «как правильно», а «как удобно» и измеряем количество вещества в единицах массы (килограммах) или объёма (литрах).

Масса – это мера инертности тел.
В клинической практике массу измеряют в граммах(г) или килограммах(кг)

Объём – количественная характеристика пространства, занимаемого телом или веществом. **Объём** – это мера пространства.
В клинической практике объём измеряют в литрах
Литр(л) равен 1 кубическому дециметру ($дм^3$).

Масса и объём взаимосвязаны через плотность. Плотность – это отношение массы тела (*m*) к его объёму (*V*)

Для жидких и твердых тел плотность постоянна, они несжимаемы, поэтому, при измерениях количества можно массу заменить объёмом. Например, масса литра воды – один килограмм. Плотность газа зависит от температуры и давления, поэтому, если нужно выразить количество газа через объём обязательно указывать температуру и давление.

Одинаковые массы или объёмы разных веществ, например: KCl и NaCl, содержат разное количество молекул. Чтобы получилось одинаковое количество молекул, а при растворении - количество ионов, нужно измерять количество вещества в молях.

I.6 Растворы ионные, неионные, коллоидные

Все жидкие среды организма являются сложными растворами содержащими ионы, недиссоциирующие молекулы и коллоидные частицы.

Раствор – гомогенная смесь, образованная не менее чем двумя компонентами, один из которых называется растворителем, а другой растворимым веществом. Каждый из компонентов раствора равномерно распределён в массе другого в виде молекул, атомов или ионов.

Раствор – однофазная система переменного состава, состоящая из двух или более компонентов и находящаяся в состоянии химического равновесия.

Растворитель – компонент, агрегатное состояние которого не изменяется при образовании раствора. Мы будем обсуждать растворы, в которых растворителем является вода.

Растворы ионные и неионные или растворы электролитов и неэлектролитов

Вещества, которые при растворении распадаются на ионы, называются электролитами, потому что проводят электрический ток. Вещества, которые в тех же условиях на ионы не распадаются и электрический ток не проводят, называются неэлектролитами. К электролитам относятся кислоты, основания и почти все соли, к неэлектролитам – большинство органических соединений, а также вещества, в молекулах которых имеются только ковалентные неполярные или малополярные связи.

Коллоидные растворы иначе называют золями. Коллоидные растворы – это высокодисперсные двухфазные системы, состоящие из дисперсной фазы (частиц) и дисперсионной среды (растворителя), линейные размеры частиц лежат в пределах от 1 до 100 нм. Коллоидные растворы по размерам частиц являются промежуточными между истинными растворами и суспензиями и эмульсиями. Нм – нанометр (1 нм = 10^{-9} м) Устаревшее название нанометра – миллимикрон (10^{-3} микрона; обозначения: ммк, mμ)

В отличие от истинных растворов для золей характерен эффект Тиндаля, т. е. рассеяние света коллоидными частицами. При пропускании через золь пучка света появляется светлый конус, видимый в затемненном помещении. Так можно распознать, является данный раствор коллоидным или истинным.

Одним из важных свойств золей является то, что их частицы имеют электрические заряды одного знака. Благодаря этому они не соединяются в более крупные частицы и не осаждаются.

Белковые молекулы обладают слабым отрицательным зарядом.

I.7 Концентрация

Концентрация – величина, характеризующая количественный состав раствора. В зависимости от цели, для выражения концентрации растворов используются разные единицы измерения – весовой и объёмный процент, молярность, моляльность, г/л, мольная доля и др.

Молярная концентрация или молярная объёмная концентрация (молярность) – количество растворённого вещества (число молей) в единице объёма раствора. Иначе отношение количества растворённого вещества (число молей) к единице объёма раствора.

Физический смысл молярной концентрации заключается в том, что она указывает на число молей вещества, содержащегося в 1 литре его раствора. Размерность моль/л (mol/L)

Моляльная концентрация (моляльность) – отношение количества растворённого вещества (число молей) к массе растворителя.

Определяется отношением числа молей растворенного вещества к массе растворителя. Физический смысл заключается в том, что она показывает, сколько молей вещества растворено в 1 кг (1000г) растворителя. Размерность моль/кг (mol/kg)

Массовая доля (также называют процентной концентрацией)

Массовая доля – отношение массы растворённого вещества к массе раствора. Массовая доля измеряется в долях единицы или в процентах.

Мольная (молярная) доля растворенного вещества.

Отношение количества растворенного вещества к суммарному количеству всех веществ, составляющих раствор, включая растворитель. Сумма мольных долей всех составных веществ равна единице.

Мольная доля указывает на число молей данного вещества в одном моле раствора, измеряется в долях единицы.

Массовая концентрация, – отношение массы растворённого вещества к 1 л раствора. Размерность г/л.

Объёмная доля растворенного вещества.

Отношение объёма растворенного вещества к сумме объёмов вещества и растворителя. Используется при растворении жидкости в жидкости (смешивании).

Эквивалентность – дословно переводится как равная валентность, или равная способность вступать в реакции. За эталон принят водород. Говоря об эквивалентности, мы представляем, сколько атомов водорода может присоединить, отдать или заместить собой данное соединение (ион или радикал).

Эквивалент или Эквивалент вещества или Эквивалент химический – это реальная или условная частица, которая может присоединять или высвобо-

ждать катион водорода в ионообменных реакциях или электрон в окислительно-восстановительных реакциях. Например, в реакции:

$NaOH + HCl = NaCl + H_2O$

эквивалентом будут реальные частицы – ион Na^+ и ион Cl^-

а в реакции $Zn(OH)_2 + 2HCl = ZnCl_2 + 2H_2O$

одним эквивалентом будет являться мнимая частица $½\ Zn^{+2}$

и реальная частица ион Cl^-.

Под эквивалентом вещества также часто подразумевается число молей вещества, эквивалентное одному молю катионов водорода в рассматриваемой реакции.

Моль эквивалент или **Молярная масса эквивалента** – это произведение молярной массы вещества на фактор эквивалентности.

Фактор эквивалентности – это число, показывающее, какая часть молекулы или другой частицы вещества соответствует эквиваленту. (1, ½, ⅓)
Таким образом, для ионов Na^+, K^+ и Cl^- масса моль эквивалента равна массе одного моля. Для Zn^{+2} ,Ca^{+2} , Mg^{+2} или $SO4^{-2}$ масса моль эквивалента равна половине массы одного моля. Для ионов с зарядом плюс или минус три масса моль эквивалента равна одной трети массы одного моля.

Грамм-эквивалент синоним **Моль эквивалента** – это число граммов химического элемента или соединения, равное массе его химического эквивалента.

Нормальная концентрация (мольная концентрация эквивалента)

Нормальная концентрация – количество эквивалентов данного вещества в 1 литре раствора. Нормальную концентрацию выражают в моль-экв/л или г-экв/л (имеется в виду моль эквивалентов). Для записи концентрации таких растворов используют сокращения «н» или «N». Например, раствор содержащий 0,1 моль- экв/л, называют децинормальным и записывают как 0,1 н.

Нормальная концентрация может отличаться в зависимости от реакции, в которой участвует вещество. Например, одномолярный раствор H_2SO_4 будет однонормальным, если он предназначается для реакции со щёлочью с образованием гидросульфата $KHSO_4$, и двухнормальным в реакции с образованием K_2SO_4.

Поскольку **Грамм-эквивалент** и **Моль эквивалент** синонимы нормальную концентрацию нередко записывают – экв/л имея в виду количество моль- эквивалентов или грамм-эквивалентов данного вещества в 1 литре раствора. В физиологии обычно используют концентрации в 1000 раз меньшие – миллиграммэквивалент вещества в литре раствора, а записывают как миллиэквивалент/литр (мэкв/л).

В нашей книге мы рассматриваем водно-электролитное состояние организма, поэтому под эквивалентом мы понимаем положительный или отрицательный заряд равный заряду одного иона водорода (H^+). Таким образом, эквивалентность ионов Na^+, K^+,и Cl^- равна единице (такая же как у водорода); эквивалентность ионов Zn^{+2} ,Ca^{+2} , Mg^{+2} и $SO4^{-2}$ равна 2 и так далее по мере увеличения электрического заряда. Число эквивалентов иона в растворе – это количество молей вещества, умноженное на его заряд (валентность). Так, одномолярный раствор $MgCl_2$ содержит 2 моль-эквивалента магния и 2 моль-эквивалента хлора в одном литре раствора.

I.8 Диффузия

Диффузия (лат. diffusio – распространение, растекание, рассеивание) – В широком смысле этого слова процесс переноса материи или энергии из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией. Этот термин используют при описании теплопроводности и распространении электрически заряженных частиц. Самым известным примером диффузии является перемешивание газов или жидкостей (если в воду капнуть чернил, то жидкость через некоторое время станет равномерно окрашенной).

Диффузия – это процесс перемещения растворенных веществ из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией. Скорость диффузии зависит от того, как быстро двигаются молекулы раствора. Скорость движения молекул определяется их кинетической энергией ($E = mv^2/2$). Показателем внутренней энергии вещества является температура.

Диффузия – это основной способ перемещения воды и растворенных веществ внутри клетки, в интерстициальном пространстве и через мембрану капилляра. Движение воды через клеточную мембрану – это всегда диффузия. Прохождение через клеточную мембрану большинства растворенных веществ – это управляемый процесс, включающий в себя работу белков-переносчиков, калий-натриевого насоса и управляемых каналов.

Диффузия через мембрану.

В нашей книге мы будем рассматривать в основном два типа мембран: клеточная стенка и стенка капилляра.

Капилляр можно упрощённо представить как трубочку с отверстиями-порами в стенке. Способность проходить через поры зависит от размера молекулы и от диаметра пор. Количество вещества, проходящего через стенку капилляра, зависит от разницы концентраций и разницы гидростатического давления по разные стороны мембраны. Третий фактор, определяющий скорость диффузии через отверстия в мембране, зависит от электрического заряда молекулы или иона и разности потенциалов по обе стороны мембраны. Законы природы стремятся выровнять концентрации, давления и электрические потенциалы. Когда достигается равновесие можно пренебречь фактом диффузии. После достижения равновесия диффузия не прекращается, но количество молекул, проходящих через мембрану в обоих направлениях вследствие диффузии одинаково.

Клеточная стенка в человеческом организме – это мембрана, состоящая из двойного слоя липидов. В нее включено большое количество белковых молекул, которые пронизывают мембрану насквозь. Выделяют две группы белков клеточной мембраны - канальные белки и белки-переносчики. Канальные белки – это белковые молекулы, пронизывающие мембрану и имеющие внутренний канал. Важными свойствами канальных белков является их избирательная проницаемость для разных ионов (для Na^+ и K^+ разные каналы) и наличие «ворот» – способность открывать или закрывать канал.

Диффузия через поры канальных белков зависит от разницы концентраций, разности потенциалов по обе стороны мембраны и от электрического заряда молекулы или иона, а также от временных интервалов открытия и закрытия каналов.

Облегчённая диффузия. Облегчённая диффузия – это феномен, связанный с функционированием белков-переносчиков. Этот способ диффузии определяет скорость прохождения в клетку глюкозы и аминокислот. Белок-переносчик, встроенный в клеточную мембрану захватывает молекулу переносимого вещества и проталкивает её в клетку. Максимальная скорость облегчённой диффузии ограничена пропускной способностью белков-переносчиков. Если скорость простой диффузии через поры мембраны всегда увеличивается по мере роста разницы концентраций по обе стороны мембраны, то скорость облегчённой диффузии перестает увеличиваться после достижения определённого значения вне зависимости от увеличения градиента концентраций по сторонам мембраны. Пропускная способность белков-переносчиков зависит от энергетических и гуморальных факторов. Например, инсулин способен увеличивать скорость диффузии глюкозы в клетку в 10 раз.

Диффузия воды. Вода нерастворима в липидах клеточной мембраны. В клетку и из клетки вода проходит только через поры-каналы. Этого достаточно для того, чтобы обмен водой между клеткой и окружающим пространством происходил очень быстро. Было установлено, что за одну секунду через эритроцит проходит 100 объёмов воды равных объёму эритроцита. До тех пор пока количество воды поступающей в клетку равно количеству воды покидающей её, размеры клетки и концентрация веществ в цитоплазме не нарушаются.
Вода легко и быстро проходит через мембраны организма. Вода проходит через поры в стенке капилляра и через каналы клеточной мембраны. В основе движения воды через мембраны лежит простая диффузия. Вода перемещается из зоны, где её много в зону, где её мало. Для того чтобы рассказывать дальше нам нужно вспомнить понятие **концентрация воды** в растворе. Поскольку раствор – гомогенная смесь, образованная не менее чем двумя компонентами, мы можем вычислять концентрацию любого из компонентов, в том числе и растворителя. Концентрация – это количество вещества в массе или объёме раствора. Здесь важно понять, что чем больше вещества в растворе, тем меньше концентрация растворителя, и наоборот, чем меньше вещества в растворе, тем больше концентрация растворителя.

Активный транспорт не относят к диффузии. Есть два главных отличия: во-первых, при активном транспорте вещество перемещается против градиента концентрации, а во-вторых, при активном транспорте обязательно расходуется энергия. Белки-переносчики работают как насосы, они перемещают молекулы из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией. Так же как и любой насос, они расходуют энергию. В зависимости от свойств и структуры белки-переносчики закачивают нужные молекулы в клетку или выбрасывают лишнее наружу, в интерстициальное пространство. Белки-переносчики специфичны для разных веществ.

I.9 Осмос

Осмос (от греч. ὄσμος «толчок, давление») – процесс односторонней диффузии через полупроницаемую мембрану молекул растворителя в сторону большей концентрации растворенного вещества.

Если читать быстро, то «односторонняя диффузия *в сторону большей концентрации растворенного вещества»* может обескуражить. Но если прочитать внимательно мы увидим, что **осмос** – это диффузия *растворителя* через полупроницаемую мембрану. В нашем случае растворитель – это вода. Чуть выше мы вспомнили понятие **концентрация воды** в растворе. Чем насыщеннее раствор, тем ниже концентрация воды в нём. И наоборот, чем меньше растворенных веществ, тем выше **концентрация воды**.

Представим себе мембрану, проницаемую только для воды. По разные стороны мембраны находятся растворы разных концентраций (например, глюкозы). Вода будет перемещаться через мембрану из жидкого раствора в концентрированный. Это произойдет потому, что **концентрация воды** в жидком (слабом) растворе выше, чем в густом (концентрированном). Никаких нарушений законов природы здесь нет, – вещество (вода) из зоны высокой концентрации распространяется в зону низкой концентрации. Для того, чтобы мог существовать осмос, необходима мембрана, проницаемая для растворителя и непроницаемая для растворенного вещества.

Для того, чтобы мог существовать осмос, необходима мембрана, проницаемая для воды и непроницаемая для растворенного вещества.

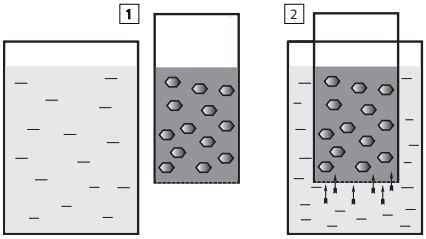
Перенос растворителя через мембрану обусловлен осмотическим давлением. **Осмотическое давление** равно избыточному внешнему давлению, которое следует приложить со стороны раствора, чтобы прекратить процесс, то есть создать условия осмотического равновесия. Превышение избыточного давления над осмотическим может привести к обращению осмоса – обратной диффузии растворителя.

Осмотическое давление или, как остановить осмос?

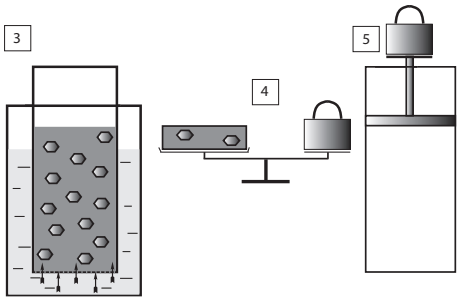
Осмос и осмотическое давление используются всеми живыми организмами. Наиболее впечатляющих результатов добились американские секвойи (они превзошли эвкалипты и баобабы). Эти великанские деревья, используя осмос, поднимают воду на высоту до ста метров.

Прежде чем говорить о давлении вспомним: Давление – это сила, приложенная к единице площади. Возьмём цилиндр, имеющий в качестве дна полупроницаемую мембрану. Эта мембрана пропускает воду, но не пропускает молекулы глюкозы. Заполним цилиндр с полупроницаемым дном раствором глюкозы и быстро погрузим цилиндр в ёмкость с дистиллированной водой, так чтобы уровни в обоих сосудах совпадали. Уровень раствора в цилиндре станет

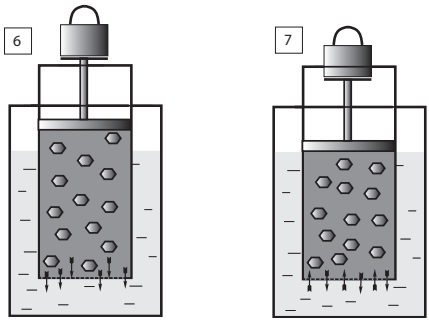
повышаться. Начнётся осмос. Через некоторое время в цилиндре установится новый уровень раствора. Если установить **вес** столба жидкости, находящейся в цилиндре выше уровня воды в основном резервуаре и разделить **на площадь** сечения цилиндра, мы узнаем величину осмотического давления, создаваемого данным раствором. Если в цилиндр вставить плотный поршень и приложить к нему силу, равную весу столба жидкости, находящейся в цилиндре выше уровня воды в основном резервуаре, мы восстановим status quo (условия начала эксперимента). Получим исходные количества дистиллированной воды и раствора глюкозы исходной концентрации. Если, конечно мембрана не лопнет.



1) Цилиндр с полупроницаемым дном, заполненный раствором глюкозы, и ёмкость с дистиллированной водой;
2) Цилиндр, заполненный раствором глюкозы, погружён в ёмкость с дистиллированной водой, начался осмос;



3) Осмос остановился, осмотическое давление равно весу поднятого раствора, деленному на площадь сечения цилиндра;
4) Эквивалент веса раствора, поднятого осмотическим давлением;
5) Цилиндр с поршнем, на который действует груз;



6) Груз действует на поршень в цилиндре, уравновешивая осмотическое давление, вода выходит в резервуар, глюкоза остаётся в цилиндре. Это физическое явление называют «обратный осмос» или «фильтрация»;
7) Наступило равновесие, восстановлено исходное состояние. Давление на поршень равно осмотическому давлению, осмос остановлен.

Осмотическое давление (обозначается **π**) – избыточное гидростатическое давление на раствор, отделённый от чистого растворителя полупроницаемой мембраной, при котором прекращается диффузия растворителя через мембрану. Это давление стремится уравнять концентрации обоих растворов вследствие встречной диффузии молекул растворённого вещества и растворителя.

Давление измеряют в разных единицах, но все эти единицы измерения, в конечном счёте, получаются из отношения силы к площади, на которую эта сила действует. Например 1паскаль(1Па) – это ньютон на квадратный метр, 1бар – это 1×10^6 дин/см^2 или $1Па\times10^{-5}$, одна атмосфера равна одному бару или 760mmHg. ст., а один сантиметр водного столба равен одному миллибару и так далее.

Закон Ван-Гоффа

Для того, чтобы узнать, какое осмотическое давление (π) возникнет при использовании определенного раствора определенной концентрации, пользуются справочными таблицами или рассчитывают по формуле:

$$\pi = i \times C \times R \times T$$

где i – изотонический коэффициент раствора; C – молярная концентрация раствора, выраженная через комбинацию основных единиц СИ, то есть, в моль/м^3, а не в привычных моль/л; R – универсальная газовая постоянная; T – термодинамическая температура раствора.

В результате этих расчётов получаются весьма внушительные цифры Осмотическое давление жидкостей в организме составляет ≈ 7,7 атм. Если бы такое давление было приложено к мембранам клеток и стенкам капилляров с одной стороны всё бы разорвалось. К счастью в большинстве ситуаций давление по обе стороны мембран организма одинаковое.

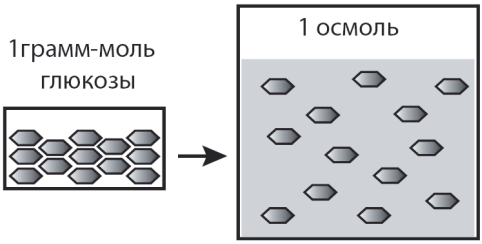
В условиях живого организма температура по обе стороны мембран одинакова, R – это константа, меняются только C – молярная концентрация, и i – изотонический коэффициент раствора, поскольку растворы состоят из разных

веществ. То есть в условиях живого организма по разные стороны мембран меняется только эта часть формулы, ($i \times C$) описывающей осмотическое давление. Произведение молярной концентрации на изотонический коэффициент раствора – это показатель осмотической концентрации.

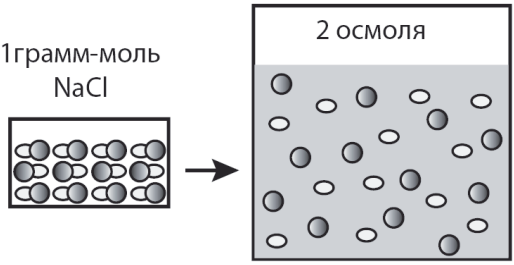
I.10 Осмотическая концентрация или отчего зависит осмотическое давление?

Осмотическая концентрация – это суммарная концентрация всех растворённых частиц.

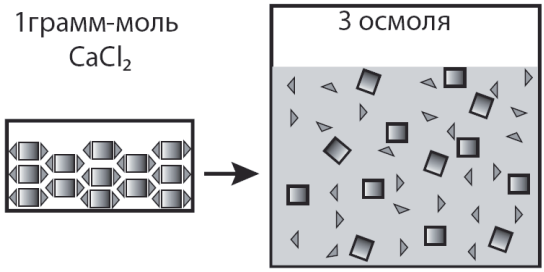
В том случае, если изотонический коэффициент раствора равен 1(i = 1), осмотическая концентрация равна молярной концентрации. Это означает, что при растворении молекулы данного вещества не распадаются на ионы. Так растворяются сахара́, например глюкоза. Если взять один моль (грамм-молекулу) глюкозы, в нём будет 6,02214179(30)×10^{23} молекул (число Авогадро N_A). После полного растворения моля глюкозы в дистиллированной воде в растворе будет находиться такое же количество (N_A) осмотически активных частиц.



В том случае, если при растворении каждая молекула распадается на два иона, как это происходит при растворении поваренной соли ($NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$), изотонический коэффициент раствора равен 2 (i = 2).



А если растворять хлористый кальций, то из каждой молекулы сухого вещества получится три иона ($CaCl^2 \rightarrow Ca^{+2} + Cl^- + Cl^-$), поэтому изотонический коэффициент раствора хлористого кальция равен 3 (i = 3).



Какой смысл в этих знаниях для понимания осмоса?

Осмос и осмотическое давление зависят от количества осмотически активных частиц в растворе. Вне зависимости ион это или недиссоциированная молекула. Более того, размер молекулы не имеет значения, важно только количество. Осмос зависит от кинетической энергии растворённых молекул или от температуры раствора (это, в сущности, одно и то же). Температура вещества определяется кинетической энергией молекул, его образующих ($E = mv2/2$). Энергия (E) у всех молекул в растворе одинаковая, просто, если масса (m) большая, то скорость (v) маленькая, а если масса маленькая, то скорость большая.

Осмотическую концентрацию измеряют в осмолях по отношению к количеству раствора или к количеству растворителя. Чтобы не запутаться, нужно понять, что такое осмоль.

Осмоль – это $6{,}02214179(30)\times10^{23}$ (число Авогадро N_A) осмотически активных частиц в растворе.

Осмоль – это единица осмотической концентрации, получаемая при растворении одного моль неэлектролита. Это верно потому, что если вещество – неэлектролит, значит оно не диссоциирует на ионы, и при растворении одного моля такого вещества мы получим $6{,}02214179(30)\times10^{23}$ (число Авогадро N_A) осмотически активных частиц в растворе.

Если мы будем растворять один моль электролита с изотоническим коэффициентом 2, например, поваренную соль ($NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$), мы получим раствор, в котором будет 2 N_A осмотически активных частиц. Таким образом, растворив один моль электролита, диссоцирующего на два иона, в растворе мы получим два осмоля.

Продолжим: Если мы будем растворять один моль электролита с изотоническим коэффициентом 3, например, Хлорид кальция ($CaCl2 \rightarrow Ca^{+2} + Cl^- + Cl^-$), мы получим раствор, в котором будет 3 N_A осмотически активных частиц. В результате, растворив один моль электролита, диссоцирующего на три иона, в растворе мы получим три осмоля.

Соответственно для того, чтобы получить один осмоль из электролита, диссоцирующего на два иона (изотонический коэффициент 2), нужно взять

½моля сухого вещества (например NaCl). А если нужно получить один осмоль из электролита диссоцирующего на три иона (изотонический коэффициент 3), нужно взять ⅓ моля сухого вещества (например $CaCl^2$).

В физиологии используют две единицы осмотической концентрации: осмоляльность и осмолярность.

Осмоляльность – молярное количество осмотически активных частиц на килограмм растворителя, или

Осмоляльность – количество осмолей на килограмм растворителя
размерность – осм/кг

Осмолярность – молярное количество осмотически активных частиц на литр раствора, или

Осмолярность – количество осмолей на литр раствора,
размерность – осм/л

Почувствуйте разницу: в первом случае на килограмм растворителя, а во втором на литр раствора. Кстати, -ляльность и -лярность здесь такая же как в моляльности и молярности. Молярное количество частиц – это число Авогадро, $N_A = 6{,}02214179(30)\times10^{23}$

А теперь, чтобы закрепиться на завоёванном плацдарме знаний - примеры: У нас есть три одномолярных раствора (1моль вещества на литр раствора) глюкозы, поваренной соли и хлористого кальция. Какая осмолярность?
Ответ: раствор глюкозы – 1осм/л, раствор поваренной соли – 2осм/л, раствор хлористого кальция – 3осм/л.

В физиологии осмотическую концентрацию измеряют в миллиосмолях на литр или на килограмм.

Главное не забывать графа Амедео Авогадро
(Lorenzo Romano Amedeo Carlo Avogadro di Quaregna e Cerreto)
и число Авогадро $N_A = 6{,}02214179(30)\times10^{23}$

I.11 В чем сложность?

Ближе к телу! **Или приближаемся к клинической реальности.**

Работа клинициста довольно сильно отличается от чистого лабораторного эксперимента

- Во-первых: **Все жидкие среды организма являются сложными растворами, содержащими ионы, недиссоциирующие молекулы и коллоидные частицы.**
- Во-вторых: **Реальные мембраны организма имеют разную проницаемость для разных компонентов раствора**
- В-третьих: **И в норме, и в патологии проницаемость мембран в организме меняется (нагрузка, возбуждение, передача импульса, период рефрактерности, воспаление, метаболические нарушения, интоксикации и т. д.)**
- В-четвертых: **Существует активный транспорт через мембраны (белки-переносчики нередко работают против градиента концентрации)**
- В-пятых: **И в норме и в патологии градиент гидростатического давления по сторонам мембраны меняется в зависимости от функциональной нагрузки. (Меняется скорость диффузии и даже – направление)**
- В-шестых: **И в норме, и в патологии электрический заряд (поляризация мембраны или каналов) по сторонам мембраны меняется в зависимости от функциональной нагрузки. (Меняется скорость диффузии и даже – направление)**

Что измеряют осмометром?

Напрашивается очевидный ответ – осмоляльность. Это так, но осмометр определяет «абсолютную», «общую», «идеальную» осмоляльность.

Прибор очень хороший, но он не знает, в каком состоянии находятся клеточные мембраны, поэтому та цифра, которую он выдаёт – это осмоляльность раствора при условии, что мембрана «идеальная» и пропускает только воду, а все растворенные вещества отражает (не пропускает). Напомним:

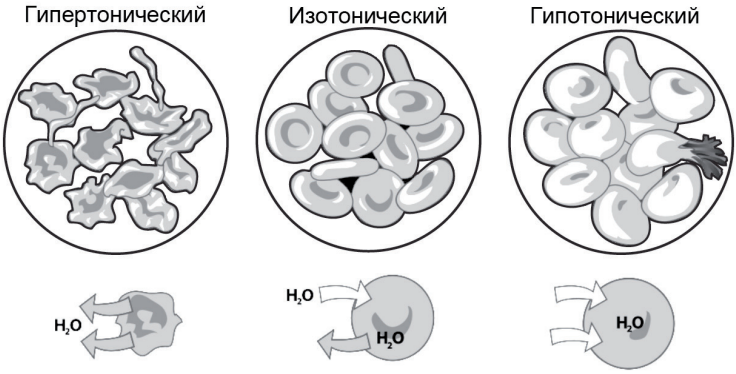
Для того, чтобы мог существовать осмос, необходима мембрана, проницаемая для воды и непроницаемая для растворенного вещества.

В связи с тем, что мембраны в организме проницаемы для некоторых растворённых веществ существует термин, Эффективная осмоляльность.

Эффективная осмоляльность – это осмоляльность раствора по отношению к данной мембране. Или это суммарная осмоляльность тех компонентов раствора, для которых мембрана не проницаема.

Тоничность – термин, используемый только для сравнения осмотической активности растворов. Такой узкоспециальный термин. Чаще всего

сравнение идёт с осмоляльностью плазмы или внутриклеточной жидкости (цитоплазмы). Термин тоничность не предполагает какого-либо обозначения концентрации. Если говорят «гипертонический раствор» – это значит, что его эффективная осмоляльность больше, чем у того раствора, с которым сравнивают. Если говорят «гипотонический раствор» – это значит, что его эффективная осмоляльность меньше, чем у того раствора, с которым сравнивают. Когда дело доходит до конкретики, все равно приходится называть числовое значение осмоляльности. Например скажут: «Это гипертонический раствор», а потом добавят: «Его осмоляльность 450 мосм/кг». Лучше всего термин «изотонический раствор» использовать в узкоспециальном смысле, – как раствор, осмоляльность которого равна осмоляльности плазмы здорового человека (280-300мосм/кг). Термин тоничность показывает, как поведут себя клетки в растворе. В гипертоническом растворе клетки сморщатся, а в гипотоническом – разбухнут и лопнут.



На лабораторных работах по патофизиологии студентам показывают в микроскоп, что может случиться с эритроцитами, если они попадают в плохую среду, чтобы студенты не прогуливали лекции и не шлялись, где ни попадя.

Итак **тоничность** и **эффективная осмоляльность** – это близкие понятия. Тот раствор, у которого эффективная осмоляльность больше, чем у плазмы, будет гипертоническим, а если эффективная осмоляльность меньше, чем у плазмы – это гипотонический раствор.

Иногда можно встретить такое выражение: «гиперосмолярный изотонический раствор». Что сие означает? Чаще всего это значит, что «абсолютная» осмоляльность, определенная криоскопическим методом, больше 300 мосм/кг, а эффективная осмоляльность равна осмоляльности цитоплазмы. Клетки, погруженные в такой раствор не будут сморщиваться. Такой феномен наблюдается, если в растворе есть вещества, свободно проходящие через клеточную мембрану, например, мочевина или этиловый спирт. Такие вещества в организме осмотического давления не создают, а осмометр считает их осмотически активными, Да он вообще любое растворенное вещество считает осмотически активным. Так его воспитали.

I.12 Измерение осмолярности и осмоляльности в клинической практике

Для понимания нужно представить, как работает осмометр и что он на самом деле измеряет. В настоящее время на российском рынке представлены три вида осмометров: 1 мембранные, 2 криоскопические, 3 испарительного типа.

Мембранные осмометры – это осмометры прямого действия, в этих приборах напрямую измеряется осмотическое давление на полупроницаемую мембрану в результате осмоса.

Мембранные осмометры имеют синтетическую полимерную мембрану с порами определенного размера. Мембрана разделяет измерительную камеру на два отсека, в один отсек камеры помещается тестовый раствор (рингер) в другой отсек исследуемый раствор (плазма крови). С помощью пьезодатчика измеряется давление на мембрану. Результаты измерений прибор выдаёт в единицах давления (mmHg или кПа). Большинство этих приборов оснащены мембранами, отсекающими молекулы массой > 10.000-30.000 Дальтон. Называют эти приборы «Осмометры-онкометры» или просто «Онкометры». Эти приборы измеряют коллоидно-осмотическое давление. Типичные представители «OSMOMAT 050 и OSMOMAT 090 фирмы GONOTEC GMBH (GERMANY)». Существуют мембранные осмометры, для которых выпускаются комплекты мембран, позволяющие отделять молекулы меньшего размера и массы. Важно помнить, что состояние и проницаемость капиллярных мембран у нашего пациента может сильно отличаться от проницаемости полимерной синтетической мембраны в приборе. Это значит, что мы узнаем, какое давление создают молекулы массой > 10.000-30.000 Дальтон, находящиеся в плазме пациента по отношению к тестовой мембране прибора, а что происходит у пациента на границе капилляр- интерстиций, нужно предполагать на основе клиники, дополнительных исследований и знаний физиологии.

Криоскопические осмометры и осмометры испарительного типа не измеряют осмоляльность, они её рассчитывают. В основе расчётов лежит теория коллигативных свойств растворов, первый и второй законы Рауля и закон Ван- Гоффа. В медицинских институтах эти теории и законы изучают на первом и втором курсах.

Коллигативные свойства растворов – свойства растворов, которые зависят лишь от количества кинетических единиц и от их теплового движения.

Такое определение обязательно надо разъяснить.

1. Свойства растворов – это температура кипения, температура замерзания, давление насыщенного пара растворителя и осмоляльность.

2. Кинетические единицы – это молекулы и ионы растворенных веществ.

3. Тепловое движение кинетических единиц – это внутренняя энергия вещества, что в переводе на бытовой язык означает температура.

Итак, растворитель в нашем случае вода. Чистая вода при обычном атмосферном давлении кипит при 100 градусах Цельсия, а замерзает при ноле. Давление насыщенного пара воды при 0°C – 4,6mmHg, при 20°C – 17,4mmHg, при 100°C – 760mmHg. Как только мы в этой воде что-нибудь растворяем, температура замерзания понижается, температура кипения повышается, а давление насыщенного пара при той же температуре уменьшается. Это – первый и второй законы Рауля. Закон Ван-Гоффа гласит, что осмотическое давление прямо про-

порционально молярной концентрации раствора неэлектролита. Для электролитов введён изотонический коэффициент. Но, если сказать проще, осмотическое давление прямо пропорционально осмоляльности раствора, а осмоляльность – молярное количество осмотически активных частиц на килограмм растворителя. Осмотически активные частицы – это и есть **кинетические единицы** – то есть молекулы и ионы растворенных веществ.

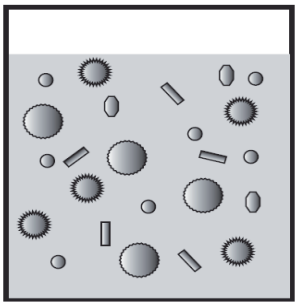
Из всего этого следует, что если нам известны свойства чистой воды, то измерив температуру замерзания или температуру кипения раствора, или давление насыщенного пара над раствором, можно рассчитать количество **кинетических единиц** в растворе. Другими словами, рассчитать осмоляльность.

Криоскопические осмометры – это самые распространенные приборы- осмометры. Многие считают этот метод самым точным и даже, «золотым стандартом». На самом деле криоскопические осмометры очень точно измеряют температуру замерзания исследуемого раствора, затем специальная программа рассчитывает, сколько частиц должно быть в растворе, чтобы настолько понизить температуру замерзания. За эталон сравнения принята температура замерзания дистиллированной воды. Типичные представители «Osmomat 010, Osmomat 030, Osmomat auto фирмы GONOTEC GMBH (GERMANY)».

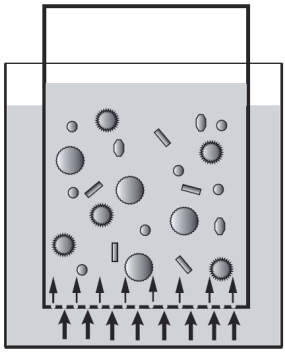
Результаты выдают в мосмоль/кг, то есть рассчитывают осмоляльность

Но нужно помнить, что этот показатель справедлив только для идеальной мембраны, пропускающей только воду и отражающей все остальные молекулы и ионы.

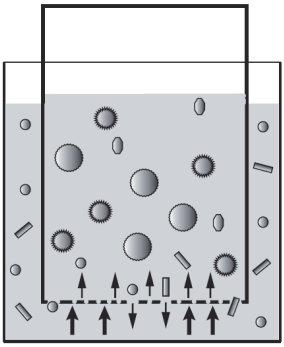
Осмометры испарительного типа. Типичные представители осмометров этого типа: «VAPRO® VAPOR PRESSURE OSMOMETER фирмы Wescor» и «Osmomat 070 фирмы GONOTEC GMBH (GERMANY)». Эти приборы определяют давление насыщенного пара растворителя над раствором. Оба прибора выдают результат в мМоль/кг, то есть рассчитывают **моляльную концентрацию** (моляльность), а мы хотели узнать осмоляльноть. Вот те на. Эти приборы редкость в российских клиниках, ну и ладно, меньше путаницы.



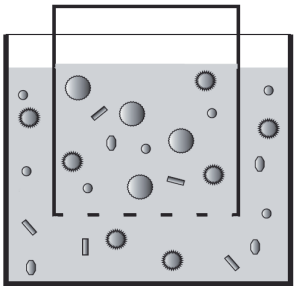
Криоскопический осмометр точно определяет температуру замерзания раствора и рассчитывает количество активных частиц в растворе.
Этот расчётный показатель криоскопический осмометр объявляет нам, как осмоляльность раствора.



В том случае если мембрана, с которой взаимодействует данный раствор, проницаема только для растворителя и непроницаема для всех растворенных веществ, мы будем наблюдать совпадение показателя осмометра с эффективной осмоляльностью раствора.



В условиях клиники реальные биологические мембраны всегда проницаемы для некоторых компонентов биологических жидкостей, поэтому осмоляльность, измеренная криоскопическим осмометром больше эффективной осмоляльности раствора.



Стенка капилляра является препятствием только для крупных коллоидных частиц, преимущественно белков. Осмотическое давление, создаваемое этими молекулами на границе капилляр- интерстиций, называется коллоидно-осмотическим.

Что произойдёт, если осмоляльность, определенная криоскопическим методом, высокая, а тоничность, или эффективная осмолярность, нормальная?

Клетки, находящиеся в такой среде не будут сморщиваться, но суммарная концентрация веществ, растворенных в цитоплазме увеличится. Это есть нарушение гомеостаза. Будут нарушаться внутриклеточные химические реакции, может произойти деградация внутриклеточных структур и клетка погибнет.

Равновесие Доннана. Белковые молекулы не проходят через мембрану капилляров. Они обладают слабым отрицательным зарядом. Благодаря этому крупные молекулы удерживают вокруг себя дополнительные катионы (преимущественно Na^+). В результате увеличивается осмотический градиент. Коллоидно-осмотическое давление в капиллярах – основная сила реабсорбции жидкости в капилляр, создаётся теми веществами в плазме, для которых стенка капилляра является препятствием и составляет 25-30mmHg. Величина коллоидно- осмотического давления зависит от концентрации коллоидных молекул в плазме. Основные коллоидные молекулы плазмы – это белки. Альбумин – белок, который на 2/3 оределяет онкотическое давление. Все коллоидные молекулы плазмы имеют отрицательный электрический заряд

Катионы (Na^+), связанные с молекулами белков компенсируют отрицательный заряд крупных молекул, и одновременно увеличивают градиент осмотического давления.

Коллоидно-осмотическое давление плазмы – в среднем 25-30mmHg, но только 19mmHg создается непосредственно белками плазмы, а 9mmHg за счёт катионов, связанных с молекулами белков.

Часть II

Физиология обмена жидкости и электролитов

II.1 Статические показатели водно-электролитного обмена

Общее количество воды в организме. Поступление, распределение и выделение воды. Электролитный состав жидкостей. Жидкостные компартменты организма

II.1.1 Жидкости организма

Все жидкости организма являются сложными растворами, поскольку содержат положительно и отрицательно заряженные ионы, недиссоциирующие молекулы и коллоидные частицы. Общим для всех жидкостей-растворов является растворитель – это вода. Соотношение и концентрация растворенных веществ у разных жидкостей отличаются.

II.1.2 Количество воды в организме

Общий объём воды или total body water (TBW) составляет от 50% до 70% от общей массы тела и определяется содержанием жира в организме, возрастом и полом. Имеется обратное соотношение между TBW и процентом жировой ткани в общем весе пациента из-за низкого содержания воды в жировой ткани.

У мужчины весом 70 кг общее количество воды составляет 60% массы тела – 42 литра.

% TBW от общего веса тела

Пациенты	**мужчины**	**женщины**
Худые	65%	55%
Нормальные	60%	50%
Повышенного веса	55%	45%
Неонатальный период	75 – 80%	
1 год	65 – 75%	
1 - 10 лет	60 – 65%	
Старше 10 лет	50 – 60%	

Важно, что идеального количества воды, которое можно было бы рассчитать до миллилитра, не существует, нормальный организм имеет значительные резервы компенсации. Длительная прогулка в жаркий день или обильное чаепитие в дружеской компании не приводят к изменениям водно-электролитного состава или гемодинамическим нарушениям.

У взрослого человека с массой тела 70 кг потери воды при минимальных физических нагрузках приблизительно составляют:

- Моча – 1500 мл (60%)
- Незаметные потери через кожу и легкие – 700 мл (28%)
- Пот – 200 мл (8%)
- Фекалии – 100 мл (4%)
- Всего – 2500 мл

При обычном питании в организме человека накапливаются продукты метаболизма - «шлаки» в норме выделяемые почками, примерно 1200 мосм. Это конечные продукты расщепления белков (мочевина, креатинин, мочевая кислота, ионы сульфата, фосфата, аммония и т. д.). Эти 1200 мосм необходимо удалять из организма. Концентрация мочи может быть в четыре раза выше концентрации плазмы. Соответственно, при обычном питании здоровый организм выделяет не менее литра мочи. Незаметные потери через кожу и легкие – это процесс испарения. Для респираторной системы величина этих потерь определяются сухостью/влажностью вдыхаемого воздуха, частотой дыхания и общим объёмом минутной вентиляции. Незаметные потери воды через кожу – это потери, не связанные с работой потовых желез. Эти потери зависят от состояния и целостности кожных покровов и влажности воздуха. При обширных ожогах потери воды через кожу (или поверхности тела, лишенные нормальной кожи) очень велики. Потоотделение при большой нагрузке может достигать 1-2л/час.

Увеличение физической нагрузки, изменение условий (сухой и жаркий климат) и заболевания (лихорадка, диарея, ожоги, почечная недостаточность) существенно меняют соотношение и количество потерь воды. Правильная оценка потерь жидкости и своевременное восполнение определяет успех лечения.

У взрослого человека с массой тела 70кг поступление воды составляет:

- Выпитая жидкость – 1500 мл (60%)
- Пища – 750 мл (30%)
- Метаболическая вода – 250 мл
- Всего – 2500 мл (10%)

Метаболическая вода образуется при энергетическом использовании пищи. Например, при аэробном окислении одной молекулы глюкозы образуется 6 молекул воды. Метаболическая вода не превышает 10% поступлений, а все остальные потребности в обычных условиях покрываются через желудочно- кишечный тракт.

II.1.3 Взаимоотношения трёх основных компартментов

II.1.3.1 Распределение жидкости в организме

Количество жидкости в разных секторах, пространствах или компартментах организма

Для того чтобы говорить о распределении жидкости в организме нам нужен термин, обозначающий условное ограниченное пространство, в котором эта жидкость находится. Для этих целей в отечественной литературе с одинаковым успехом используются три термина: пространство, сектор и компартмент. Термин «пространство» по смыслу близок к слову простор, и предполагает безграничность. Если мы вводим понятие границ и говорим: «внутриклеточное пространство», «интерстициальное (межклеточное) пространство» или «внутрисосудистое пространство», термин вполне понятен. Кроме того в нашей литературе для определения объёмно-пространственных понятий широко используется термин сектор. Сектор в геометрии – часть круга, ограниченная дугой и двумя радиусами, соединяющими концы дуги с центром круга. То есть в геометрии сектор – это часть плоскости, а в медицине... Все шире используется и уже внесено в словари русского языка слово компартмент. Это слово на английский переводится – compartment, на французский – compartiment, на итальянский – compartimento, на испанский – compartimiento. Хорошее, понятное европейское слово. Означает: отделение, отсек, купе (coupé фр.), секция и ограниченная часть пространства.

Когда говорят о водно-электролитном гомеостазе клетки, всю жидкость организма делят на две части, большая часть находится внутри клеток, а меньшая вне. Внутриклеточная жидкость в сумме составляет 66% от всей воды в организме и 40% от общей массы тела.

Внутриклеточная жидкость 66% TBW	**Внеклеточная жидкость 34% TBW**
40% от массы тела	20% от массы тела

У взрослого человека массой 70 кг внутриклеточная жидкость составит 28 л, а внеклеточная 14 л

Внеклеточная жидкость находится или в кровеносных сосудах или вне их и составляет 34% от всей воды в организме и 20% от массы тела.

<table>
<tr><th colspan="4">Внеклеточная жидкость (16л)</th></tr>
<tr><td colspan="2">ОЦК (5л)</td><td colspan="2">Внесосудистая жидкость (11л)</td></tr>
<tr><td>Плазма (3л)</td><td>клетки крови</td><td>Интерстициальная (10л)</td><td>Трансцеллюлярная (1л)</td></tr>
</table>

Внеклеточная жидкость делится на **внутрисосудистую** и **внесосудистую** жидкость.

Внутрисосудистая жидкость – это плазма крови, иначе говоря, кровь за вычетом клеток.

Внесосудистая жидкость – это внеклеточная жидкость за вычетом внутрисосудистой. Главной составляющей внесосудистой жидкости является жидкость межклеточного пространства. Поскольку межклеточное пространство – это интерстиций, межклеточную жидкость называют интерстициальной жидкостью.

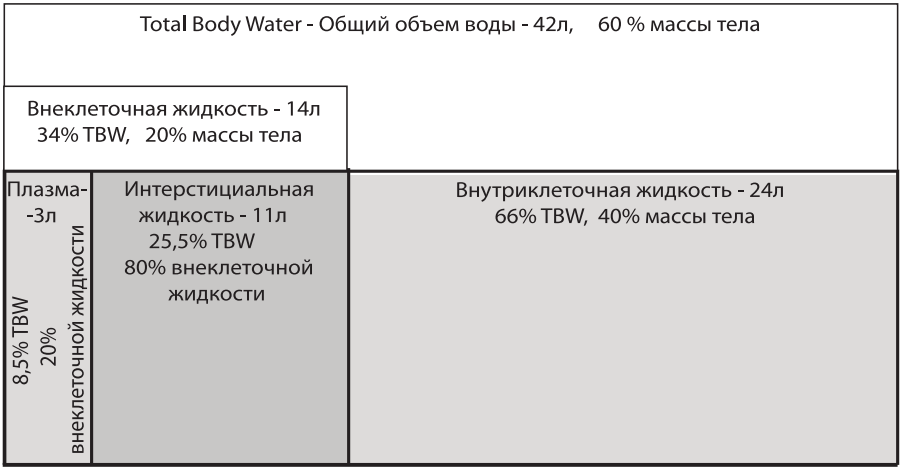
Интерстициальная жидкость – это жидкость, заполняющая межклеточное пространство.

Также выделяют незначительную по объёму **трансцеллюлярную жидкость**, относящуюся к внеклеточному объёму – включает синовиальную, перитонеальную, плевральную, перикардиальную, цереброспинальную, внутриглазную жидкости. Иногда эти среды по составу могут значительно отличаться от плазмы и интерстициальной жидкости. Суммарный объём трансцеллюлярной жидкости составляет от 1 до 2 литров. Количество этой жидкости невелико, но главное, что скорость обмена с другими жидкостными пространствами организма мала и влияние на водно-электролитный гомеостаз несущественно.

Лимфа – это часть интерстициальной жидкости, перекачиваемой по системе лимфатических сосудов в венозную часть кровеносного русла. При При нормально работающей лимфатической системе количество лимфы невелико. Лимфа образуется в интерстиции со скоростью 2-3л/сут. Суммарная скорость поступления лимфы в кровь составляет 120мл/час. То есть, сколько лимфы образуется, столько и откачивается. Важно, что с током лимфы из интерстиция удаляются молекулы белка, которым удаётся туда просочиться. Благодаря работе лимфатической системы поддерживается эффективный градиент онкотического давления между капилляром и интерстицием.

II.1.3.2 Три главных компартмента (ограниченных пространства) заполненных жидкостью.

Ниже мы будем говорить о трёх ограниченных пространтвах: внутрисосудистом, интерстициальном и внутриклеточном. Рисунок поможет представить объёмные соотношения этих компартментов.



Относительный объём основных компартментов человеческого организма зависит от пола, и меняется с возрастом. Типичные объёмы, выраженные в процентах от веса тела, представлены в таблице.

Влияние возраста и пола на распределение воды в организме
(в % от веса тела)

			Внеклеточная	
	Общая	Внутриклеточная	Плазма	Интерстициальная
Дети	75	45	4	26
Взрослые мужчины	60	40	5	15
Взрослые женщины	50	35	4	11

Для большинства клинических задач достаточно принять следующее положение: у взрослого человека в обычных условиях внеклеточная жидкость составляет чуть более 1/3, а внутриклеточная жидкость чуть менее 2/3 от общего количества жидкости в организме.

Объём интерстициальной жидкости относительно выше у детей младшего возраста (1-5 лет) и снижен у взрослых женщин из-за большего развития подкожной жировой ткани.

II.1.3.3 Внутрисосудистое пространство

Внутрисосудистое пространство – это компартмент, заполненный кровью. Ёмкость сосудистой системы у взрослого человека при нормальном тонусе сосудов около 5литров. При этом мы должны понимать, что эта ёмкость условная, то есть зависит от условий, при которых её оценивают. Резервные и компенсаторные возможности сосудистой системы велики. Так, опытный донор может сдать 500 и даже 700 миллилитров крови без каких-либо значимых изменений гемодинамики и, даже продолжит свою трудовую деятельность. В противоположной ситуации пациент с нормоволемией и сохранной ауторегуляцией сосудистого тонуса, несмотря на высокий темп инфузионной нагрузки, нередко удерживает артериальное давление «удобное» организму пациента, до тех пор, пока не будут использованы вазопрессоры. То есть, при необходимости, увеличивая ёмкость венозного русла, сосудистая система легко принимает значительные объёмы жидкости.

Главная транспортная система организма это кровь. Жидкая часть крови – плазма содержит всего 8,5% общего количества воды в организме. Плазмы в три раза меньше, чем интерстициальной жидкости и в 7,7раз меньше, чем внутриклеточной жидкости. Плазма обменивается водой и растворенными веществами с интерстицием очень быстро. Скорость диффузии воды через стенку капилляра в 80 раз выше, чем скорость движения плазмы по капилляру. Относительно малый объём крови по сравнению с объёмом интерстиция компенсируется её быстрым обращением. Если в покое минутный объём кровообращения составляет 5л/мин, то при физической нагрузке может достигать 25 л/мин. Для того, чтобы справиться с задачей восстановления нарушенного состава интерстициальной жидкости плазме приходится основательно побегать, что она и делает.

Плазма – это кровь без клеток.

Для того чтобы наглядно представить различие скорости обмена (оборота) воды и электролитов мы изобразили взаимодействие трёх компартментов в виде зубчатой передачи. Как в механических часах или коробке скоростей автомобиля.

Посмотрите, для того чтобы большая шестерня сделала один оборот, средняя шестерня сделает два с половиной оборота, а маленькая – девять оборотов.

II.1.3.4 Внутриклеточное пространство

Жизнь клетки – это непрерывно происходящие в цитоплазме химические реакции синтеза, расщепления, окисления, восстановления, переноса. Для того чтобы реакции происходили правильно, состав и температура цитоплазмы должны быть в строго определённых границах. Клетка отграничена от мира стенкой - мембраной. Для одной клетки понятие «внутриклеточное пространство» определений не требует. Электролитный состав и концентрация внутриклеточной жидкости сходны у различных животных от самых примитивных до человека. Когда мы рассуждаем о водно-электролитном гомеостазе, мы вводим условное понятие – это общее пространство внутриклеточной жидкости. В наших рассуждениях мы делаем допущение, что существуют средние значения количества жидкости внутри клеток и концентрации электролитов. Когда мы говорим о внутриклеточной жидкости, то имеем в виду общее количество воды внутри всех клеток организма (75 триллионов клеток) и усреднённые показатели концентраций электролитов. Это условное пространство ограничено клеточной мембраной. У взрослого массой 70кг суммарный объём внутриклеточной жидкости 28литров (40% массы тела).

Внутриклеточная жидкость – это жидкость, заполняющая суммарный объём всех клеток организма и ограниченная условной общей клеточной мембраной давления.

Внутриклеточная жидкость – это самый большой компартмент, поэтому он обладает самой большой инерцией. Это значит, что состав и концентрации веществ, растворенных в цитоплазме изменяются медленнее, чем в интерстиции и, тем более, в плазме. В тех случаях, когда на фоне исходно нормального водно- электролитного гомеостаза остро развиваются нарушения состава и концентрации веществ в плазме, мы можем рассчитывать, что грубых внутриклеточных нарушений еще не произошло. Можно использовать методы быстрой коррекции. Если нарушения водно-электролитного гомеостаза существуют длительно, попытки быстрой коррекции не только неэффективны, но и опасны. Например, при быстрой коррекции длительно существующей гипонатриемии происходит гибель нейронов (понтинный миелинолиз).

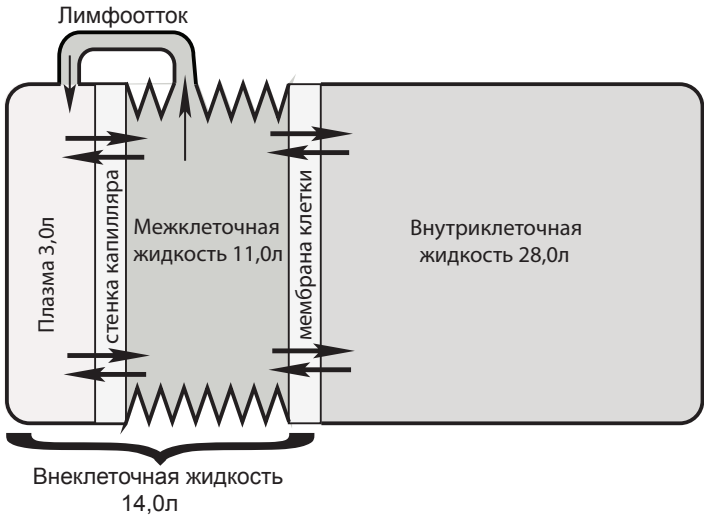
Если всю воду в организме принять за 100%, внутриклеточная жидкость составит 66%.

В зависимости от выполняемых задач метаболизм клетки меняется (мы то спим, то бегаем). Соответственно меняется скорость химических реакций внутри клетки. Для того чтобы жизнь продолжалась, клетка должна поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз), поэтому она выбрасывает все лишнее наружу и забирает оттуда всё, чего ей не хватает. Снаружи от клетки находится интерстициальное пространство.

II.1.3.5 Интерстициальное пространство

Интерстициальное пространство – это пространство, в котором находятся и функционируют клетки. Интерстициальное пространство играет роль буферной зоны и резервной ёмкости. Верблюд хранит запас воды в интерстициальном пространстве. Конечно, человек – не верблюд, но принцип действия интерстициального пространства такой же: избыточную воду депонирует, а при дефиците воды интерстиций сжимается, отдавая запасы, чтобы сохранить гомеостаз клеток и эффективный объём циркулирующей крови. Интерстициальное пространство содержит в себе 25,5% всей воды в организме. Интерстициальное пространство это зона обмена. Все, что получает клетка, приходит из интерстициального пространства. Все, что отдает клетка, уходит в интерстициальное пространство. Обратите внимание, что ёмкость интерстициального пространства в два с половиной раза меньше ёмкости внутриклеточного пространства. Это значит, для того чтобы постоянно восстанавливать состав и концентрации веществ нарушенные клетками в ходе их жизнедеятельности скорость обменных процессов в интерстиции должна быть в 2,5 раза выше, чем в клетках. Причем главным двигателем этих быстрых процессов, постоянно восстанавливающих нормальный состав интерстициальной жидкости, является обмен с плазмой крови. Значительно меньшую по объёму, но абсолютно незаменимую и жизненно важную работу выполняет лимфатическая система. Интерстициальное пространство одновременно обменивается водой и растворенными веществами с плазмой и с клетками.

На данной схеме представлено взаимодействие трёх компартментов. Интерстициальное пространство изображено в виде «гармошки», чтобы подчеркнуть его свойства резервной ёмкости.



II.1.3.6 Внеклеточная жидкость

Внеклеточная жидкость. Вся жидкость, находящаяся вне клеток называется внеклеточной жидкостью. В совокупности объём внеклеточной жидкости составляет у человека массой 70 кг около 14 литров (20% от массы тела). Внеклеточная жидкость подразделяется на два основных объёма интерстициальная жидкость (3/4) и плазма (1/4). Плазма – часть крови не содержащая клеток, между плазмой и интерстициальной жидкостью происходит постоянный обмен различными веществами через поры в мембране капилляров. Эти поры легко пропускают большинство растворенных веществ, но задерживают крупные молекулы, и прежде всего, белки. Поэтому внеклеточная жидкость постоянно смешивается, и плазма и интерстициальная жидкость имеют одинаковый состав за исключением белков, концентрация которых значительно выше в плазме.

II.1.4 Состав внеклеточной и внутриклеточной жидкости

«В чём будем измерять удава? В слонёнках, в мартышках или в попугаях?»
(Э. Успенский. «38 попугаев»)

Когда речь идёт о качественном составе биологических жидкостей, вопросов не возникает поскольку Натрий все называют Натрием, а Калий – Калием. При оценке количественного состава компонентов раствора нередко на страницах одного руководства мы встречаем и миллимоли, и миллиосмоли, и миллиэквиваленты. (О способах выражения концентраций мы рассказали в первой части). Посмотрите, как представлены концентрации веществ во внеклеточной и внутриклеточной жидкости, выраженные в миллимолях, миллиосмолях и миллиэквивалентах.

Молярная концентрация

	Плазма (ммоль/л.)	Интерстиций (ммоль/л.)	Внутриклеточное пространство (ммоль/л.)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{+2}	1,3	1,2	0
Mg^{+2}	0,8	0,7	20
Cl^-	108	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
$H PO_4^{-2}$, $H_2PO_4^-$	0,5	0,5	1
SO_4^{-2}			45
Креатинфосфат			14
Карнозин			8
Аминокислоты	2	2	9
Креатин	0,2	0,2	1,5
Лактат	1,2	1,2	1,5
Аденозинтрифосфат			5
Гексозомонофасфат			3,7
Глюкоза	5,6	5,6	
Белок	1,2	0,2	4
Мочевина	4	4	4
Прочие	4,8	3,9	10

Концентрации в миллиосмолях

	Плазма (мосм/л.)	Интерстиций (мосм/л.)	Внутриклеточное пространство (мосм/л.)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{+2}	1,3	1,2	0
Mg^{+2}	0,8	0,7	20
Cl^-	108	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
HPO_4^{-2} , $H_2PO_4^-$	0,5	0,5	1
SO_4^{-2}			45
Креатинфосфат			14
Карнозин			8
Аминокислоты	2	2	9
Креатин	0,2	0,2	1,5
Лактат	1,2	1,2	1,5
Аденозинтрифосфат			5
Гексозомонофасфат			3,7
Глюкоза	5,6	5,6	
Белок	1,2	0,2	4
Мочевина	4	4	4
Прочие	4,8	3,9	10
Суммарная осмолярность (мосм/л)	301,8	300,8	301,2
Скоррегированное значение осмолярности (мосм/л)	282,8	281,0	281,0
Суммарное осмотическое давление при 37°C (mmHg)	5443	5423	5423

Концентрации в миллиэквивалентах

	Плазма (мэкв/л.)	Интерстиций (мэкв/л.)	Внутриклеточное пространство (мэкв/л.)
Na^+	142	139	10
K^+	4,2	4	140
Ca^{+2}	3	2,4	0,0001
Mg^{+2}	1,2	1,2	58
Cl^-	108	103	4
HCO_3^-	24	27	10
Белки$^-$	5	≤ 1	40
Прочее$^-$	9	9	154

Вы можете видеть, что для ионов с зарядом плюс один или минус один цифры в трёх таблицах полностью совпадают. Недиссоцирующие молекулы, естественно никакого электрического заряда не имеют (например, глюкоза или мочевина). Основные отличия между молярностью и электрическим потенциалом наблюдаются у молекул и ионов, несущих заряд два и более (это – Ca^{+2}, Mg^{+2}, $H PO_4^{-2}$, SO_4^{-2}, молекулы белка). Различий между молярностью и осмолярностью в этих таблицах Вы не найдёте, поскольку все вещества, диссоциирующие на ионы здесь приведены в виде ионов, иначе говоря осмотически активных частиц.

Зачем авторам нужно по ходу рассказа переходить от одной размерности к другой?

Всё зависит от того какой вид диффузии через мембрану обсуждается в данный момент.

- Если речь идет о диффузии воды через мембрану, мы говорим об осмосе, и нам удобно использовать показатели осмотической концентрации.
- Если мы говорим о перемещении растворенных веществ через мембрану в соответствии с градиентом концентрации – используется молярная концентрация.
- В том случае, если движущей силой диффузии является суммарный электрический потенциал, используется концентрация электрических эквивалентов. Показательным примером равенства электрических потенциалов по обе стороны клеточной мембраны является баланс ионов натрия и калия. Мы наблюдаем равенство потенциалов при высоком градиенте концентраций.

II.1.4.1 Различия в составе плазмы и интерстициальной жидкости

Ионный состав плазмы и интерстициальной жидкости почти идентичны. Это объясняется тем, что капиллярная мембрана, разделяющая плазму и интерстициальную жидкость хорошо проницаема для воды и кристаллоидов. Основным отличием в составе плазмы и интерстициальной жидкости является высокое содержание белков в плазме. Капиллярная мембрана не пропускает крупные молекулы белков и других коллоидных частиц. Капилляры печени - исключение из общего правила и не являются препятствием для крупных молекул.

Из-за Donan's эффекта концентрация положительно заряженных ионов в плазме на 2% выше, чем в интерстициальной жидкости. Белки плазмы имеют отрицательный заряд и поэтому, притягивают катионы (Na^+ и K^+). Небольшое количество катионов постоянно удерживаются около белковых молекул, обеспечивая электрическую нейтральность плазмы.

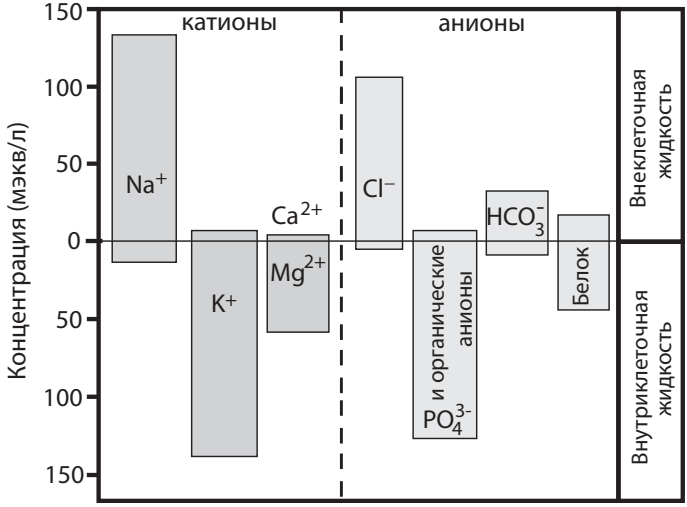
Интерстициальная жидкость имеет сравнительно более высокую концентрацию отрицательно заряженных ионов (анионов), чем плазма. Это связано с тем, что белки плазмы, имеющие отрицательный заряд «выталкивают» отрицательно заряженные ионы из капилляра в интерстиций. С практической точки зрения концентрация ионов в плазме и интерстициальном пространстве рассматривается, как одинаковая.

Ионный состав плазмы и интерстициальной жидкости одинаковы. Плазма отличается от интерстициальной жидкости высоким содержанием белков.

II.1.4.2 Внутриклеточная жидкость и межклеточная жидкость.

Для того чтобы клетка нормально функционировала температура и состав цитоплазмы должны удерживаться в узких границах нормального гомеостаза. Состав цитоплазмы сильно отличается от состава интерстициальной жидкости. Клеточная мембрана свободно пропускает только воду и вещества, растворимые в жирах. Это кислород, углекислый газ, мочевина, этанол и метанол. Все остальные растворенные вещества проходят через клеточную мембрану по специальным управляемым каналам или в результате активного транспорта, выполняемого белками-переносчиками. Белки-переносчики – это структурная часть клеточной мембраны. Посмотрите, как сильно отличается состав цитоплазмы от состава внеклеточной жидкости.

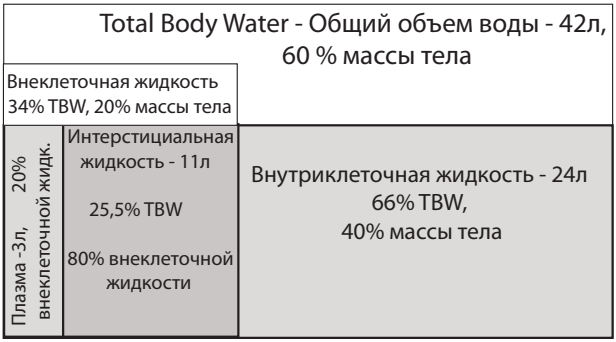
	Внеклеточная жидкость	Внутриклеточная жидкость
Na^+	142 мэкв/л	10 мэкв/л
K^+	4 мэкв/л	140 мэкв/л
Ca^{2+}	2,4 мэкв/л	0,0001мэкв/л
Mg^{2+}	1,2 мэкв/л	58 мэкв/л
Cl^-	103 мэкв/л	4 мэкв/л
HCO_3^-	28 мэкв/л	10 мэкв/л
Фосфаты	4 мэкв/л	75 мэкв/л
SO_4^{2-}	1 мэкв/л	2 мэкв/л
Глюкоза	90 мг/дл	0-20 мг/дл
Аминокислоты	30 мг/дл	200 мг/дл?
Белки	2 г/дл (5 мэкв/л)	16 г/дл (40мэкв/л)



Эта диаграмма показывает, каким образом при столь различном качественном составе уравновешивается общее количество катионов и анионов снаружи и внутри клетки. В результате потенциал покоя у клеточной мембраны нулевой.

Состав внутриклеточной и интерстициальной жидкости *сильно отличается*.
Осмолярность внутриклеточной и интерстициальной жидкости *одинаковы.*

II.1.5. Этапный эпикриз по статическим показателям водно-электролитного обмена



- Вся жидкость в организме условно разделена на внеклеточную и внутриклеточную в соотношении 1:2.
- Внеклеточная жидкость – это плазма и интерстициальная жидкость. Объёмное соотношение 1:4 (плазма / интерстициальная жидкость).
- Условные пространства заполненные жидкостью называют компартментами, их три, это сосудистое русло, интерстиций и внутриклеточное пространство.
- Объёмное соотношение жидкости в компартментах 1:4:10 (плазма/ интерстициальная жидкость/внутриклеточная жидкость).
- Плазма и интерстициальная жидкость отличаются по составу только за счёт концентрации белков; в интерстициальной жидкости белка меньше.
- Различие в концентрации белков в интерстициальной жидкости и в плазме создает осмотическое давление, перемещающее жидкость из интерстиция в сосудистое русло.
- Электролитный состав плазмы и интерстициальной жидкости одинаков.
- Интерстициальная жидкость и внутриклеточная жидкость отличаются по составу, но имеют одинаковую осмолярность.
- Na^+, основной фактор, определяющий осмолярность плазмы и интерстициальной жидкости, почти отсутствует в цитоплазме и не проходит в клетку.
- Вода свободно проходит через клеточную мембрану.
- Снижение концентрации Na^+ в интерстиции приводит к перемещению воды в клетку - «клетка набухает».
- Повышение концентрации Na^+ в интерстиции приводит к перемещению воды из клетки в интерстиций – «клетка сморщивается».

II.2 Обмен жидкости между капиллярами и интерстицием

Как происходит перемещение жидкостей через мембраны капилляров

Нам предстоит рассмотреть особенности движения жидкости на границе капилляр-интерстиций. Вначале мы рассмотрим особенности строения интерстиция и капилляра, а затем будем обсуждать перемещение жидкости.

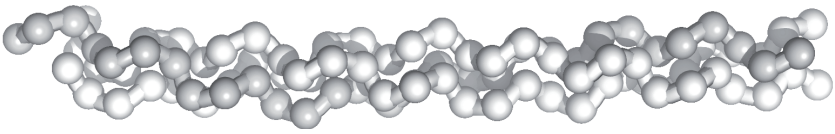
II.2.1 Интерстиций

Интерстиций – это межклеточное пространство.

II.2.1.1 Структура интерстициального пространства

Главное – это то, что интерстициальное пространство любой ткани имеет структуру. Клетки не болтаются в интерстиции как горох в мешке. Клетки каждого органа закреплены на своих местах. Именно поэтому каждый орган и ткань имеет чёткую организацию. Клетки прикреплены к соединительнотканным структурам – это капсула органа, строма сосудистой сети органа, базальные мембраны капилляров, перегородки из соединительной ткани, септы, делящие орган на доли и дольки (печень) или фасции (мускулатура). Клеточные оболочки соединены «мостиками». Интерстициальное пространство содержит сети коллагеновых волокон. Сети из коллагеновых волокон обладают высокой прочностью и позволяют тканям сохранять упругость, форму и объём. Коллагеновые волокна при специальном окрашивании могут быть видны в световой микроскоп. Коллаген – это фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность. Молекула коллагена представляет собой правозакрученную спираль из трёх α-цепей. Молекулярная масса коллагена около 300 кДа, длина 300 нм, толщина 1,5 нм.

Модель молекулы коллаген



Другой фибриллярный белок – эластин представлен в структуре тканей, которые должны растягиваться, а затем принимать исходную форму (легкие, кожа). В основном, эластин состоит из глицина, валина, аланина и пролина. Молекулярная масса эластина от 64 до 66 кДа, в 5 раз меньше чем у коллагена. В дополнение к сетеобразным конструкциям из белковых нитей всё интерстициальное пространство пронизано нитями протеогликанов* (мукополисахариды). Протеогликаны – это углевод-белковые полимеры, в которых полисахаридные цепи ковалентно связаны с белком, занимающим в молекуле центральное положение. Эти тончайшие нити невозможно видеть в световой микроскоп. Сеть, образованная протеогликанами настолько густая, а ячейки этой сети столь малы, что жидкость в интерстиции в норме перемещается «молекула за молекулой». По скорости перемещения интерстициальная жидкость не отличается от скорости перемещения геля. При этом нужно понимать, что интерстициальная жид-

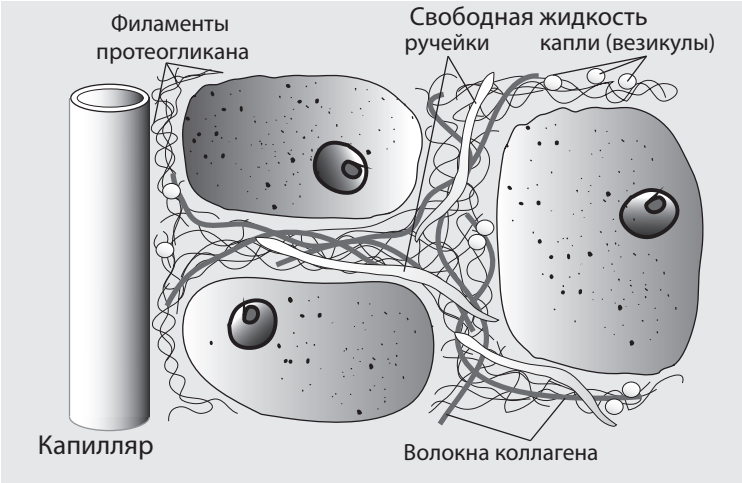
кость гелем не является. Сеть, образованная нитями протеогликанов не перемещается, а стоит на месте, замедляя движение интерстициальной жидкости, состоящей из воды и кристаллоидов. Напомним, истинный гель – это очень вязкая жидкость и при движении геля перемещаются все его компоненты.

Важной особенностью молекул коллагена, эластина и протеогликанов является то, что эти крупные молекулы несут на себе отрицательный заряд и удерживают возле себя катионы (Доннан-эффект).

Структура интерстициальных пространств и способ фиксации клеток не позволяет клеткам «слипаться». Благодаря разделению между соседними клетками, достигаются два эффекта. Во-первых, предотвращается избыточная диффузия между клетками: продукты, выделяемые одними клетками, сначала попадают в интерстиций, и только оттуда «всасываются» другими клетками. Во вторых, клетки используют для обмена с интерстицием всю поверхность клеточной мембраны. В результате клетки, не прилежащие к капиллярам, не испытывают недостатка в питательных веществах. Волокна коллагена, эластина и протеогликанов синтезируются фибробластами.

Если бы интерстиций не был так чётко структурирован, жизнь сухопутных в условиях земного притяжения была бы невозможна, – посмотрите на полиэтиленовый пакет с водой или на медузу, которую достали из воды.

Наличие структуры из коллагеновых, эластиновых и гликановых волокон придаёт инерстицию упругость. В результате упругого сопротивления внутренней структуры интерстиция и соединительнотканных оболочек и перегородок (капсулы органов, междолевые септы, фасции) формируется давление интерстициальной жидкости. Давление интерстициальной жидкости противодействует избыточному поступлению воды и кристаллоидов из капилляра у его артериального конца и способствует возврату жидкости в капилляр в венозном конце.



Сноска

****Протеогликаны** – это углевод-белковые полимеры, в которых полисахаридные цепи ковалентно связаны с белком, занимающим в молекуле центральное положение. Этот*

термин имеет синонимы – это протеингликаны, гликозаминопротеогликаны и мукополисахариды.

***Гликозаминогликаны** – углеводная часть углеводсодержащих биополимеров гликозаминопротеогликанов или протеингликанов*
Молекулы гликозаминогликанов состоят из повторяющихся звеньев, которые построены из остатков -уроновых кислот (D-глюкуроновой или L-идуроновой) и сульфатированных и ацетилированных аминосахаров. Кроме указанных основных моносахаридных компонентов, в составе гликозаминогликанов в качестве так называемых минорных сахаров встречаются L-фукоза, сиаловые кислоты, D- манноза и D-ксилоза.

II.2.1.2 Свободная жидкость в интерстиции

При избыточном поступлении жидкости в интерстициальное пространство часть межклеточной жидкости оказывается не связана с протеогликановой сетью и формирует крошечные капельки-везикулы и ручейки свободной жидкости. Ручейки располагаются вдоль клеточных мембран и коллагеновых волокон. В норме количество свободной жидкости в интерстиции не превышает 1% от всей интерстициальой жидкости. При формировании отёков более половины жидкости в интерстиции находится в свободном состоянии.
Лимфатическая система в нормальных условиях удаляет из интерстиция около двух литров жидкости в сутки.

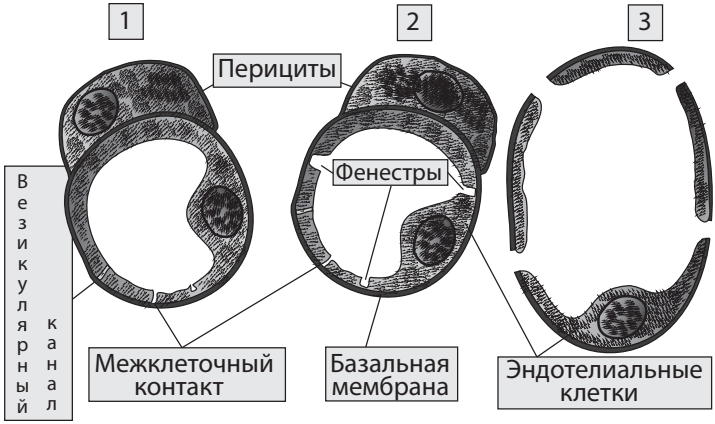
II.2.2 Капилляры

II.2.2.1 Устройство капилляра

Общая схема строения капилляров одинакова для всех тканей. Формообразующим каркасом любого капилляра является базальная мембрана. **Базальная мембрана** капилляра – это трубка, сотканная из волокон коллагена эластина и протеогликанов. Волокна и молекулярные нити те же, что и в межклеточном пространстве. Толщина базальной мембраны 1000 – 4000 Å. Снаружи от базальной мембраны располагаются **перициты** или – «клетки Руже». Перициты входят в состав стенок капилляров и мелких кровеносных сосудов. Перициты – это клетки вытянутой формы, длиной около 200 мкм, толщиной – 0,5 мкм. Образуют многочисленные отростки, охватывающие сосуд. Перициты – это малодифференцированные клетки, участвующие в образовании стенки сосудов. При дифференцировке способны превратиться в фибробласт, гладкомышечную клетку или макрофаг. Могут отделяться от капилляра и мигрировать в межклеточное пространство. Количество перицитов у капилляров разных органов различно. Они синтезируют молекулы, из которых образована базальная мембрана капилляра. По своим свойствам перициты близки к фибробластам. Наибольшее их количество находится в стенках капилляров центральной нервной системы.

Внутренняя поверхность капилляра образована слоем **эндотелиальных клеток.** Толщина клеток варьирует от 2 мкм у ядра до 0,5 мкм у края. 1 или 2 клетки охватывают окружность капилляра. Эндотелиальные клетки примыкают друг к другу, образуя сплошную внутреннюю поверхность капилляра. Внутренняя поверхность капилляра покрыта слоем гликопротеинов**. Края эндотелиальных клеток в местах соприкосновения «сшиты» белковыми мостиками. Количество мостиков и плотность примыкания эндотелиальных клеток определяют проницаемость капилляров для воды и растворенных веществ. Щели между эндотелиальными клетками в капиллярах всех органов, кроме центральной нервной системы, имеют ширину 6-7нм или 60-70Å. Такой размер щели не позволяет крупным молекулам, и, прежде всего альбуминам плазмы покидать капилляр. Вода и все более мелкие молекулы (прежде всего кристаллоиды) свободно проходят через щели между эндотелиальными клетками. Проницаемость капилляра зависит от строения эндотелия и базальной мембраны. На основе строения базальной мембраны и клеток эндотелия капилляры делят на три типа:

- 1) Капилляры обычного типа – с непрерывным эндотелием и неперерывной базальной мембраной;
- 2) Капилляры фенестрированного типа – с фенестрированным эндотелием и неперерывной базальной мембраной;
- 3) Капилляры перфорированного (а по форме обычно синусовидного) типа.



1) Капилляр обычного типа.

Это самый распространенный вид капилляров. Базальная мембрана у этих капилляров непрерывная. Проницаемость капилляра определяется состоянием межклеточных щелей (контактов) и наличием или отсутствием везикулярных каналов. В нормальных условиях стенки этих капилляров проницаемы для воды и всех молекул размером меньше 60Á. Крупные коллоидные молекулы и белки плазмы не проходят через стенку этих капилляров.

Такие капилляры есть во всех органах и тканях – это капилляры, обеспечивающие питание тканей. В коже, подкожной клетчатке и мускулатуре представлен только этот тип капилляров.

2) Капилляр фенестрированного типа.

У этих капилляров базальная мембрана сохраняет непрерывность на протяжении всего капилляра. Эндотелиальные клетки этих капилляров имеют локальные истончения – фенестры. Это облегчает проникновение растворенных веществ через стенку сосуда. Такие капилляры представлены там, где процессы транспорта должны происходить особенно интенсивно:

- В клубочках почек (для фильтрации крови и образования первичной мочи);
- В ворсинках кишечника (для всасывания продуктов пищеварения);
- В железах внутренней секреции (для перехода гормонов в кровь).

Фенестры могут быть проницаемы, или непроницаемы для крупных молекул, в зависимости, от функциональных задач органа. В норме фенестры в клубочках почек не пропускают молекулы белка.

3) Капилляр перфорированного типа.

Эти капилляры представлены только в печени и органах кроветворения (красном костном мозге и селезёнке). У таких капилляров имеются щелевидные поры в эндотелии и базальной мембране. Эти капилляры, как правило, необычно широки – до 20-30 нм в диаметре (поэтому их называют синусоидными). В органах кроветворения клетки крови проникают в кровеносное русло или покидают его сквозь щели синусоидных капилляров.

Сноска

Гликопротеи́ны* *(устар. гликопротеиды) – это сложные белки, в которых белковая (пептидная) часть молекулы ковалентно соединена с одной или несколькими группами гетероолигосахаридов.*

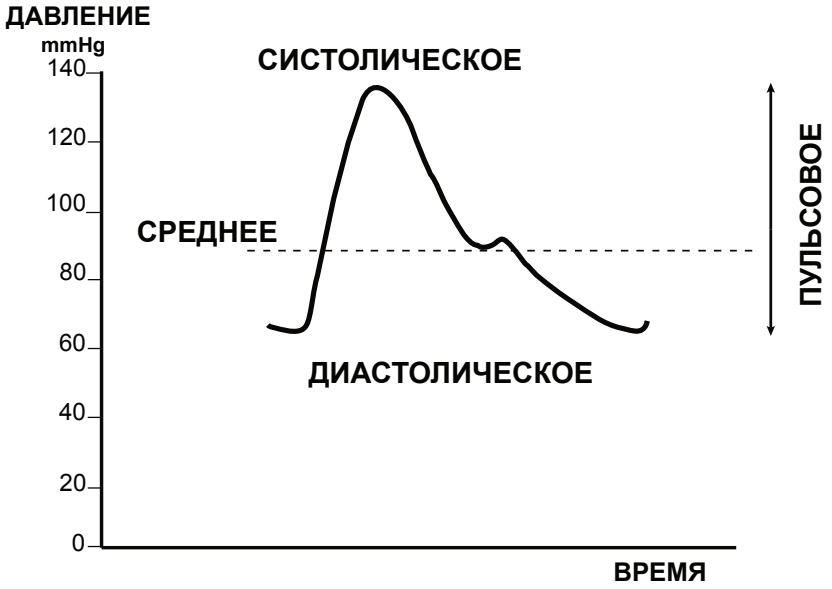
Моносахариды, связанные с конкретным белком, могут быть разными: это может быть глюкоза, фруктоза, манноза, глюкозамин, галактозамин, фруктозамин, сиаловая кислота и др.

Гликопротеины являются важным структурным компонентом клеточных мембран животных и растительных организмов. К гликопротеинам относятся большинство белковых гормонов. Гликопротеины мембран эритроцитов, специфически гликозилированные теми или иными углеводными остатками, но имеющие гомологичную белковую часть, предопределяют группу крови у человека. Также гликопротеинами являются все антитела, интерфероны, компоненты комплемента, белки плазмы крови, молока, рецепторные белки и др.

II.2.3 Давление крови в сосудистой системе

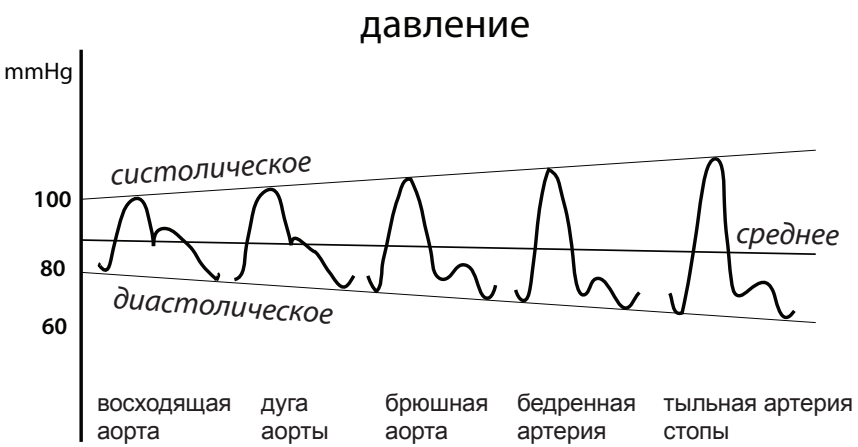
Давление крови в сосудистой системе непрерывно волнообразно меняется в течение каждого сердечного сокращения. Наибольшие колебания давления происходят в артериальной части сосудистой системы. Для упрощенного описания этого сложного волнового процесса используют четыре характеристики.

1. систолическое давление
2. диастолическое давление
3. пульсовое давление
4. среднее артериальное давление



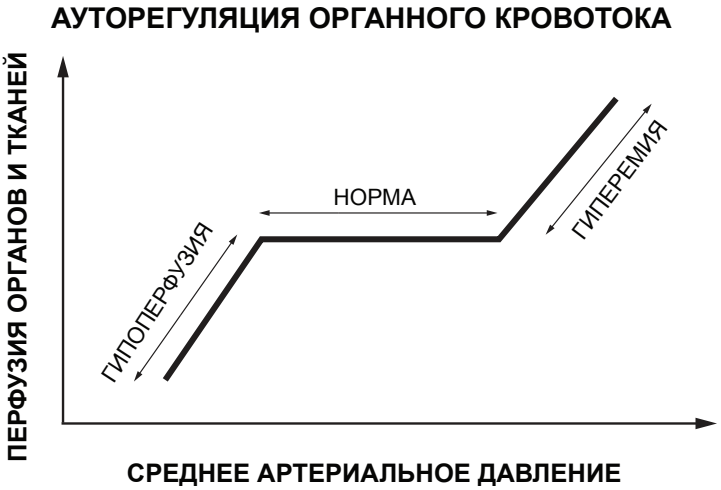
Максимальное значение называют **систолическим давлением**, поскольку волна достигает максимума во время систолы. Минимальное значение называют **диастолическим давлением**. Разницу между максимальным и минимальным называют **пульсовым давлением**. Условную среднюю величину называют **средним артериальным давлением**. Среднее артериальное давление рассчитывают, усреднив все значения за сердечный цикл или используя формулу: **АДср = (АДсист + 2АДдиаст)/3.** Среднее артериальное давление, будучи условным и расчётным, тем не менее, по современным представлениям является давлением, определяющим перфузию тканей.

Данный график показывает, как по мере удаления от сердца растёт систолическое и пульсовое давление и снижается диастолическое, но при этом среднее артериальное давление остается практически неизменным вплоть до дистальных артерий, таких как лучевая и тыльная артерия стопы.



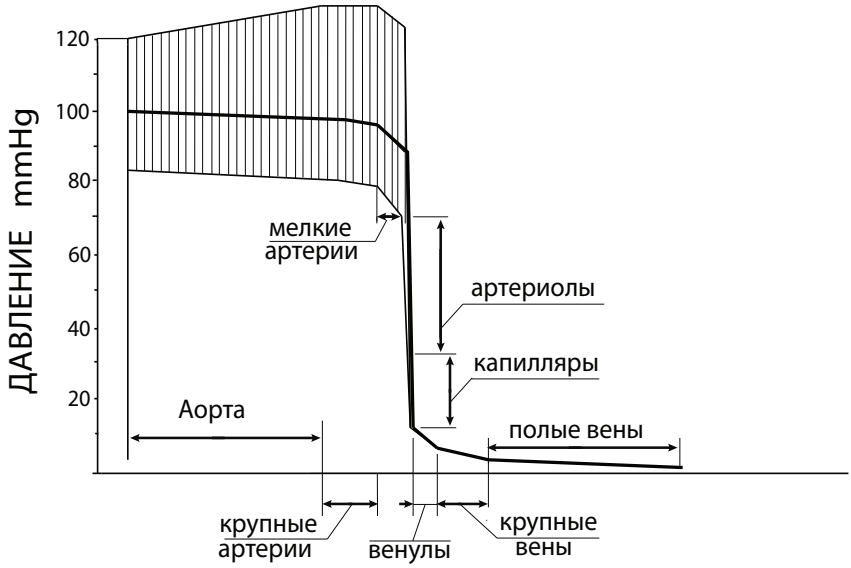
Эта особенность гемодинамики широко используется в анестезиологии и интенсивной терапии для инвазивного мониторинга артериального давления.

На представленном ниже графике показаны оптимальные границы среднего артериального давления (70-110mmHg). При сохранной ауторегуляции в этих границах обеспечивается нормальная перфузия тканей и органов.



Снижение среднего артериального давления ниже 70mmHg приводит к гипоперфузии, а превышение 110mmHg приводит к гиперемии тканей.

Посмотрите, как меняется давление крови в большом круге кровообращения.



Среднее артериальное давление остается практически неизменным вплоть до дистальных артерий (100-90mmHg). На уровне мелких артерий среднее давление держится около 80-70mmHg. При прохождении через артериолы поток крови испытывает максимальное сопротивление, на этом участке давление снижается в два раза, с 70mmHg до 35mmHg. От тонуса артериол зависит общее периферическое сопротивление, которое, наряду с сердечным выбросом определяет величину артериального давления. АД = СВ х ОПСС. Артериолы – это «сосуды-сопротивления». В капилляры кровь входит под давлением 30-35mmHg, а выходит под давлением 13-17mmHg. На всю венозную систему от венул до полых вен остаётся всего 13-17mmHg давления.

II.2.4 Микроциркуляция

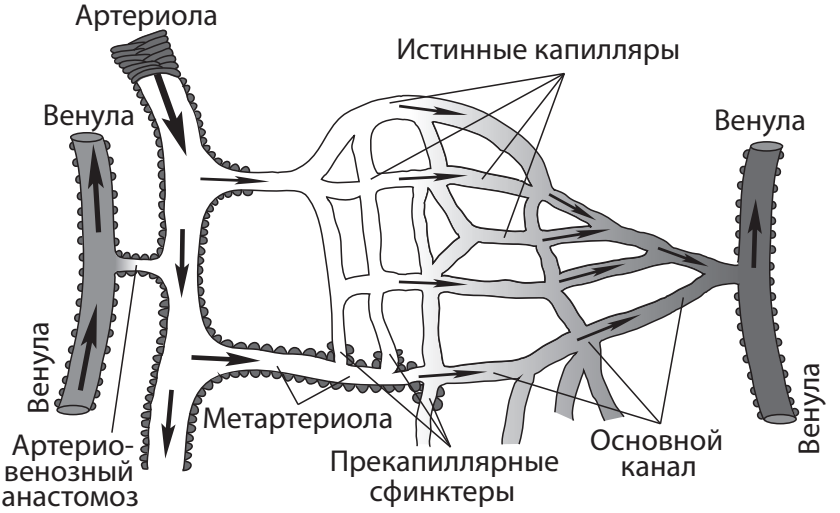
II.2.4.1 Артериолы и метартериолы или, что у нас между артериями и капиллярами?

С функциональной точки зрения артериолы – это основные «герои сопротивления» потоку крови. При прохождении через артериолы давление снижается вдвое.

Если строго следовать международным анатомическим номенклатурам (Базельская анатомическая номенклатура (BNA, 1895), Йенская анатомическая номенклатура (JNA, 1935) и Парижская анатомическая номенклатура (PNA, 1955)), **Артериола(-ы)** (arteriola, -ae, PNA, BNA, JNA; позднелатинское уменьшительное, от arteria) – кровеносный сосуд, которым заканчивается ветвление артерий. То есть, после артериолы должны начинаться капилляры и точка. Многие законопослушные анатомы и морфологи именно так и рассматривают сосудистую сеть. Физиологи, изучающие микроциркуляцию кровообращения, не соглашаются с такой точкой зрения и выделяют артериолы, метартериолы и прекапиллярные сфинктеры. Физиологи настаивают, что без такого деления невозможно описать особенности микроциркуляции. На IX Международном конгрессе анатомов в Ленинграде в 1970г. была принята официальная международная гистологическая номенклатура, получившая название «Ленинградская гистологическая номенклатура» (латинское название – Leningradensia Nomina Histologica (LNH)). В этой номенклатуре есть термин: **Артериола предкапиллярная** (a. precapillaris, LNH. Синоним: метартериола, прекапилляр) — конечный отдел ветвления А., переходящий в капилляры. Очевидно, что слово *метартериола* удобнее и интуитивно понятнее, чем прекапилляр или артериола предкапиллярная.

II.2.4.2 Микроциркуляция или капиллярный кровоток

Микроциркуляторным или терминальным сосудистым руслом называется часть сосудистой системы, включающая артериолы, метартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, венулы и артерио-венозные анастомозы. Главная функциональная задача микроциркуляторной части сосудистого русла - это обмен воды и растворенных веществ с интерстициальным пространством. Скорость диффузии через стенку капилляра в обоих направлениях зависит от давления крови в капилляре. В норме в действующих капиллярах стабильно выдерживается давление на входе 30-35mmHg, на выходе 13-17mmHg, а среднее давление в капилляре составляет 23-24mmHg.



Артериолы – основные резистивные сосуды, имеют диаметр от 20 до 50 мкм и обычно дают начало метартериолам, но в некоторых тканях сразу переходят в капилляры. Через метартериолы диаметром 10–20 мкм кровь поступает в капилляры. Артериовенозные шунты связывают артериолы с венулами и позволяют сбрасывать кровь из артериальной системы в венозную, минуя капиллярную сеть. Больше всего артериовенозных анастомозов в сосудистой сети кожных покровов.

Капилляры состоят из одного слоя эндотелия, расположенного на базальной мембране. Диаметр капилляров колеблется от 5 до 10 мкм, а длина обычно составляет 0,5-1 мм. Плотность капилляров в различных тканях варьирует в зависимости от их метаболической активности. Поскольку стенка капилляров лишена гладкомышечных клеток, их диаметр определяется главным образом изменениями пре- и посткапиллярного сопротивления.

Чаще истинные капилляры отходят под прямым углом от метартериол, или так называемых «основных каналов». В стенках этих сосудов имеются гладкомышечные элементы, число которых убывает от проксимального конца к дистальному. В конечном счёте, основные каналы переходят в вены, не имеющие сократительных элементов. В области отхождения капилляров от метартериол гладкомышечные волокна располагаются особым образом в виде так называемых прекапиллярных сфинктеров. От степени сокращения прекапиллярных сфинктеров зависит, какая часть крови будет протекать через истинные капилляры. Общий объём кровотока через метартериолы и капляры определяется сокращением гладкомышечных волокон артериол.

Общий объём кровотока через метартериолы и капилляры определяется тонусом артериол

II.2.4.3 Вазомоция

Вазомоция – это феномен переключения прекапиллярных сфинктеров. Общая ёмкость капиллярного русла в несколько раз больше объёма циркулирующей крови. Поэтому прекапиллярные сфинктеры постоянно переключают ток крови с одних капилляров на другие. В каждом отдельном капилляре кровь то движется, то не движется. Функционирование прекапиллярных сфинктеров зависит от напряжения кислорода и углекислого газа в интерстиции. При повышении метаболизма растёт потребление кислорода и образование CO_2. В результате открывается большее количество прекапиллярных сфинктеров, чем в условиях низкого метаболизма. Это значит, что в каждый момент времени количество открытых прекапиллярных сфинктеров увеличивается. Ткань «забирает» больше крови, снижается сопротивление приводящих артериол. Закономерным ответом, направленным на поддержание системного артериального давления, будет увеличение сердечного выброса. Внезапное падение тонуса артериол проявится резким падением системного артериального давления, или коллаптоидным состоянием. Данный механизм нарушения гемодинамики возникает при дистрибутивном шоке (анафилактический и септический шоки). При **дистрибутивном шоке** периферическое сопротивление (тонус артериол) снижается столь сильно, что даже трёх-четырехкратное увеличение сердечного выброса не позволяет поддерживать системное артериальное давление, необходимое для нормальной перфузии тканей.

В капиллярах находится лишь 5% ОЦК, однако благодаря большой площади контакта с интерстициальным пространством этого достаточно для удовлетворения метаболических потребностей организма. Интенсивность транскапиллярного обмена определяется:

1. Площадью поверхности функционирующих капилляров (в покое они составляют 25–35 % от общего количества);

2. Проницаемостью капилляров, которая зависит от количества и размеров их пор. Размеры пор могут увеличиваться при сокращении эндотелиальных клеток под действием местных гуморальных факторов.

Венулы и вены являются ёмкостными сосудами, содержащими более 65 % общего объёма крови в системе кровообращения. Являясь системой низкого давления, отличаются от артерий значительно более тонкой мышечной оболочкой, которая совсем отсутствует в стенке посткапиллярных венул. Движению крови в них в существенной мере способствует "венозная помпа" — сокращения соседних скелетных мышц, которые сдавливают вены и перемещают кровь к сердцу. Наличие в венах клапанов предотвращает ретроградный ток крови.

Небольшие изменения просвета вен, которые не вызывают существенного изменения сосудистого сопротивления, тем не менее, оказывают значительное влияние на их ёмкость и тем самым на венозный возврат крови к сердцу, а следовательно, на сердечный выброс.

Гидростатическое давление, внутри капилляра в большей степени зависит от изменений давления в посткапиллярной вене, чем от изменений артериального давления. При застойной сердечной недостаточности повышается центральное венозное давление. Это приводит к повышению давления в венулах и, как следствие в венозном конце капилляра.

Повышение гидростатического давления в капиллярах приводит к повышению транскапиллярной фильтрации. Если это не сопровождается повышением тканевого гидростатического давления, то капилляр расширяется и соответственно увеличивается площадь, через которую осуществляется фильтрация. Однако, изолированное повышение гидростатического давления в капилляре исключительная ситуация, так как повышение гидростатического давления в капилляре незамедлительно приводит к повышению давления интерстиция. Это II-й закон Ньютона: сила действия = силе противодействия, или если хотите, II-й закон диалектики: единство и борьба противоположностей.

II.2.5 Движение жидкости на границе капилляр-интерстиций
транскапиллярный обмен

Транскапиллярный обмен осуществляется за счёт четырёх процессов
- Диффузия
- Пиноцитоз
- Фильтрация
- Реабсорбция

II.2.5.1 Диффузия

Диффузия – основной способ обмена водой и растворёнными веществами между капилляром и интерстицием.

Для веществ, способных растворяться в жирах, стенка капилляра препятствием не является. Углекислый газ, кислород, мочевина, метанол и этанол свободно проходят сквозь мембраны эндотелиальных клеток и базальную мембрану капилляра.

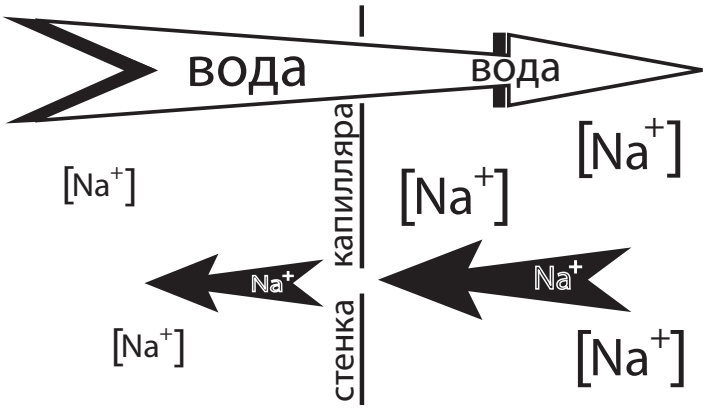
Вода и низкомолекулярные растворенные вещества легко проходят через поры в стенке капилляра. Поры – это места соединений эндотелиальных клеток, фенестры и везикулярные каналы. Способность проходить через поры зависит от размера молекулы и от диаметра пор. Во всех капиллярах, кроме синусообразных капилляров печени селезёнки и костного мозга размеры пор являются препятствием для молекул белка. Крупные коллоидные молекулы остаются в капилляре и создают осмотический градиент на границе капилляр-интерстиций.

Вода и низкомолекулярные растворенные вещества легко проходят через поры в стенке капилляра. Крупные, коллоидные молекулы остаются в капилляре.

Скорость диффузии воды через стенку капилляра в 80 раз выше, чем скорость движения плазмы по капилляру. За время прохождения крови по капилляру вода и растворенные в ней вещества успевают 40 раз обменяться с интерстициальным пространством.

Диффузия – это основной способ обмена водой и растворёнными веществами между капилляром и интерстицием.

Перемещение воды и Na^+ из капилляра в интерстиций и обратно – это два взаимосвязанных процесса, направленных на выравнивание концентраций раствора Na^+ внутри и вне капилляра. В том случае если концентрация Na^+ в плазме выше, чем в интерстиции, молекулы воды устремляются в капилляр, а ионы Na^+ в интерстиций. Если концентрация Na^+ в интерстиции выше, чем в плазме, вода движется в интерстиций, а Na^+ в капилляр.



Суммарный положительный электрический заряд ионов Na^+ и в капилляре и в интерстиции всегда скомпенсирован эквивалентным количеством анионов (Cl^-, HCO_3^-, SO_4^{-2}, HPO_4^{-2} , $H_2PO_4^-$, коллоиды)

II.2.5.2 Пиноцитоз

Пиноцитоз – это механизм переноса крупных молекул через эндотелиальные клетки. Крупная молекула подходит к эндотелиальной клетке. Мембрана клетки инвагинирует молекулу. Формируется пузырёк из клеточной мембраны, который перемещается к противоположной стенке эндотелиальной клетки, встраивается в клеточную мембрану и раскрывается в интерстициальное пространство. Выход молекулы из пузырька во внеклеточное пространство называется эмиоцитоз. Пиноцитоз не играет большой роли в поддержании водно-электролитного равновесия или в формировании водно-электролитных нарушений.

II.2.5.3 Фильтрация и реабсорбция

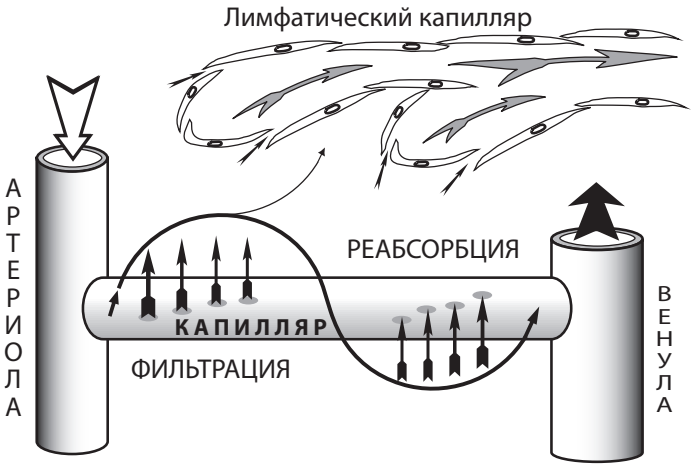
Общее представление о законе Старлинга для капилляра

Ещё один механизм, с помощью которого капилляр обменивается жидкостью с интерстицием – это фильтрация и реабсорбция. Фильтрация жидкости через стенку капилляра происходит под действием гидростатического давления. Реабсорбция жидкости из интерстиция в капилляр происходит под действием осмоса.

Физические силы, отвечающие за фильтрацию и реабсорбцию воды и растворенных веществ через стенку капилляра, были описаны английским физиологом Эрнестом Старлингом более 100 лет назад. Закон, описывающий фильтрацию и реабсорбцию в микроциркуляторном русле, называется: «Закон Старлинга для капилляра».

Прежде всего, мы должны помнить, что в большинстве органов (кроме почек, мозга и печени) 99,95% транскапиллярного обмена происходит за счёт быстрой диффузии воды и растворенных веществ в обоих направлениях. Если бы механизма фильтрации и реабсорбции не было, транскапиллярный обмен в большинсиве органов не пострадал. Фильтрации и реабсорбции подвергается всего 0,05% от объёма всей крови проходящей по капиллярному руслу, однако, за сутки – это составляет 20 л, 18 л реабсорбируется в капилляры, а 2 л/сут возвращается в кровь по лимфатическим сосудам.

- Скорость капиллярной фильтрации – для организма в целом – 20 л/сут.;
- Скорость капиллярной реабсорбции – для организма в целом – 18 л/сут.;
- Возврат жидкости в кровь по лимфатическим сосудам – для организма в целом – 2 л/сут.



Если сравнить минутный объём кровообращения в покое (3-5 л/мин или 4300-7200 л/сут) с количеством жидкости, которая фильтруется из капилляра в интерстиций (20 л/сут), разница в минимум в 200 раз. Тем не менее, это очень важный механизм адаптации к критическим ситуациям.

Благодаря механизму фильтрации и реабсорбции организм может переместить избыточную жидкость из сосудистого русла в интерстиций или, при необходимости, мобилизовать жидкость из интерстиция в кровоток.

Механизм фильтрации и реабсорбции работает за счёт взаимодействия двух градиентов, – это градиент гидростатического давления и осмотический градиент. Оба градиента оцениваются относительно стенки капилляра.

Механизм фильтрации и реабсорбции работает за счёт взаимодействия двух градиентов, – это градиент гидростатического давления и осмотический градиент.

И гидростатическое и осмотическое давление измеряют в mmHg. При упрощённом рассмотрении считается, что осмотическое давление на протяжении всего капилляра постоянно и составляет 25-30mmHg.

Осмотический градиент на границе капилляр-интерстиций, в строгом соответствии с законами осмоса, создаётся только за счёт тех молекул, которые не проходят через стенку капилляра. Это крупные, коллоидные молекулы, в основном белки крови. В условиях интенсивной терапии, это могут быть вводимые внутривенно плазмоэкспандеры и осмотические диуретики (желатин, декстраны, крахмалы и маннитол).

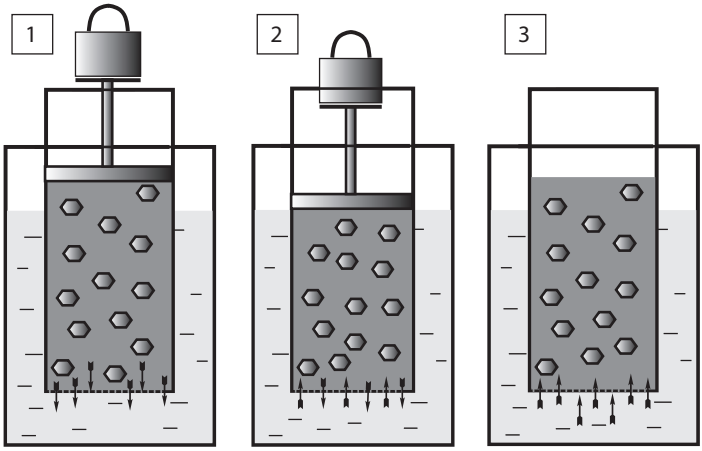
Коллоидно-осмотическое или онкотическое давление.

Для того чтобы разделить представления о том осмотическом давлении, которое действует на границе капилляр-интерстиций и на границе между вне- и внутриклеточным пространствами введен термин «Коллоидно-осмотическое или онкотическое давление». С точки зрения физического механизма действия никакого различия между коллоидно-осмотическим или онкотическим и осмотическим давлениями нет. Вся разница только в проницаемости мембран. Мембрана капилляра проницаема для кристаллоидов, а клетка строго контролирует и управляет движением растворенных веществ через свою стенку.

Когда использован термин «Коллоидно-осмотическое» или «Онкотическое давление» мы говорим об осмотическим давлении создаваемом белками плазмы на границе капилляр-интерстиций.

Существует другое определение: Коллоидно-осмотическое или онкотическое давление – это давление, создаваемое за счёт разницы концентраций растворенных веществ внутри и вне капилляра.

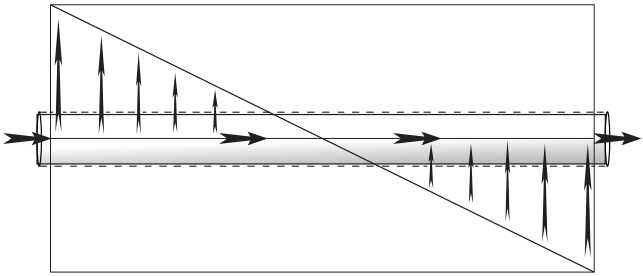
Градиент гидростатического давления на границе капилляр-интерстиций получается в результате алгебраического сложения гидростатического давления внутри капилляра и гидростатического давления в интерстиции вокруг капилляра. Мы вынуждены использовать алгебраическое сложение, поскольку транскапиллярное и интерстициальное давления могут быть направлены противоположно. Градиент гидростатического давления на границе капилляр-интерстиций на протяжении капилляра меняется. У артериального конца он составляет 40-45mmHg, в середине капилляра 25-30mmHg и приблизительно равен осмотическому градиенту, а у венозного конца составляет всего 10-15mmHg. Таким образом, в результате взаимодействия сил, действующих на жидкости в капилляре и интерстиции, у артериального конца капилляра происходит фильтрация или «обратный осмос», а у венозного конца реабсорбция или «прямой осмос».



1. Гидростатическое давление превышает осмотическое, начался процесс фильтрации или обратного осмоса.
2. Гидростатическое давление равно осмотическому, обмен жидкостью и растворенными веществами происходит только за счёт диффузии.
3. Как только гидростатическое давление становится меньше осмотического, начинается процесс реабсорбции.

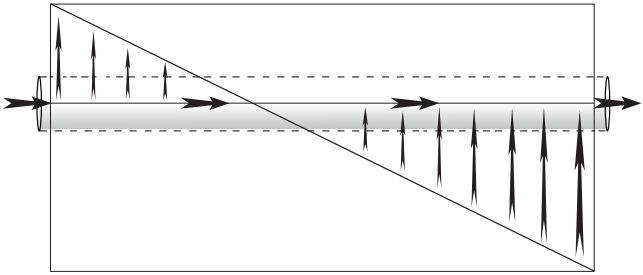
Казалось бы, зачем матери-природе понадобилось всё так усложнять? При такой интенсивности транскапиллярного обмена за счёт диффузии для чего вначале капилляра «выдавливать» жидкость, а в конце капилляра втягивать её обратно? Не сомневайтесь коллеги, в ходе эволюции выигрывают наиболее целесообразные решения. Вначале рассмотрим принцип действия, а затем станет ясно, в чём выигрыш.

На представленной схеме показано соотношение фильтрации и реабсорбции в условиях стабильного состояния организма.



Капилляр можно условно разделить на три части. В артериальной части капилляра происходит фильтрация, поскольку гидростатическое давление в капилляре больше коллодно-осмотического. В средней части капилляра гидростатическое давление равно коллодно-осмотическому. Здесь обмен жидкостью и растворенными веществами между плазмой и интерстицием происходит только за счёт диффузии. В венозном отрезке капилляра коллодно-осмотическое давление больше гидростатического. Здесь работает осмос, и жидкость возвращается в капилляр. Практически всё, что вышло из капилляра возвращается обратно.

Когда зона равновесия смещается в сторону артериального конца капилляра, увеличивается реабсорбция. «Капилляр забирает жидкость из интерстициального пространства».

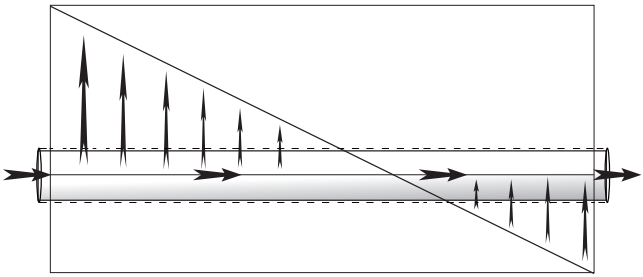


Это может быть в трёх случаях:
1. Произошло снижение системного артериального давления;
2. Возросло коллодно-осмотическое давление;
3. Одновременно произошло снижение системного артериального давления и возросло коллодно-осмотическое давление.

Во всех трёх ситуациях уменьшается фильтрация и увеличивается реабсорбция. Таким образом, организм компенсирует абсолютный или относительный дефи-

цит ОЦК или отвечает на инфузию осмотически активных препаратов. Можно сказать: «организм мобилизует запасы жидкости из интерстиция».

Если зона равновесия смещается в сторону венозного конца капилляра, увеличивается фильтрация. «Капилляр сливает лишнюю жидкость в интерстициальное пространство».



Это может быть в трёх случаях:
1. Возросло системное артериальное давление;
2. Произошло снижение коллодно-осмотического давления;
3. Одновременно произошло повышение системного артериального давления и снизилось коллодно-осмотическое давление.

На любое из трёх перечисленных изменений организм отвечает увеличением фильтрации и снижением реабсорбции. Таким образом, организм депонирует избыточную жидкость в интерстициальном пространстве (в норме) или формирует отёки при гипоальбуминемии или злокачественной артериальной гипертензии.

Благодаря механизму фильтрации-реабсорбции организм при необходимости мобилизует резервы интерстициальной жидкости в кровоток или перемещает избыток ОЦК в интерстиций.

II.2.5.4 Закон Старлинга для капилляра

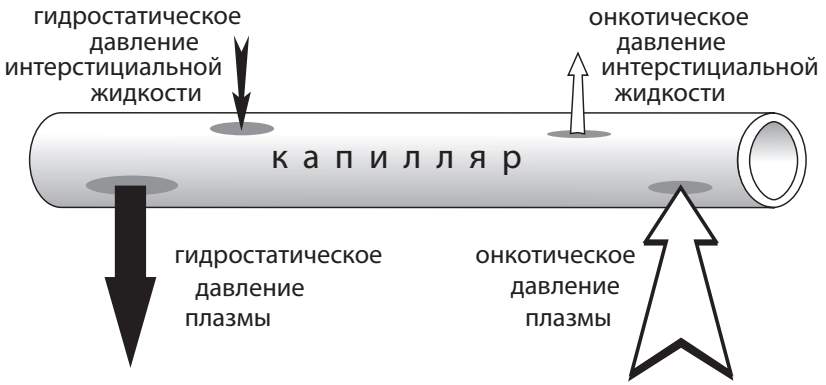
Подробное описание фильтрации и реабсорбции

Перемещение жидкости между внутрисосудистым и интерстициальным пространством описывается законом Старлинга.

$$\mathbf{Q}f = \mathbf{K}f \cdot [(\mathbf{P}c - \mathbf{P}i) - \sigma \cdot (\boldsymbol{\pi}c - \boldsymbol{\pi}i)]$$

Qf – переход (поток) жидкости сквозь капиллярную мембрану; **K**f – коэффициент фильтрации, Pc – Pi – гидростатическое давление в капилляре и в интерстиции, σ –коэффициент отражения; ***π***c – ***π***i коллоидно-осмотическое давление в капиллярах и в интерстиции соответственно.

На сегодняшний день измерение гидростатического давления в капилляре и в интерстиции, а так же определение осмолярности интерстициальной жидкости выполняется только в условиях лабораторных экспериментов. Тем не менее, это знание может быть полезно для принятия решения в клинической ситуации.



Четыре разнонаправленные силы Старлинга определяют интенсивность перемещения жидкости через стенку капилляра.

$$\mathbf{Q}f = \mathbf{K}f \cdot [(\mathbf{P}c - \mathbf{P}i) - \sigma \cdot (\boldsymbol{\pi}c - \boldsymbol{\pi}i)]$$

1. **P**c – гидростатическое давление жидкости внутри капилляра. Это давление стремится выдавить жидкость из капилляра в интерстиций. Гидростатическое давление у артериального конца капилляра составляет 40-45mmHg в середине капилляра 25-30mmHg и приблизительно равно коллоидно-осмотическому давлению, а у венозного конца составляет всего 10-15mmHg.
2. **P**i – гидростатическое давление интерстициальной жидкости может быть положительным (выше атмосферного) или отрицательным (ниже атмосферного). Положительное **P**i противодействует Pc, уменьшает фильтрацию и увеличивает реабсорбцию. Отрицательное **P**i содействует Pc, увеличивает фильтрацию и уменьшает реабсорбцию. **P**i колеблется то + 5 до – 5mmHg.

3. ***π***c – коллоидно-осмотическое давление в капиллярах создаётся только теми веществами в плазме, для которых стенка капилляра является препятствием и составляет 25-30mmHg. πc – это основная сила реабсорбции жидкости в капилляр.
4. ***π***i – коллоидно-осмотическое давление в интерстиции. πi создаётся только теми веществами в интерстиции, для которых стенка капилляра является препятствием и составляет около 5-8mmHg. πi – это сила вытягивает воду из капилляра.

II.2.5.4.1 Коэффициент фильтрации

Kf – коэффициент фильтрации имеет размерность потока (объём в единицу времени, л/мин). Этот количественный показатель меняется при разных условиях (в покое, при нагрузке, в норме и патологии).
Фильтрационный коэффициент включает в себя два параметра: специфическую гидравлическую проводимость капиллярной стенки или проницаемость (Lp) и поверхность, через которую эта фильтрация осуществляется (S). Формула, описывающая коэффициент фильтрации:

$$\mathbf{K}f = Lp\ S$$

Lp (проницаемость) – это внутреннее свойство капиллярной стенки и может варьировать среди капилляров различных типов. Lp может существенно возрастать. Локально – в зоне воспаления. Системно – при сепсисе, системных аллергических реакциях или эндокринных нарушениях, когда формируется «синдром капиллярной утечки» (capillary leak syndrome)
Фильтрующая поверхность S капиллярного ложа зависит от:

- Количества перфузируемых капилляров;
- Протяженности перфузируемых капилляров;
- Колебаний артериального давления;
- Тонуса артериол;
- Тонуса прекапиллярных сфинктеров;
- Венозного давления;
- Интерстициального давления.

II.2.5.4.2 Коэффициент осмотического отражения Ставремана

σ – коэффициент осмотического отражения Ставремана является количественным выражением разницы между измеряемыми и теоретическими значениями коллоидно-осмотического давления. Этот коэффициент необходим, поскольку стенка капилляра не является идеальной полупроницаемой мембраной с отверстиями строго определённого размера. В стенке капилляра всегда есть некоторое количество пор, пропускающих крупные коллоидные молекулы в интерстиций. У идеальной полупроницаемой мембраны σ = 1. Это значит, что через мембрану проходит только вода, а растворённое вещество остаётся по одну сторону мембраны и создаёт осмос. Чем меньше σ, тем меньшее количество молекул растворенного вещества «отражаются» от мембраны, создавая осмотическое давление. Если σ = 0, это значит, что мембрана полностью проницаема для данного вещества (как сито-решето) и осмос невозможен. Таким образом σ является показателем непроницаемости капиллярной стенки для протеинов, за-

висит от структуры капиллярной стенки и различается в капиллярах различных органов.

Значения σ, как и Lp могут существенно меняться. Локально – в зоне воспаления. Системно – при сепсисе, системных аллергических реакциях или эндокринных нарушениях, когда формируется «синдром капиллярной утечки» (capillary leak syndrom).

Lp и σ – это характеристики проницаемости стенки капилляра. Lp показывает как стенка пропускает жидкость под действием гидростатического давления, а σ – это непроницаемость для крупных молекул, создающих коллоидно-осмотическое давление. Обе характеристики зависят от диаметра и количества «дырочек» в мембране. Стоит помнить, что если Lp увеличивается, то σ уменьшается. Чем выше проводимость капиллярной стенки для фильтрации (Lp), тем меньше коэффициент осмотического отражения (σ) и наоборот. Вывод очевиден:

- Чем выше проницаемость капиллярной стенки, тем интенсивнее фильтрация;
- Чем ниже проницаемость, тем сильнее реабсорбция воды из интерстиция.

II.2.5.4.3 Гидростатическое давление в капилляре

Гидростатическое давление в капилляре в клинических условиях не измеряют. Измерение гидростатического давления в капилляре выполняется только в условиях лабораторных экспериментов. Исключением является измерение давления в легочных капиллярах (Capillary wedge pressure) при использовании катетера «Сван-Ганса». Тем не менее, опираясь на представления об общих закономерностях регуляции капиллярного кровотока можно сказать, что гидростатическое давление в капилляре:

- Снижается от артериального конца к венозному (40-45mmHg → 10-15mmHg);
- Зависит от системного артериального давления;
- Зависит от давления в принимающей вене;
- Зависит от тонуса артериол и метартериол;
- Зависит от состояния системы ауторегуляции и работы прекапиллярных сфинктеров.

При повышении гидростатического давления в капилляре - фильтрация может осуществляться на протяжении всего капилляра. В других условиях, когда в том же капилляре у артериального конца гидростатическое давление ниже коллоидно-осмотического, капилляр реабсорбирует жидкость из интерстиция на протяжении всей своей длины. Важно помнить, при любом соотношении между фильтрацией и реабсорбцией в капилляре обмен водой и растворёнными веществами между капилляром и интерстицием за счёт диффузии сохраняется.

Диффузия – это основной способ обмена водой и растворёнными веществами между капилляром и интерстицием.

II.2.5.4.4 Гидростатическое давление тканей

Прямое измерение гидростатического давления в тканях опасно, так как вызывает необратимые изменения в самом месте измерения. Существует общепринятая точка зрения, что гидростатическое давление интерстициального пространства равно 0 или слегка субатмосферно*.

Более важным является не абсолютная цифра давления интерстициального пространства, а то, как это давление изменяется в ответ на изменение объёма интерстициального пространства. Степень изменения объёма в тканях в ответ на увеличение давления определяется комплайнсом тканей ($\Delta V/\Delta P$). В тканях с низким комплайнсом накопление даже незначительного объёма воды приводит к значимому возрастанию давления в интерстициальном пространстве, которое препятствует дальнейшему накоплению жидкости. Соответственно, в тканях с большим комплайнсом значимое по объёму накопление жидкости возможно.

В условиях дегидратации интерстициальная жидкость, распределенная между молекулами протеогликанов по свойствам похожа на гель, практически несжимаемый. При гипергидратации в интерстициальном пространстве появляется мобильная жидкость и комплайнс интерстициального пространства возрастает.

Некоторые ткани, например кожа могут реализовать феномен релаксации в ответ на растяжение (клинически проявляется развитием отечности ног).

Сноска

**Представление о величине и направленности гидростатического давления в тканях меняется по мере накопления экспериментальных данных. В руководстве Шмидта 1989г даются значения от +3mmHg до +5mmHg, а в 11 издании Гайтона 2006г говорится о том, что давление интерстициальной жидкости в норме отрицательное и в большинстве тканей составляет от 0 до –3 mmHg. Эти различия не меняют общего представления о механизмах перемещения жидкости между капилляром и интерстицием.*

II.2.5.4.5 Коллоидно-осмотическое давление в капиллярах

Коллоидно-осмотическое давление в капиллярах (πc) – это основная сила реабсорбции жидкости в капилляр, создаётся теми веществами в плазме, для которых стенка капилляра является препятствием и составляет 25-30mmHg. Величина коллоидно-осмотического давления зависит от концентрации коллоидных молекул в плазме. Основные коллоидные молекулы плазмы – это белки. Альбумин – белок, который на 2/3 оределяет онкотическое давление. Клетки крови не влияют на онкотическое давление. Все коллоидные молекулы плазмы имеют отрицательный электрический заряд

Эффект Доннана. Белковые молекулы обладают слабым отрицательным зарядом. Благодаря этому отрицательному заряду крупные молекулы удерживают вокруг себя дополнительные катионы (преимущественно Na^+). В результате увеличивается осмотический градиент.

Катионы (Na^+), связанные с молекулами белков компенсируют отрицательный заряд крупных молекул, и одновременно увеличивают градиент осмотического давления.

Коллоидно-осмотическое давление плазмы – в среднем 25-30mmHg, но только 19mmHg создается непосредственно белками плазмы, а 9mmHg за счёт катионов, связанных с молекулами белков.

Белки плазмы	г/дл	***π***c (mmHg)
Альбумин	**4,5**	**21,8**
Глобулины	**2,5**	**6,0**
Фибриноген	**0,3**	**0,2**
Всего	**7,3**	**28,0**

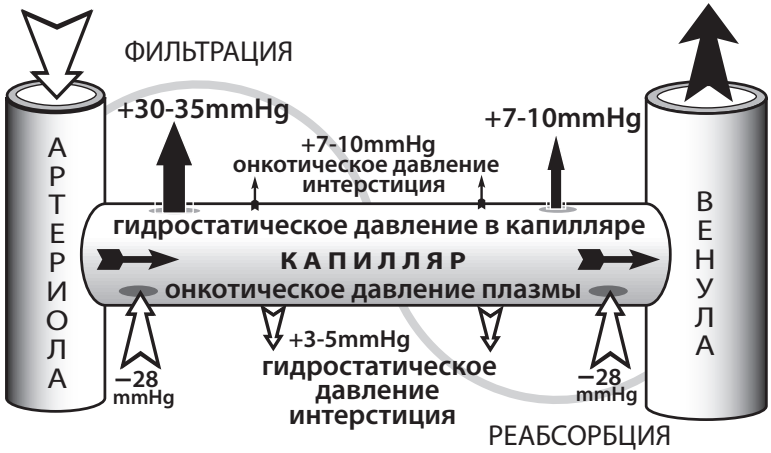
В норме 80% коллоидно-осмотического давления создаётся альбуминами и 20% глобулинами.

II.2.5.4.6 Коллоидно-осмотическое давление в интерстиции

Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости (πi) – это сила, которая вытягивает воду из капилляра. πi создаётся только теми веществами, для которых стенка капилляра является препятствием и составляет около 5-8mmHg. Возникает закономерный вопрос: «Откуда в интерстиции альбумин?» Важно помнить, что стенка капилляра не идеальная полупроницаемая мембрана с отверстиями строго определенного размера. В стенке капилляра может быть некоторое количество пор, пропускающих молекулы альбумина. Частичная проницаемость капиллярной стенки определяется особенностями органов и тканей или заболеванием.

II.2.5.4.7 Взаимодействие сил Старлинга

Схематическое разложение сил вдоль капилляра при транскапиллярном обмене жидкости представлено на рисунке. Силы, выталкивающие жидкость в интерстиций обозначены знаком (+). Силы, возвращающие жидкость в капилляр обозначены знаком (–).



Предполагается, что кровь входит в капилляр с гидростатическим давлением, превосходящим коллоидно-осмотическое давление, таким образом, жидкость выходит из капилляра в конце артериального русла.

У артериального конца капилляра общее результирующее действие сил Старлинга создаёт фильтрацию.

	mmHg
Силы выталкивающие жидкость из капилляра	
Pc – гидростатическое давление жидкости внутри капилляра (артериальный конец капилляра)	**30**
Pi – гидростатическое давление интерстициальной жидкости (отрицательное)	**3**
πi – коллоидно-осмотическое давление в интерстиции	**8**
ИТОГО	**41**
Силы возвращающие жидкость в капилляр	
πc – коллоидно-осмотическое давление плазмы	**28**
ИТОГО	**28**
Суммарный эффект	
Силы выталкивающие жидкость из капилляра	**41**
Силы возвращающие жидкость в капилляр	**28**
СИЛЫ ФИЛЬТРАЦИИ	**13**

Гидростатическое давление снижается при прохождении крови по капилляру, а коллоидно-осмотическое давление повышается как следствие фильтрации. Этот важный фактор не представлен на схемах. На сегодняшний день точно неизвестно, насколько повышается концентрация альбумина к середине капилляра (Прямые измерения пока технически невозможны, а расчёты приблизительны)

С момента, когда начинает расти коллоидно-осмотическое давление и снижается гидростатическое давление, возникает переход от фильтрации к реабсорбции. В венозном конце, баланс сил складывается в пользу реабсорбции.

	mmHg
Силы возвращающие жидкость в капилляр	
πc – коллоидно-осмотическое давление плазмы	**28**
ИТОГО	**28**
Силы выталкивающие жидкость из капилляра	
Pc – гидростатическое давление жидкости внутри капилляра (венозный конец капилляра)	**10**
Pi – гидростатическое давление интерстициальной жидкости (отрицательное)	**3**
πi – коллоидно-осмотическое давление в интерстиции	**8**
ИТОГО	**21**
Суммарный эффект	
Силы возвращающие жидкость в капилляр	**28**
Силы выталкивающие жидкость из капилляра	**21**
СИЛЫ РЕАБСОРБЦИИ	**7**

Если усреднить силы, действующие на протяжении всего капилляра получается небольшое преобладание фильтрации над реабсорбцией.

	mmHg
Силы выталкивающие жидкость из капилляра (среднее значение)	
Среднее капиллярное давление	**17,3**
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	**3,0**
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	**8,0**
ИТОГО	**28,3**
Силы возвращающие жидкость в капилляр (среднее значение)	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы	**28**
ИТОГО	**28**
Суммарный эффект действия средних сил	
Силы выталкивающие жидкость из капилляра	**28,3**
Силы возвращающие жидкость в капилляр	**28**
ИТОГО – Эффективная фильтрация	**0,3**

Превышение фильтрации над реабсорбцией называют эффективной капиллярной фильтрацией. Для организма в целом она составляет в норме 2мл/мин. В сутки это около 2л. Эта жидкость возвращается в кровоток по лимфатическим сосудам.

Лимфа – это часть интерстициальной жидкости, перекачиваемая по системе лимфатических сосудов в венозную часть кровеносного русла.

II.2.6 Лимфатическая система

II.2.6.1 Лимфатическая система и интерситциальное пространство

Без лимфатической системы нормальное функционирование организма невозможно. Механизм капиллярной фильтрации-реабсорбции действует таким образом, что часть жидкости, поступающей из капилляров в интерстициальное пространство не реабсорбируется в капилляры. Объём избыточной интерстициальной жидкости составляет в норме 2-3л в сутки для всего организма и возвращается в кровеносное русло лимфатической системой. Поскольку лимфа образуется из интерстициальной жидкости в результате всасывания, эти жидкости близки по своему составу.

В интерстициальной жидкости есть белок. Концентрация белка в интерстициальной жидкости в среднем 2г/дл. Именно белок, растворенный в интерстициальной жидкости, создаёт коллоидно-осмотическое давление величиной 8mmHg. (Напомним, в капилляре – 28mmHg.) Белок проникает в интерстициальную жидкость потому, что стенка капилляра имеет некоторое количество пор, проницаемых для альбумина. В физиологии используется величина, обратная проницаемости. Это – коэффициент осмотического отражения Ставремана (σ). Если коэффициент равен единице – это значит, что стенка капилляра не пропустила (отразила) все молекулы альбумина. Чем ближе коэффициент Ставремана (σ) к нулю, тем выше проницаемость (хуже отражение).

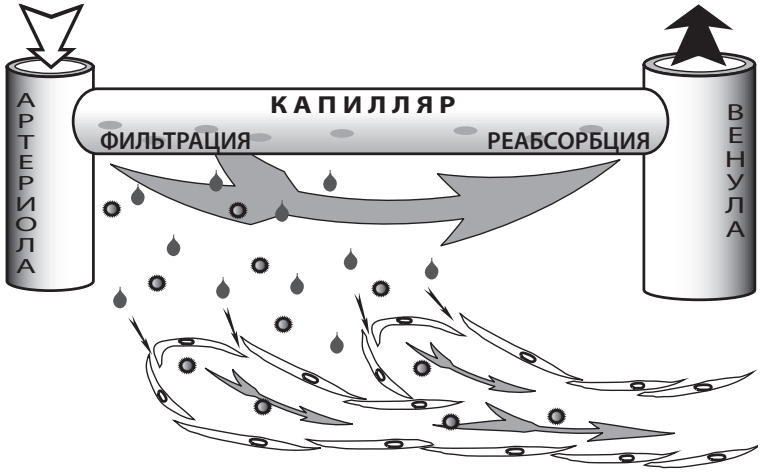
В интерстициальной жидкости есть белок.

Белок из интерстиция не может реабсорбироватся в капилляр. Удалением белка из интерстиция занимается лимфатическая система. **Во всех органах,** кроме центральной нервной системы, плаценты, оболочек глазного яблока, хрусталика глаза, паренхимы селезёнки, хрящей, слизистых оболочек и кожного эпидермиса, **есть лимфатическая система**. Сеть лимфатических капилляров по густоте не уступает капиллярам кровеносной системы. Лимфатические капилляры, объединяясь в лимфатические сосуды, пропускают лифу через лимфатические узлы и возвращают её через лимфатические протоки в кровеносное русло. Лимфа образуется из интерстициальной жидкости в результате всасывания в лимфатических капиллярах.

– Зачем всё это нужно?

Мощности кровеносной системы вполне хватает для того, чтобы доставлять питательные вещества и кислород и забирать продукты метаболизма. Вся система могла бы работать без лимфатической системы, если бы ни одна клетка не погибала. Клетки стареют, гибнут и разрушаются и весь этот мусор забирает, уносит и обеззараживает лимфатическая система. **Лимфатическая система** удаляет из интерстициального пространства все крупные молекулы, которые не могут реабсорбироваться в кровеносные капилляры. В том, что некоторое количество молекул альбумина и жидкости покидает кровеносные капилляры,

промывает межклеточное пространство и, после очистки возвращается в кровь, есть глубокий физиологический смысл. Молекулы альбумина, прошедшие через интерстиций работают, как сорбент.

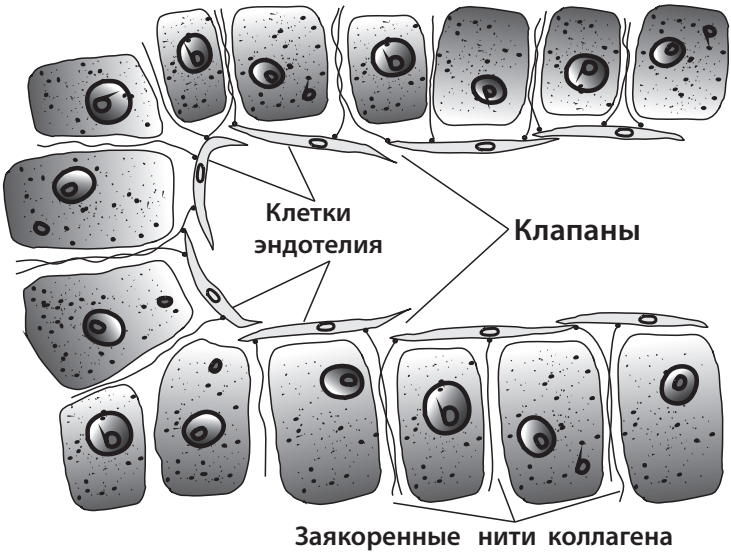


Лимфатический капилляр

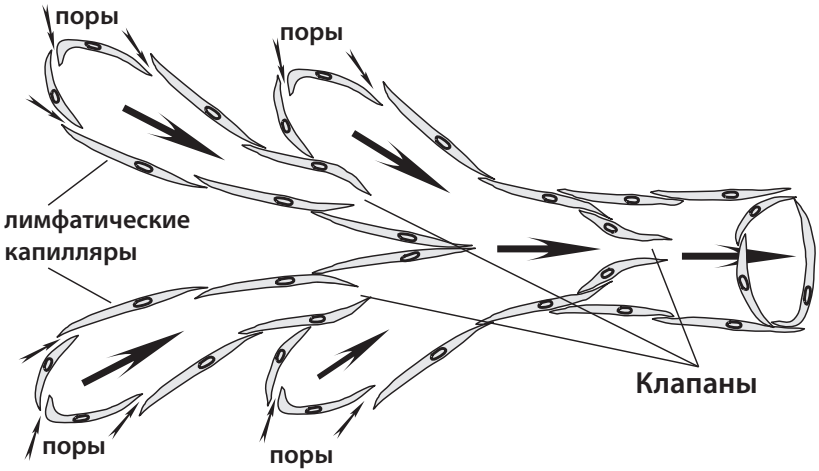
Лимфатическая система удаляет из интерстициального пространства крупные молекулы, которые не могут реабсорбироваться в кровеносные капилляры.

II.2.6.2 Структура лимфатической системы

Окончания лимфатических капилляров представляют собой мешочки, состоящие из эндотелиальных клеток, частично покрывающих одна – другую. У лимфатических капилляров подлежащая базальная мембрана отсутствует. Каждая эндотелиальная клетка лимфатических капилляров закреплена нитями коллагена к окружающему соединительнотканному матриксу интерстиция. Между клетками имеются щели, которые раскрываются, когда интерстициальное давление возрастает. Сквозь них в лимфатические капилляры проходит интерстициальная жидкость и крупные молекулы, которые не могут реабсорбироваться в кровеносные капилляры.



Эти терминальные коллекторы собираются и образуют сосуды с тонкой мышечной стенкой, содержащие клапаны для предотвращения обратного тока. Продвижение лимфы по этим сосудам до венозного русла обеспечивается сокращением окружающих мышц и давлением окружающих структур.



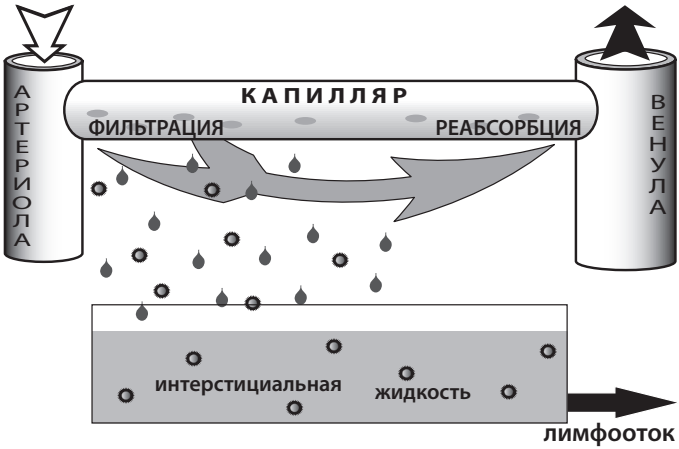
II.2.6.3 Концентрация белка в интерстициальной жидкости

Концентрация – это отношение растворенного вещества к растворителю. Растворенное вещество – белок (альбумин), растворитель – вода. Основной механизм попадания альбумина в интерстиций – это диффузия через стенку капилляра в соответствии с градиентом концентраций. Диффузия ограничена проницаемостью стенки капилляра. Проницаемость – это количество пор, проходимых для альбумина. Если проницаемость растёт (capillary leak syndrome) в критических состояниях концентрация белка в интерстиции может приблизиться к концентрации в плазме. Поступление воды в интерстиций – это фильтрация (обратный осмос). Описывается законом Старлинга для капилляра. Конечное количество воды, поступающей в интерстиций – это эффективная капиллярная фильтрация. Иначе – фильтрация минус ребсорбция. Скорость удаления белка зависит от функционирования лимфатической системы.

Концентрация белка в интерстициальной жидкости зависит от:

- Проницаемости капиллярной мембраны для молекул белка или от коэффициента отражения (σ);
- Эффективной капиллярной фильтрации воды;
- Скорости удаления белка из интерстиция лимфатической системой.

В разных органах концентрация белка в интерстициальной жидкости различается, но в среднем составляет 2г/дл. Поскольку измерение концентраций веществ, растворенных в интерстициальной жидкости технически сложно для оценки концентрации альбумина в интерстиции исследуют лимфу, оттекающую от разных органов. Лимфа, оттекающая от кишечника, содержит 3-4г/дл белка, от печени оттекает наиболее концентрированная лимфа – 6г/дл. Основной объём лимфы (2/3) образуется в печени и в кишечнике. Концентрация белка в лимфе общего грудного протока составляет 3-5г/дл.



Концентрация белка в интерстициальной жидкости определяется соотношением между ***поступлением белка*** из капилляров, эффективной капиллярной фильтрацией воды – то есть ***разведение***м и лимфатическим дренажем ***– удалением.***

Концентрация белка в интерстициальной жидкости определяется соотношением между:
- **поступлением,**
- **разведением,**
- **удалением.**

II.2.6.4 Удаление белка из интерстициального пространства

Лимфатический ток – это механизм удаления белка из интерстиция. Только лимфатическая система обеспечивает эффективный путь удаления белков из интерстициального пространства и возврат их в плазму. Лимфатический ток играет главную роль в контроле концентрации белка в интерстициальном пространстве и поддержании коллоидно-осмотического давления плазмы. Увеличение капиллярной фильтрации приводит к растяжению интерстициального пространства и разведению (снижению концентрации белка) интерстициальной жидкости, что увеличивает ток лимфы и служит защитой от отёков.
Удаление белков с лимфатическим током является эффективным противоотечным механизмом в тканях с высоким отражающим коэффициентом капиллярной стенки (σ приближается к единице).

При низком отражающем коэффициенте (σ) одного этого механизма для предотвращения отёка недостаточно. По этой причине «удаление белка» не является протективным при развитии интерстициальных отёков на фоне воспаления, так как повышается проницаемость капиллярной стенки и интенсивность фильтрации воды возрастает одновременно с увеличением концентрации белка в интерстициальном пространстве. Утечка белков и выход осмотически активных веществ в интерстициальное пространство в результате уменьшения коэффициента отражения (σ) снижает концентрационную разницу внутри и вне капилляра. Таким образом коллоидно-осмотическое давление перестаёт работать как сила, противостоящая фильтрации и только лимфатический дренаж предупреждает дальнейшее растяжение тканей.

Отток белков через лимфатические сосуды является механизмом, защищающим от формирования отёков (edema-preventing). Если капиллярная фильтрация увеличивается, лимфатический ток в большинстве органов также возрастает, до тех пор пока не достигается максимальная интенсивность. В это время интерстициальное пространство увеличивает свой объём, гипдростатическое давление возрастает, а коллоидное давление в интерстициальном пространстве снижается, что приводит к уменьшению капиллярной фильтрации. Дальнейшему увеличению фильтрации может противостоять только увеличение гидростатического давления интерстициального пространства. Если равновесия между фильтрацией и реабсорбцией достигнуть не удаётся, жидкость будет находить другие пути для элиминации – например формирование асцита, плеврального транссудата и/или альвеолярного отёка легких.

II.3 Обмен жидкостью между клеткой и интерстициальным пространством

Клетка.

Организм человека – это 70 триллионов клеток в интерстициальном пространстве. Все ткани и органы образованы клетками. Единственно возможным способом существования каждой клетки является поддержание постоянства внутренней среды (гомеостаз). Для поддержания гомеостаза клетка потребляет питательные вещества и кислород и удаляет продукты метаболизма. Весь обмен веществ происходит между клеткой и интерстициальным пространством через клеточную мембрану. Поддержание гомеостаза – энергоёмкий процесс, поэтому гипоксия и голод – это основные факторы клеточного повреждения.

II.3.1.Клеточная мембрана

Клеточная мембрана (или оболочка, или цитолемма, или плазмалемма, или плазматическая мембрана) отделяет содержимое клетки от внешней среды, обеспечивая ее целостность.

С помощью клеточной мембраны клетка сохраняет постоянство своей внутренней среды и взаимодействует с внешним миром.

Функции клеточной мембраны:

- Барьерная – отграничивает клетку от внешней среды, обеспечивая ее целостность и возможность существования, как самостоятельной субъединицы. Клеточная мембрана позволяет клетке иметь цитоплазму, отличающуюся по составу от интерстициальной жидкости.
- Транспортная – обеспечивает регулируемый, избирательный, пассивный и активный обмен веществ с окружающей средой.
- Матричная – обеспечивает определенное взаиморасположение и ориентацию мембранных белков, их оптимальное взаимодействие.
- Механическая – клеточная мембрана является каркасом клетки, обеспечивает фиксацию клетки в интерстиции, соединение с другими клетками. На клеточной мембране фиксированы «якорные белки», закрепляющие мембранные и трубчатые комплексы ее внутренних структур.
- Рецепторная – на мембране находятся белки, которые являются рецепторами, с их помощью клетка воспринимает гуморальные или иммунные сигналы.
- Ферментативная – мембранные белки нередко являются ферментами. Например, плазматические мембраны эпителиальных клеток кишечника содержат пищеварительные ферменты.
- Генерация, проведение и восприятие биопотенциалов.
- Маркировка клетки – на мембране есть антигены, действующие как маркеры – «ярлыки», позволяющие иммунной системе распознать клетку.

Целостность и нормальная работа клеточной мембраны необходимы для поддержания гомеостаза клетки.

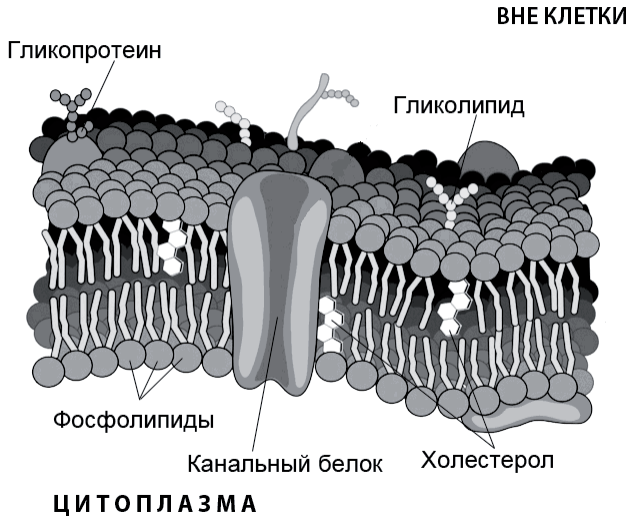
Химический состав клеточной мембраны

Мембраны состоят из липидных и белковых молекул, относительное количество которых варьирует (белок составляет от 1/5 до 3/4, а липиды от 4/5 до 1/4 общей массы мембраны) у разных клеток. Углеводы содержатся в форме гликопротеинов, гликолипидов и составляют 0,5-10% вещества мембраны.

Устройство клеточной мембраны

Основой клеточной мембраны является двойной слой молекул фосфолипидов. Молекула фосфолипида имеет гидрофильную («голова») и гидрофобную («хвост») часть. При образовании мембран гидрофобные участки молекул обращены внутрь, а гидрофильные – наружу. Структуры мембран у разных клеток весьма сходные. Толщина мембраны составляет 7-8 нм.

Схема устройства клеточной мембраны

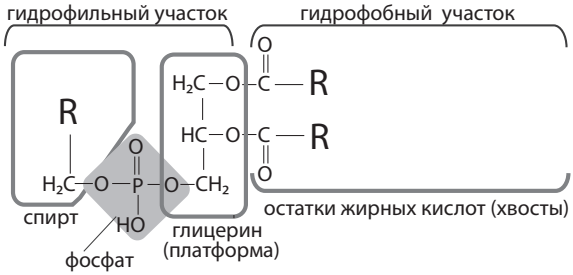


В состав клеточной мембраны входят:
- **Липиды,**
- **Белки,**
- **Углеводы**

Липиды клеточной мембраны – это фосфолипиды, гликолипиды и холестерол.

Фосфолипиды – основной структурный компонент любой клеточной мембраны. Молекула фосфолипида состоит из четырёх составляющих. Это жирные кислоты, платформа, с которой жирные кислоты соединены с одной стороны, остаток фосфорной кислоты, прикреплённый к платформе с другой стороны и спирт, присоединённый к остатку фосфорной кислоты.

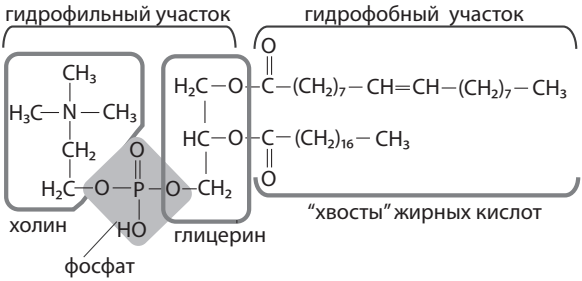
Схема строения фосфолипида ***(фосфоглицерид)***



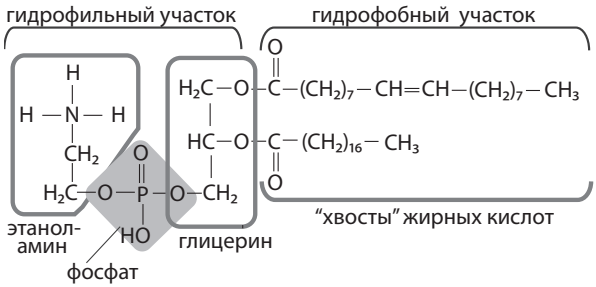
Остатки жирных кислот образуют гидрофобную часть молекулы фосфолипида, остальная часть молекулы гидрофильна. Платформа, на которой строится фосфолипид – это или глицерол (глицерин) или сфингозин. Окончание или «голова» фосфолипида образована молекулой спирта, присоединённой к остатку фосфорной кислоты. Наиболее часто гидрофильная часть – это этаноламин, холин, глицерол, инозитол или серин (аминокислота).

Вот так выглядят структурные формулы типичных фосфолипидов

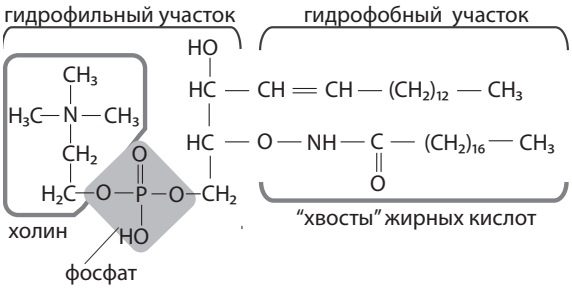
А - лецитин



А - кефалин

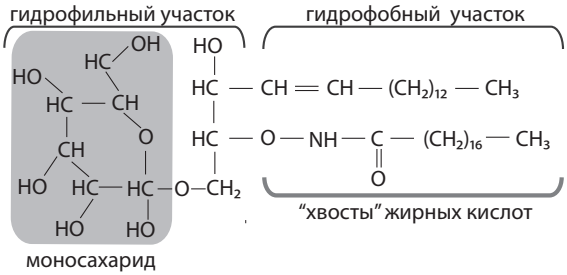


Сфингомиелин



Гликолипиды – это, как понятно из названия, углеводсодержащие липиды. Подобно сфингомиелину они построены на основе молекулы сфингозина.

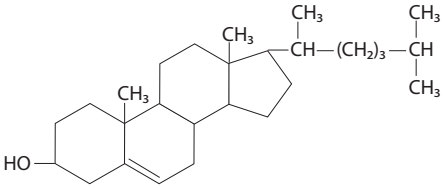
Сфингогликолипид ***(цереброзид)***



Наиболее простой из гликолипидов – цереброзид включает в себя моносахарид глюкозу или галактозу. Более сложные гликолипиды вместо моносахарида могут содержать разветвленные олигосахаридые цепочки. Гликолипиды

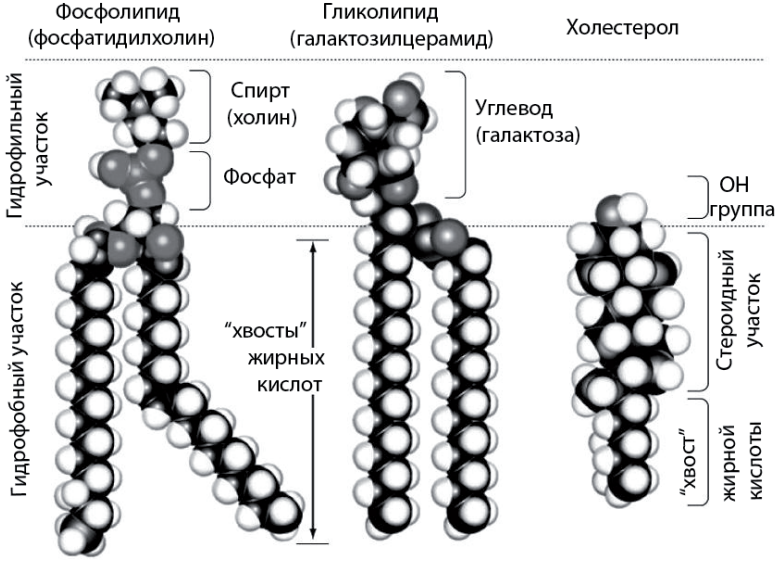
в составе клеточной мембраны всегда расположены таким образом, что углеводные окончания находятся на наружной поверхности клеточной мембраны.

Холестерол и холестерин – это синонимы. Вот так выглядит структурная формула молекулы холестерола.



Молекулы холестерола встраиваются в гидрофобный «пояс» клеточной мембраны. Количество холестерола в мембране определяет её эластичность. Чем больше холестерола, тем жёстче мембрана. На основе молекулы холестерола построены все стероидные гормоны коры надпочечников и половые гормоны.

Вот так выглядит пространственная реконструкция основных типов липидов, образующих клеточную мембрану.

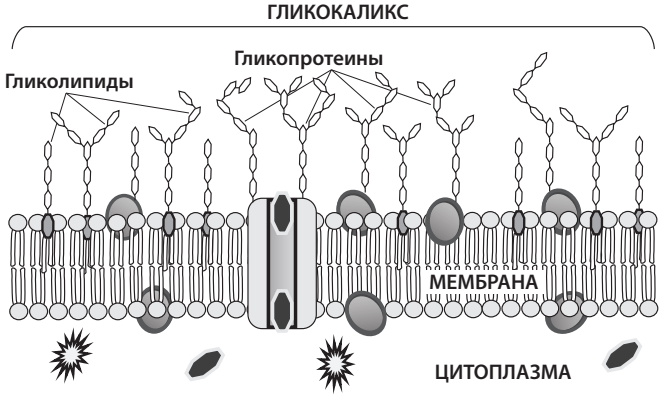


Как видно на рисунке, все липиды мембран имеют в структуре две части: полярную гидрофильную «голову» и неполярный гидрофобный «хвост». При помещении в водную среду липиды мембран спонтанно образуют двухслойную структуру. Слои располагаются таким образом, что неполярные гидрофобные «хвосты» молекул находятся в тесном контакте друг с другом. Так же контактируют гидрофильные части молекул. Все взаимодействия имеют нековалентный характер. Два монослоя ориентируются «хвост к хвосту» так, что структура двойного слоя имеет внутреннюю неполярную часть и две полярные поверхности.

Белки клеточной мембраны включены в двойной липидный слой двумя способами:
1. Поверхностные мембранные белки связаны с гидрофильной поверхностью липидного бислоя;
2. Интегральные мембранные белки погружены в гидрофобную область бислоя.

Поверхностные белки своими гидрофильными радикалами аминокислот нековалентно связаны с гидрофильными группами липидного бислоя. Интегральные белки различаются по степени погруженности в гидрофобную часть бислоя. Они могут располагаться по обеим сторонам мембраны и либо частично погружаются в мембрану, либо прошивают мембрану насквозь. Погруженная часть интегральных белков содержит большое количество аминокислот с гидрофобными радикалами, которые обеспечивают гидрофобное взаимодействие с липидами мембран. Гидрофобные взаимодействия поддерживают определенную ориентацию белков в мембране. Гидрофильная выступающая часть белка не может переместиться в гидрофобный слой. Бóльшая часть мембранных белков ковалентно связана с моносахаридными остатками или олигосахаридными цепями и представляют собой гликопротеины. Углеводная часть гликопротеина всегда расположена с наружной стороны клеточной стенки.

Углеводы клеточной мембраны всегда соединены с белками или с липидами и являются составной частью гликопротеинов или гликолипидов. Все углеводы клеточной мембраны выступают за пределы липидного бислоя и находятся на внешней поверхности клеточной оболочки. При электронной микроскопии нити олигосахаридов, выступающие за пределы клеточной оболочки, выглядят как тонкие ворсинки. Углеводы клеточной мембраны обычно несут отрицательный заряд и отталкивают отрицательно заряженные частицы интерстициальной жидкости. Вся наружная поверхность клетки окружена углеводной оболочкой, состоящей из «ворсинок» олигосахаридов. Углеводную оболочку клетки называют **гликокаликс.**



Гликопротеины – белки с присоединенными к ним разветвленными олигосахаридными боковыми цепями, действуют как маркеры или «ярлыки», позволяю-

щие опознать клетку. Из-за бесчисленного множества конфигураций боковых цепей, для каждого типа клеток существует свой особый маркер. С помощью маркеров клетки могут распознавать другие клетки и действовать согласованно с ними, например, при формировании органов и тканей. Это же позволяет иммунной системе распознавать чужеродные антигены. Нити гликокаликса несут слабый отрицательный заряд. Это мешает молекулам белков (тоже отрицательно заряженным) приближаться к клеточной мембране снаружи.

Ориентация клеточной мембраны.

Внутренний и внешний слои фосфолипидов в клеточной мембране отличаются по составу. Клеточная мембрана ассиметрична. Благодаря этому свойству белки- рецепторы и белки-ферменты располагаются на «правильной» стороне клеточной оболочки, а канальные белки, участвующие в однонаправленном транспорте веществ в/из клетки, ориентированы в соответствии со своей функиональной задачей. Например, в плазматической мембране эритроцитов фосфатидилхолины преобладают в наружном слое, а фосфатидилсерины во внутреннем слое мембраны. Углеводные части белков и липидов располагаются на наружной части мембраны. Поверхности мембраны отличаются по составу белков. Повышенная жесткость зависит от соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и холестерина. Физические свойства мембран зависят от расположения белков в липидном слое. Липиды мембран способны к диффузии в пределах слоя параллельно поверхности мембраны (латеральная диффузия). Белки тоже способны к латеральной диффузии. Поперечная диффузия в мембранах сильно ограничена.

II.3.2 Транспорт веществ через клеточную мембрану

Клеточная мембрана имеет избирательную проницаемость для различных веществ и, кроме того, обладает большим количеством канальцев и систем активного транспорта, высокоспецифичных для определённых веществ. Помимо диффузии через мембрану и активного транспорта по канальцам, клетка может захватывать или выделять крупные молекулы, используя эндоцитоз и экзоцитоз. Мы рассмотрим шесть основных способов движения веществ через клеточную мембрану.

1. Диффузия через липидный бислой;
2. Диффузия через каналы;
3. Облегченная диффузия;
4. Активный транспорт;
5. Осмос;
6. Эндоцитоз и экзоцитоз.

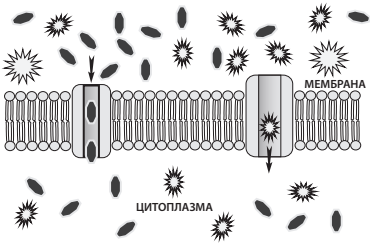
II.3.2.1 Диффузия через липидный бислой

Липидный бислой практически непроницаем для воды, электролитов и крупных полярных молекул (глюкоза, аминокислоты), так как его внутренняя часть гидрофобна.

Через липидный бислой проходят неполярные молекулы с малой молекулярной массой (кислород, азот, бензол). Достаточно быстро проникают сквозь липидный бислой такие мелкие полярные молекулы, как углекислый газ, оксид азота, мочевина. Легко проходят через липидный бислой этанол, метанол и глицерин, а также стероиды и тиреоидные гормоны. Движение молекул через липидный бислой – это простая диффузия. Скорость прохождения через мембрану зависит от проницаемости мембраны для данного вещества и градиента концентраций по отношению к мембране.

Диффузия через каналы.

Простая диффузия. Каналы образованы интегральными белками клеточной мембраны и пронизывают клеточную мембрану насквозь. В самом простом случае канал открыт постоянно и может рассматриваться как отверстие в мембране. При таком условии скорость диффузии зависит от разницы концентраций, разницы гидростатического давления, разности потенциалов по обе стороны мембраны и от электрического заряда молекулы или иона. Таким образом, движущей силой будет градиент концентраций, разность электрических потенциалов или давление. (Диффузия под давлением – это фильтрация.) Кроме того, скорость диффузии зависит от количества и диаметра отверстий, иначе говоря, от проницаемости мембраны.



Движущей силой диффузии может быть:

- **градиент концентраций;**
- **разность электрических потенциалов;**
- **давление (диффузия под давлением – это фильтрация).**

Всё не так просто. Современная физиология накопила достаточно знаний, не позволяющих нам представлять клеточную мембрану, как плёнку с отверстиями определённого размера. Важными свойствами канальных белков является их избирательная проницаемость для разных молекул и ионов (например, для Na^+ и K^+ существуют разные каналы) и наличие «ворот» – способность открывать или закрывать канал. Диффузия через поры канальных белков зависит не только от сил, движущих вещество через мембрану, но и от временных интервалов открытия и закрытия каналов.

Диффузия воды.

Вода нерастворима в липидах клеточной мембраны. В клетку и из клетки вода проходит только через поры-каналы. В клеточной стенке есть специальные белки, имеющие каналы исключительно для воды – это аквопорины. Аквопорины – воротные белки, движение воды через каналы аквопоринов регулируется в соответствии с функциональным состоянием клетки. Кроме того, вода проходит через каналы, специфичные для крупных молекул и в составе гидратированных ионов. Этого достаточно для того, чтобы обмен водой между клеткой и окружающим пространством происходил очень быстро. За одну секунду через клетку может проходить 100 объёмов воды равных объёму этой клетки. До тех пор пока количество воды, поступающей в клетку равно количеству воды покидающей её, размеры клетки и концентрация веществ в цитоплазме не нарушаются.

В основе движения воды через мембраны лежит простая диффузия. Вода перемещается из зоны, где её много в зону, где её мало. Количество воды в клетке, в конечном счёте, определяется законами осмоса. Осмотическое движение воды всегда направлено на выравнивание концентраций осмотически активных частиц по обе стороны клеточной мембраны. При этом важно представлять, что поведение клеточной мембраны в живом организме отличается от работы синтетической полупроницаемой мембраны в условиях лабораторного эксперимента:

- Некоторые вещества, определяемые осмометром как осмотически активные (мочевина, спирт, глицерин) in vivo на осмос не влияют, поскольку легко проходят сквозь липидный бислой клеточной мембраны и не создают осмотического градиента;
- Клетка стремится сохранять внутренний гомеостаз и при изменении концентрации осмотически-активных веществ в интерстициальной жидкости снижает проницаемость воротных каналов (прежде всего аквопоринов) для воды;
- В борьбе за выживание в условиях изменения осмолярности интерстициальной жидкости клетка использует механизмы активного транспорта для того, чтобы противодействовать осмотическому повреждению.

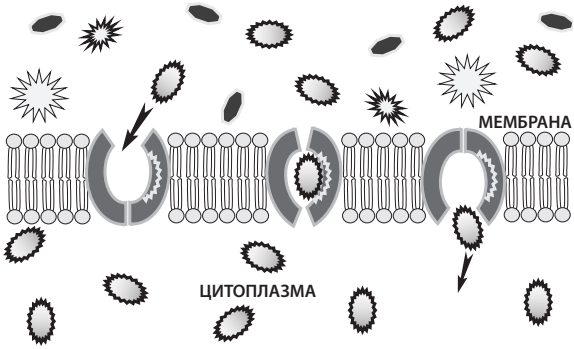
Несмотря на приведенные выше особенности клеточного ответа на изменения осмолярности внешней среды, осмос работает и клетка, помещенная в дистиллированную воду лопнет, а в гипертоническом растворе сморщится. Сумеет ли клетка пережить изменения осмолярности зависит от:

- Того насколько быстро меняется осмолярность;
- Насколько велики изменения осмолярности;
- Каков энергетический ресурс клетки.

Возможны два типа осмотического повреждения клетки:
• в гипоосмолярной среде клетка набухает и лопается;
• в гиперосмолярной среде сморщивается.

Вода легко проходит через клеточную мембрану.

Облегчённая диффузия. Характерна для гидрофильных молекул, которые переносятся через мембрану также по градиенту концентрации, но с помощью специальных мембранных белков-переносчиков. Для облегченной диффузии характерна высокая избирательность, так как белок-переносчик имеет центр связывания, комплиментарный транспортируемому веществу, и перенос сопровождается конформационными изменениями белка. Белок-переносчик, встроенный в клеточную мембрану, захватывает молекулу переносимого вещества и проталкивает её в клетку. При низком градиенте концентраций скорость облегчённой диффузии может быть выше скорости простой диффузии, однако максимальная скорость ограничена пропускной способностью белков- переносчиков. Скорость простой диффузии через мембрану всегда увеличивается по мере увеличения градиента концентраций по сторонам мембраны, а скорость облегчённой диффузии перестает увеличиваться после достижения определённого значения вне зависимости от увеличения разницы концентраций. Движущей силой облегченной диффузии является градиент концентраций переносимого вещества. Для осуществления облегченной диффузии клетка не расходует энергию. Облегчённая диффузия происходит в двух направлениях, но результирующий эффект определяется разницей концентраций по обе стороны мембраны. Скорость облегченной диффузии зависит от гуморальных факторов. Инсулин способен увеличивать скорость диффузии глюкозы в клетку в 10 раз.



- **Облегчённая диффузия является пассивным транспортом.**
- **Облегчённая диффузия происходит в двух направлениях.**
- **Облегчённая диффузия – высокоспецифичный способ пассивного транспорта.**
- **Скорость облегчённой диффузии регулируется гуморальными факторами.**

II.3.2.2 Активный транспорт

Активный транспорт – это перемещение вещества против градиента концентрации и/или против разности мембранных потенциалов. Активный транспорт требует затрат энергии. Активный транспорт осуществляется специфическими мембранными белками-переносчиками.

Белки-переносчики активного транспорта отличаются от белков- переносчиков облегчённой диффузии.

При облегчённой диффузии источником энергии транспорта является градиент концентраций переносимого вещества.

При активном транспорте расходуется энергия клетки, а градиент концентраций переносимого вещества увеличивается.

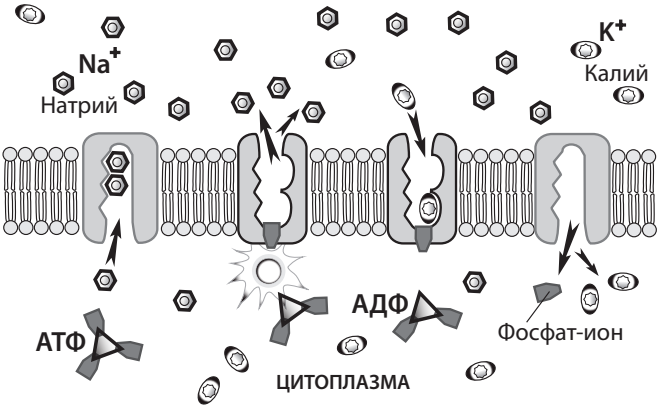
Выделяют *первично-активный* транспорт и *вторично-активный* транспорт. Определение даётся в зависимости от используемого источника энергии. Первично-активный транспорт – это транспорт с использованием энергии расщепления АТФ. Вторично-активный транспорт – это транспорт с использованием энергии разницы концентраций иона натрия (Na^+) внутри и вне клетки. Иначе говоря градиента концентраций иона натрия создаваемого натрий- калиевой АТФ-азой (Na^+/K^+насос).

Первично-активный транспорт

Натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза, натрий-калиевая АТФ-аза, Na^+/K^+- аденозинтрифосфатаза – это белок-фермент встроенный в клеточную мембрану. Na^+/K^+АТФ-аза или Na^+/K^+насос является наиболее изученной системой первично- активного транспорта. Работу Na^+/K^+АТФ-азы можно разделить на четыре этапа. Первоначально этот переносчик присоединяет с внутренней стороны мембраны три иона Na^+. Эти ионы изменяют конформацию активного центра АТФ-азы. После такой активации АТФ-аза способна гидролизовать одну молекулу АТФ, причем фосфат-ион (PO_4^{-3}) фиксируется на поверхности белка-переносчика. Выделившаяся энергия расходуется на изменение конформации АТФ-азы, после чего три иона Na^+ оказываются на внешней стороне мембраны. Здесь ионы Na^+ отщепляются и замещается на два иона K^+. Затем конформация переносчика изменяется на первоначальную, и ионы K^+ оказыва-

ются на внутренней стороне мембраны. Здесь ионы K^+ отщепляются, освобождается фосфат-ион и переносчик вновь готов к работе.

1. Присоединяет три иона Na^+ из цитоплазмы клетки;
2. Вступает в реакцию с молекулой АТФ: Отрывает фосфат-ион от АТФ и присоединяет к себе. (АТФ превращается в АДФ);
3. Выбрасывает три иона натрия (Na^+) из клетки используя высвобождаемую энергию фосфатной связи;
4. Захватывает два иона калия (K^+) из интерстициальной жидкости и переносит их в клетку, освобождая фосфат-ион.



В результате в интерстиции создается высокая концентрация ионов натрия (Na^+), а в клетке – высокая концентрация ионов калия (K^+). Работа Na^+/K^+АТФ-азы создает не только разность концентраций, но и разность потенциалов на мембране. На внешней стороне мембраны создается положительный заряд, на внутренней – отрицательный. Работа Na^+/K^+АТФ-азы весьма энергозатратна. В состоянии покоя треть энергии в организме, высвобождаемой из АТФ, расходуется Na^+/K^+ насосами.

Объём клетки зависит от работы Na^+/K^+АТФ-азы.

В клетке находится большое количество отрицательно заряженных молекул белков и других органических веществ не способных покинуть клетку. Если перестаёт действовать Na^+/K^+насос ионы натрия (Na^+) входят в клетку под действием электрического потенциала. В результате нарушается осмотическое равновесие между клеткой и интерстициальной жидкостью. Вслед за натрием (Na^+) в клетку входит вода и клетка увеличивается в объёме (набухает). При сохранных механизмах ауторегуляции в ответ на увеличение объёма клетки усиливается активность Na^+/K^+АТФ-азы.

Поддержание стабильного объёма клетки зависит от работы Na^+/K^+насоса и требует затрат энергии.

Активный транспорт кальция. В каждой клетке есть две системы первично- активного транспорта для переноса ионов кальция (Ca^{2+}АТФ-азы), один насос – это белки-переносчики клеточной оболочки, а второй – такие же белки-переносчики интегрированные в мембраны митохондрий и саркоплазматического ретикулума мышечных клеток. Принцип действия этих насосов такой же, как у Na^+/ K^+АТФ-азы, они используют энергию АТФ. Насос клеточной оболочки выбрасывает ионы кальция из клетки, насосы органелл накачивают Ca^{2+} в органеллы. Кальциевые насосы высокоспецифичны и переносят только ионы кальция. В результате работы Ca^{2+}АТФ-азы в цитоплазме концентрация ионов кальция (Ca^{2+}) в 1000 раз ниже чем в интерстиции.

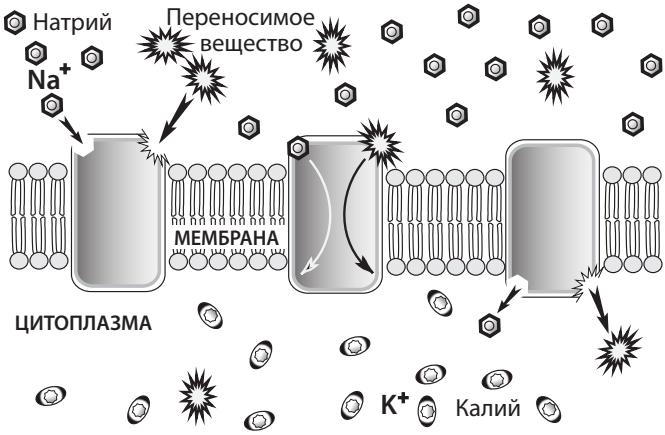
Активный транспорт иона водорода осуществляют протонные помпы, (протонные насосы или H^+АТФ-азы). В железах желудка ионы водорода секретируются париетальными клетками. Это самый мощный протонный насос в организме. Секреция ионов водорода (H^+ или протонов) лежит в основе секреции соляной кислоты. Париетальные клетки способны повышать концентрацию ионов водорода в миллион раз. В почках вставочные клетки оснащённые мощными протонными помпами расположены в концевой части дистальных канальцев и в кортикальной части собирательных трубочек. Эти клетки удаляют избыток ионов водорода из крови в мочу. Они способны повышать градиент концентраций до 900 раз.

Вторично-активный транспорт

Весь вторично-активный транспорт работает за счёт первично-активного транспорта ионов натрия (Na^+). Вторично-активный транспорт использует концентрационный градиент ионов натрия (Na^+) относительно клеточной мембраны. Градиент ионов натрия (Na^+) создается результате работы калиево-натриевого насоса. Вторично-активный транспорт осуществляется за счёт энергии высвобождаемой при переходе Na^+ из интерстиция обратно в клетку. При вторично-активном транспорте вещество (глюкоза или аминокислоты) переносится против собственного градиента концентраций.

При вторично-активном транспорте переносимое вещество движется против собственного градиента концентраций.

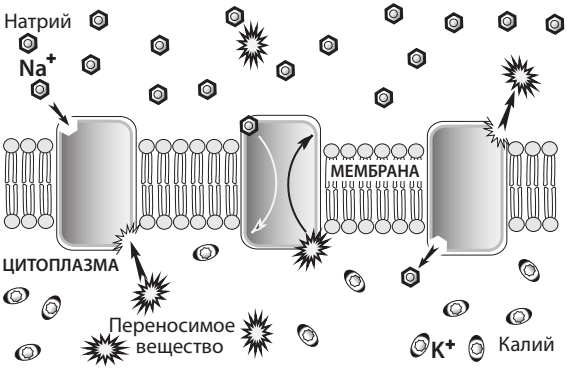
Котранспорт (симпорт) – это перемещение вещества одновременно с ионом Na^+ внутрь клетки. Котранспорт выполняется высокоспецифичными белками- переносчиками. Для глюкозы и аминокислот существуют различные белки- переносчики. Белок-переносчик присоединяет ион Na^+ одновременно с транспортируемым веществом снаружи, затем под действием энергии вхождения Na^+ в клетку происходит конформация белка и транспортируемое вещество перемещается в клетку. После переноса белок-переносчик принимает исходную форму и положение относительно клеточной мембраны и снова готов к работе.



На рисунке видно, что белок-переносчик имеет на наружной стороне два участка связывания, один для переносимого вещества и один для Na^+.

Котранспорт переносит глюкозу, галактозу, аминокислоты в клетку из просвета кишечника и проксимального извитого канальца нефрона. Для разных групп аминокислот существуют 5 белков-переносчиков. Специфичность белка определяется молекулярными характеристиками аминокислот. Скорость котранспорта зависит от концентрации натрия в просвете и от активности работы калиево-натриевого насоса.

Контртранспорт (антипорт) – это перемещение вещества против градиента своей концентрации (из клетки). При этом другое вещество (Na^+) движется в противоположном направлении (в клетку) по градиенту своей концентрации. При контртранспорте белок-переносчик присоединяет ион Na^+ с наружной стороны клеточной мембраны, а транспортируемое вещество с внутренней стороны. В процессе диффузии натрия внутрь клетки происходит конформация белка и транспортируемое вещество перемещается из клетки наружу. Затем белок-переносчик занимает исходное положение относительно клеточной мембраны. Котранспорт и контртранспорт каждого вещества осуществляется разными белками-переносчиками.



На рисунке видно, что белок-переносчик имеет на наружной стороне мембраны один участок для связывания Na^+, а на внутренней стороне участок для переносимого вещества. Скорость контртранспорта зависит от концентрации натрия вне клетки и от активности работы калиево-натриевого насоса.

Котранспорт – это вторично-активный транспорт в клетку.
Контртранспорт – это вторично-активный транспорт из клетки.

Натрий-кальциевый контртранспорт. Механизм натрий-кальциевого контртранспорта представлен во всех клеточных мембранах в дополнение к системе первично-активного транспорта ионов кальция (Ca^{2+}АТФ-азы). Белок-переносчик натрий-кальциевого контртранспорта всегда перемещает Na^+ внутрь клетки а Ca^{2+} наружу (Na^+ по градиенту, а Ca^{2+} против градиента концентраций).

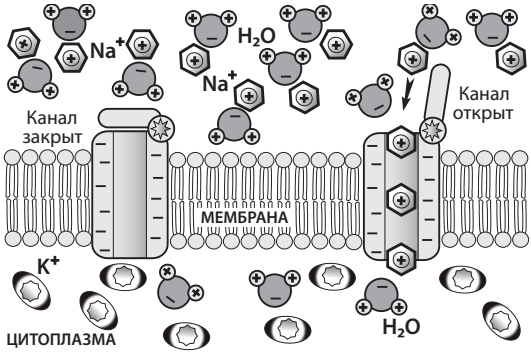
Натрий-водородный контртранспорт. Механизм натрий-водородного контртранспорта представлен в проксимальных канальцах почек. Ионы натрия из просвета канальца поступают в клетку канальцевого эпителия, а протоны (H^+) переходят в просвет канальца. Первично-активный транспорт иона водорода с помощью H^+АТФ-азы представлен в дистальных канальцах и перемещает большее количество H^+ в образующуюся мочу.

Резюме о движении натрия и калия через клеточную стенку

В настоящее время установлено, натрий выбрасывается из клетки в результате работы Na^+/K^+АТФ-азы, а поступает внутрь клетки в результате трёх разных процессов.

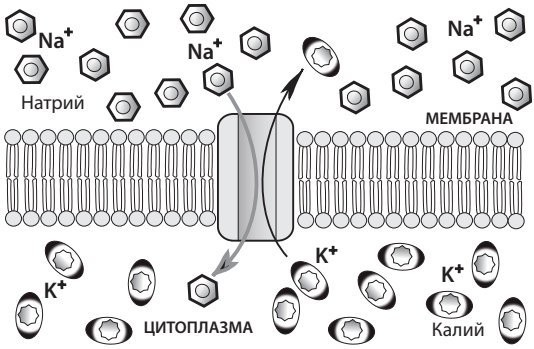
Во-первых, это механизмы вторично-активного транспорта. Вне зависимости от того котранспорт это или контртранспорт при переносе вещества через мембрану натрий входит в клетку.

Во-вторых, у клеток есть специальные, высокоспецифичные натриевые каналы оснащенные воротами.



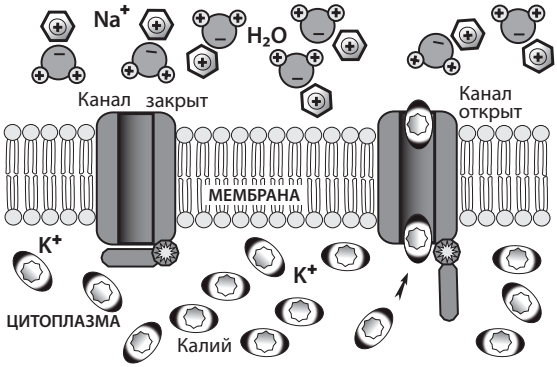
Эти каналы имеют диаметр 0,3-0,5нм, а внутренние поверхности каналов заряжены отрицательно. Сильный отрицательный заряд стенок канала вдёргивает ион натрия из окружения молекул воды (дегидратирует) и затягивает в канал. В покое этот канал находится в закрытом состоянии.

В-третьих нервные клетки имеют каналы Na^+/K^+утечки



Через эти каналы проходят в противоположных направлениях ионы калия и натрия в соответствии с градиентами концентраций. Эти каналы в 100 раз более проницаемы для калия. Каналы Na^+/K^+ утечки имеют ворота и открываются в соответствии с функциональной задачей.

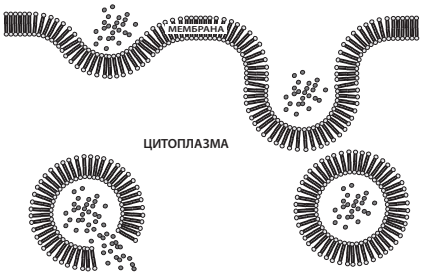
Калий нагнетается в клетку Na^+/K^+АТФ-азой, а покидает клетку через каналы Na^+/K^+утечки и специфичные калиевые каналы.



Калиевые каналы имеют диаметр 0,3нм и лишены отрицательного заряда. Такого диаметра достаточно для прохождения по каналу гидратированного иона калия. Гидратированная форма иона натрия не проходит через калиевый канал из-за большого размера. Этот канал в покое может быть открыт, но калий удерживается в цитоплазме из-за разницы зарядов вне и внутри клетки. В норме, в покое цитоплазма несёт отрицательный заряд, поскольку в клетке находится большое количество отрицательно заряженных молекул белков и других органических веществ не способных покинуть клетку.

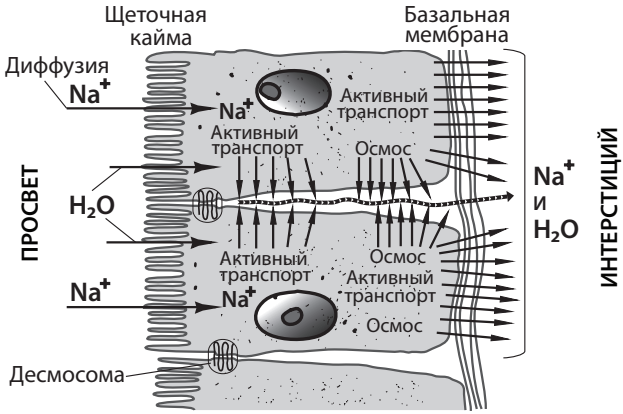
Эндоцитоз и экзоцитоз

Эндоцитоз и экзоцитоз используется клеткой для поглощения (эндоцитоз) и выделения (экзоцитоз) крупных молекул, например белков или полипептидов неспособных проникнуть в клетку по каналам. При эндоцитозе клеточная мембрана охватывает транспортируемое вещество, возникает везикул, который погружается в цитоплазму, а клеточная мембрана смыкается. Везикул, в зависимости от функциональной задачи либо раскрывается в цитоплазму, либо доставляет транспортируемое вещество к соответствующим органеллам. При экзоцитозе события происходят в обратном порядке.



II.3.2.3 Активный транспорт через клеточный слой

Мы рассмотрим активный транспорт натрия и воды через слой эпителиальных клеток. Этот механизм используется эпителием кишечника, почечных канальцев и желчного пузыря. Поверхность эпителиальной клетки, обращенная в просвет канальца (кишечника, желчного пузыря) называется «щёточная кайма». Щёточная кайма имеет выросты клеточной мембраны (ворсины) и, таким образом, увеличивает всасывающую поверхность клетки. Щёточная кайма имеет большое количество каналов проницаемых для натрия и воды. Края соседних клеток со стороны всасывающей поверхности имеют плотные контакты или десмосомы. Плотные контакты образованы за счёт того, что участки мембран соседних клеток «сшиты» между собой нитями белка многократно переходящими из одной мембраны в другую. Плотные контакты не позволяют веществам, находящимся в просвете свободно проникать в межклеточные щели. Боковые поверхности клеток на протяжении от плотных контактов до базальной мембраны не прилежат плотно друг к другу и образуют межклеточное пространство. На базальной и боковых поверхностях клеточной мембраны расположено большое количество Na^+/K^+насосов. Со стороны щёточной каймы ионы натрия (Na^+) входят в клетку под действием разности электрических потенциалов. В результате нарушается осмотическое равновесие между клеткой и окружающим пространством. Вслед за натрием (Na^+) из просвета кишечника в клетку входит вода. В ответ на увеличение объёма клетки усиливается активность Na^+/K^+АТФ-азы и ионы натрия (Na^+) выбрасываются в межклеточное пространство. Вслед за натрием (Na^+) под действием осмоса следует вода.



Можно представить, что все поверхности эпителиальных клеток, обращенные в просвет (кишечника, почечного канальца, желчного пузыря) образуют общее поле обмена. Иначе говоря, единую мембрану. Это достигается за счёт того, что апикальные поверхности клеток «сшиты» между собой как лоскутное одеяло. Места сшивки – это плотные контакты.

II.4 Кишечник, вода и электролиты

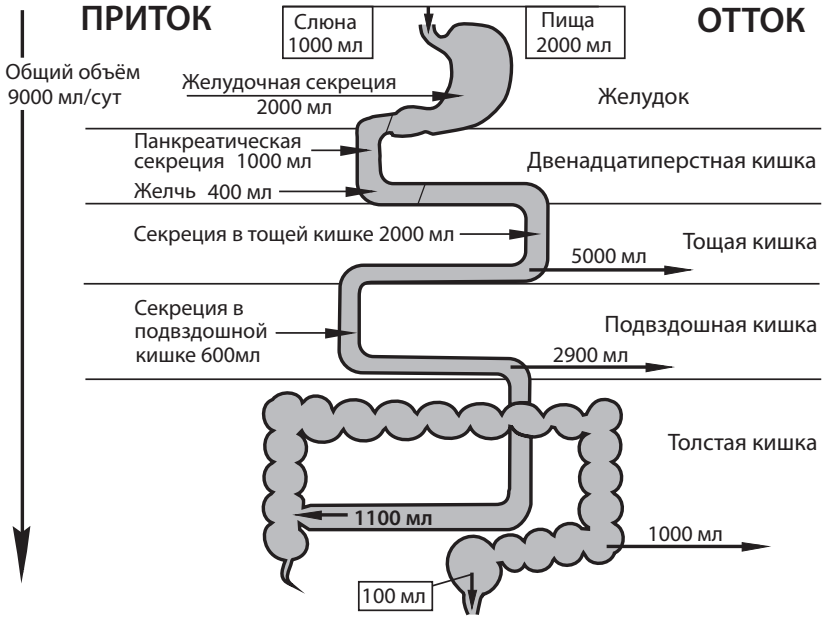
Поступление воды и электролитов в организм через кишечник У взрослого человека с массой тела 70кг поступление воды составляет:

- Выпитая жидкость - 1500 мл (60%)
- Пища - 750 мл (30%)
- Метаболическая вода -250 мл (10%)
- Всего -2500 мл

Метаболическая вода не превышает 10% поступлений, а все остальные потребности в обычных условиях покрываются через желудочно-кишечный тракт.

Итак, ежедневно человек получает около двух литров воды через кишечник, однако всасывание воды и электролитов интегрировано в процесс пищеварения. Одновременно с всасыванием на протяжении всего пищеварительного тракта происходит секреция воды электролитов и пищеварительных ферментов.

Всасывание воды. Через пищеварительный тракт взрослого человека за сутки проходит примерно 9-10л жидкости. Два литра поступают в виде еды и питья, а 7л – являются эндогенными секретами желез и слизистой оболочки кишечника. Примерно 90% этой жидкости всасывается обратно в тонком кишечнике (8л).Около 60% в двенадцатиперстной и тощей кишке (5л) и 30% в подвздошной кишке. Остальная жидкость 10% (1-1,5л) всасывается в толстом кишечнике и только 1% от всей воды (100мл), выделяется из кишечника с каловыми массами.



Важным является то, что в норме в пищеварительном тракте практически не происходит всасывания чистой воды. Вначале происходит кондиционирование кишечного содержимого. Если осмолярность химуса низкая, происходит секреция электролитов, а если высокая, в химус под действием осмотического градиента поступает вода. Солевые слабительные создают столь высокую осмолярность кишечного содержимого, что всасывание прекращается, усиливается секреция воды в кишечник и ускоряется изгнание кишечного содержимого.

В пищеварительном тракте не происходит всасывания чистой воды.

В желудке всасывания воды и электролитов не происходит. У клеток эпителия желудке нет ворсинок с характерной всасывающей мембраной, а плотные контакты между эпителиальными клетками желудка не пропускают воду и электролиты в межклеточное вещество. В небольших количествах могут всасываться только некоторые высокожирорастворимые вещества (алкоголь и отдельные лекарства, например аспирин). Функции желудка – это:

1. *Секреция желудочного сока и ферментов;*
2. *Хранение пищи;*
3. *Измельчение и перемешивание пищи с желудочным соком и ферментами* (обработка химуса). До того как привратник начнёт малыми порциями пропускать химус из желудка в двенадцатиперстную кишку может пройти несколько часов, в зависимости от свойств пищи. Все это время желудок перемешивает химус и добавляет в него желудочный сок с ферментами;
4. *Дозированное введение химуса через пилорический сфинктер в двенадцатиперстную кишку.* Обычно за одно раскрытие привратник пропускает в двенадцатиперстную кишку несколько миллилитров химуса.

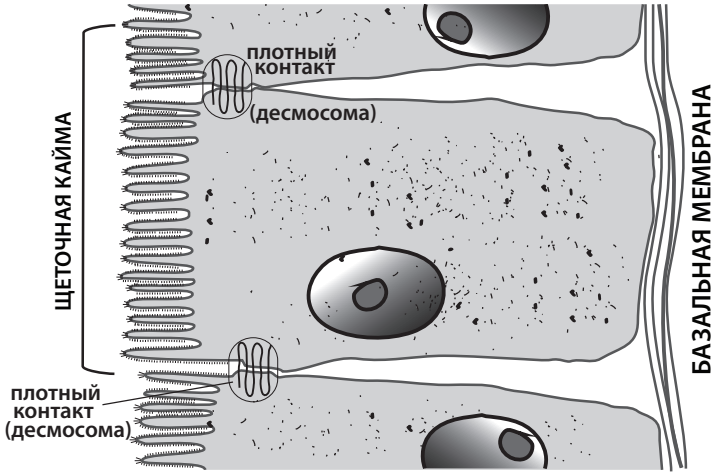
Как Вы видите, у желудка хватает задач и без всасывания. Желудочный сок – это соляная кислота с пищеварительными ферментами, то есть весьма агрессивная жидкость. Для клеток слизистой оболочки опасно вступать в контакт с желудочным соком. Вся поверхность слизистой желудка между железами содержит большое количество слизистых клеток. Эти клетки вырабатывают вязкую слизь защищающую эпителий желудка от повреждения. Плазматическая мембрана клеток слизистой оболочки желудка создана природой не как средство для всасывания чего бы то ни было, а как средство для выживания в агрессивной среде.

В желудке всасывания воды и электролитов не происходит.

Всасывание воды и электролитов начинается в тонком кишечнике.

Внутренняя поверхность кишечника имеет поперечные круговые складки, называемые складками Керкринга. Вся внутренняя поверхность тонкого кишечника покрыта ворсинками. В результате всасывающая поверхность цилиндрической трубки увеличивается в 600 раз и достигает 200 квадратных метров. Всасывающая (апикальная) поверхность эпителиальных клеток кишечника покрыта микроворсинками или щёточной каймой.

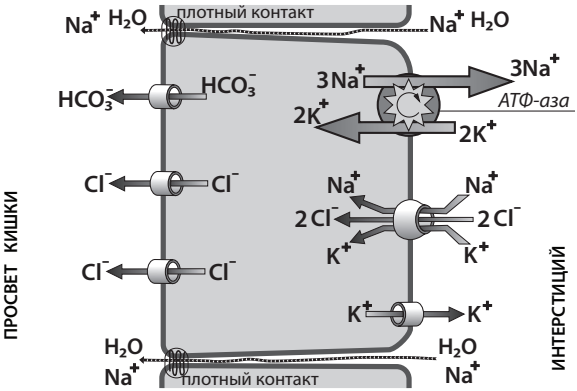
Зрелая клетка кишечника имеет примерно 1000 микроворсинок длиной 1 мкм и диаметром 0,1 мкм, формирующих щёточную кайму, вступающую в кишечный химус. Щёточная кайма более чем 20 раз увеличивает поверхность обмена с кишечным содержимым.



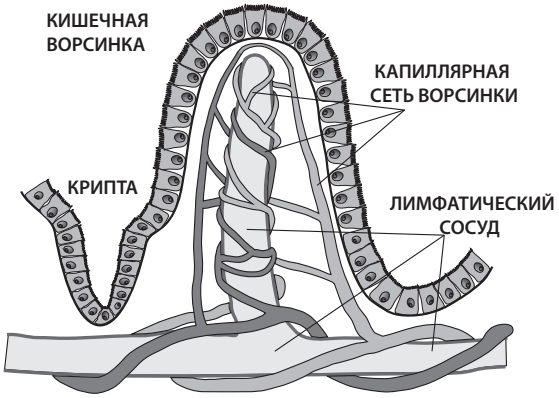
Микроворсинки энтероцитов содержат большое количество каналов для пассивного транспорта, облегченной диффузии и систем активного транспорта. Клеточная мембрана образующая ворсинки энтероцитов содержит большое количество гликолипидов и гликопротеинов. Олигосахариды входящие в состав этих молекул находятся на внешней стороне мембраны. Выстюпающие «хвосты» олигосахаридов образуют гликокаликс клеточной мембраны. Гликокаликс несет отрицательный заряд, притягивает катионы и отталкивает анионы. Со стороны всасывающей поверхности кишечного эпителия межклеточные щели отсутствуют. Боковые поверхности энтероцитов вблизи от щёточной каймы «сшиты» между собой нитями белка многократно переходящими из одной мембраны в другую. Область клеточных мембран, где происходит плотное смыкание клеток называют «плотные контакты» (tight junctions) или десмосомы. Плотные контакты не позволяют веществам, находящимся в просвете свободно проникать в межклеточные щели. Боковые поверхности клеток на протяжении от плотных контактов до базальной мембраны не прилежат плотно друг к другу и образуют межклеточное пространство.

Функциональную единицу слизистой кишечника образуют ворсинка и крипта, разделяющая соседние ворсинки. В глубине крипты происходит секре-

ция кишечного сока. Кишечный сок тонкого кишечника по составу не отличается от интерстициальной жидкости. Энтероциты расположенные в глубине крипты, используют разность потенциалов создаваемую работой Na^+/K^+-АТФазы для действия белка-переносчика. Белок-переносчик за одно действие перемещает из интерстиция в клетку два иона хлора, один ион калия и один ион натрия. Поскольку внутри клетки поддерживается отрицательный потенциал, ионы хлора и бикарбоната стремительно покидают клетку через каналы, расположенные на поверхности ориентированной в просвет кишки. Вслед за отрицательными ионами хлора и бикарбоната через межклеточные промежутки следуют ионы натрия. Вода следует за осмолями через плотные контакты.



Секретируемый в крипте кишечный сок омывает ворсинки и способствует всасыванию продуктов пищеварения.



Эпителий тонкого кишечника обладает высокой скоростью деления и обновления клеток. В глубине крипты образуются недифференцированные цилиндрические клетки, которые затем мигрируют к вершине ворсинки. Созре-

вание энтероцитов происходит по мере миграции к вершине ворсинки. Период созревания энтероцита и время его миграции из глубины крипты к вершине ворсинки занимает сутки. Зрелый энтероцит живёт от трёх до шести дней, затем отмирает, слущивается и заменяется новой клеткой. За неделю эпителий кишечника обновляется полностью.

Перемещение воды через слизистую оболочку кишечника происходит вместе с транспортом растворенных веществ – ионов и неэлектролитов. Верхний отдел тонкого кишечника относительно проницаем для растворенных веществ. Размер пор в двенадцатиперстной кишке составляет около 0,8нм, в подвздошной кишке 0,4нм и 0,23нм в толстой кишке. Даже если осмолярность химуса поступающего в двенадцатиперстную кишку отличается от осмолярности крови, нормализация осмолярности химуса занимает всего несколько минут. При гиперосмолярности химуса вода поступает из интерстиция в просвет кишечника. При его гипоосмоляриости благодаря значительной проницаемости межклеточных плотных контактов ионы Na^+ выходят в просвет кишечника, но если, несмотря на поступление ионов натрия в химус концентрация Na^+ в просвете кишечника составляет менее 133ммоль/л, всасывания в двенадцатиперстной кишке фактически не происходит. Пилорический сфинктер строго контролирует перемещение концентрированного, насыщенного химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Вместе с тем привратник не является серьезным препятствием для воды. Вода, насыщенная ионами Na^+ может перемещаться обратно в желудок (частично за счёт диффузии) и «добирает» осмотически активные частицы из желудочного секрета. В процессе дальнейшего прохождения по кишечнику химус остается изотоничным плазме. После того как кишечное содержимое становится изотоническим начинают работать механизмы активного транспорта через слизистую оболочку кишечника.

Питье чистой воды

При питье чистой воды за счёт осмотического градиента успевает всасываться только очень небольшое ее количество. Содержимое пищеварительного тракта быстро становится изотоничным благодаря поступлению в него осмотически активных веществ. В желудке всегда добавляются ионы H^+ и Cl^-, а основные ионы, поступающие в химус (в рассматриваем примере в воду) в двенадцатиперстной кишке, – это Na^+ и HCO_3^-. В результате большая часть воды всасывается в тощей кишке путём изотонической реабсорбции. Механизм всасывания принципиально такой же, как в проксимальном извитом канальце нефрона.

Таким образом, вначале организм приводит содержимое пищеварительного тракта к изотоническому состоянию, а затем, активно транспортируя Na^+ вслед за ним затягивает воду, сохраняя постоянство осмолярности интерстициальой жидкости (иначе говоря, сохраняя гомеостаз). Последствиями быстрого всасывания большого количества чистой воды могли бы быть набухание и гибель клеток и/или молниеносное неконтролируемое увеличение внутрисосудистого объёма крови.

При пероральном введении быстрее всего начинает всасываться изотонический раствор.

Всасывание электролитов в кишечнике

Всасывание Na^+

В организме Na^+ – это основной катион создающий электрический потенциал внеклеточной жидкости (и плазмы и интерстиция) по отношению к внутриклеточному пространству. В клетке отрицательный заряд (-40мв), а в интерстиции – положительный (+4мв). Концентрация натрия формирует осмолярность внеклеточной жидкости. В грубом приближении, в большинстве клинических ситуаций, осмолярнсть плазмы близка к удвоенной осмолярности по натрию.

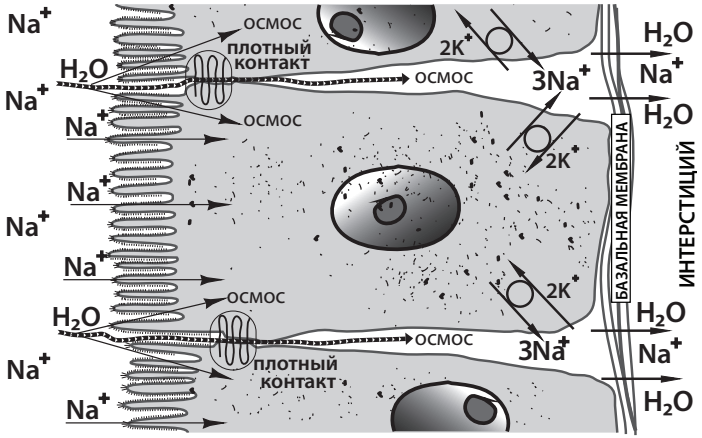
Na^+ создаёт электрический потенциал внеклеточной жидкости.

Концентрация натрия определяет осмолярность внеклеточной жидкости.

Электрогенный транспорт Na^+ (и воды).

В нормальных физиологических условиях осмолярность химуса приближается к осмолярности цитоплазмы энтероцитов, то есть осмотический градиент отсутствует. Поэтому основной движущей силой перемещающей Na^+ в клетку является разность электрических потенциалов. В клетке заряд -40мв, а в химусе +3мв. Этот способ переноса называется электрогенным транспортом и является основным в перемещении ионов Na^+ из кишечника в инерстиций.
Для того, чтобы электрогенный транспорт был возможен в клетке непрерывно должны работать натрий-калиевые насосы, получающие энергию за счёт гидролиза АТФ под действием Na^+/K^+-АТФазы. Работает двухэтапный перенос:
1. Под действием электрического потенциала Na^+ поступает в клетку из химуса;
2. Поступивший в клетку Na^+ немедленно выбрасывается в из клетки в интерстиций под действием Na^+/K^+-АТФазы.

Как только из химуса удаляются ионы Na^+ между химусом и эпителием кишечника возникает осмотический градиент и вода следует за Na^+. Таким образом всасывание воды происходит одновременно с всасыванием Na^+, и осмолярность химуса не меняется. В двенадцатиперстной кишке плотные контакты пропускают часть поглощенных ионов Na^+ обратно в просвет кишечника, и, если концентрация Na^+ в просвете кишечника составляет менее 133 ммоль/л, всасывания фактически не происходит. Слизистая оболочка подвздошной кишки имеет плотные контакты, не пропускающие поглощенные ионы Na^+ обратно в кишечник, и здесь всасывание натрия продолжается даже если его концентрация в просвете кишечника ниже 75ммоль/л.

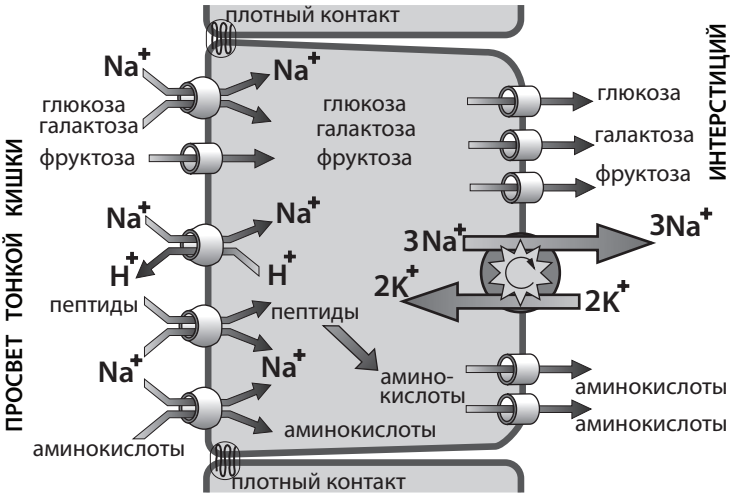


Осмос воды.

Всасывание воды в кишечнике – это осмос в межклеточное пространство. Осмотический градиент возникает из-за повышенной концентрации ионов Na^+ в межклеточном пространстве. Градиент формируется за счёт работы Na^+/K^+ - АТФазы непрерывно удаляющей из клетки в межклеточное пространство ионы Na^+ проникающие в энтероцит со стороны щёточной каймы. Большая часть осмоса осуществляется через плотные контакты апикальной каймы эпителиальных клеток, а также через сами клетки. Осмотическое движение воды создает поток жидкости через межклеточное пространство. В итоге вода оказывается в циркулирующей крови. Максимально упростив можно сказать: «Вода следует за натрием».

Участие Na^+ в котранспорте

Только фруктоза имеет каналы для диффузии из кишечника в энтероцит. Остальные моносахора, аминокислоты, дипептиды и трипептиды поступают в организм только за счёт вторично-активного транспорта (котранспорта). Котранспорт (симпорт) – это перемещение вещества одновременно с ионом Na^+ внутрь клетки. Движущей силой перемещающей Na^+ в клетку является разность электрических потенциалов. В клетке заряд -40мв, а в химусе +3мв. Этот способ переноса называется электрогенным транспортом и является основным в перемещении ионов Na^+ из кишечника в инерстиций. Разность электрических потенциалов создаётся калий-натриевым насосом, который, каждый раз удаляя из клетки три иона натрия впускает в клетку только два иона калия. Котранспорт выполняется высокоспецифичными белками-переносчиками. Для глюкозы и аминокислот существуют различные белки-переносчики. Белок-переносчик присоединяет ион Na^+ одновременно с транспортируемым веществом снаружи, затем под действием энергии вхождения Na^+ в клетку происходит конформация белка и транспортируемое вещество перемещается в клетку. После переноса белок-переносчик принимает исходную форму и положение относительно клеточной мембраны, и снова готов к работе.



Активный котранспорт использует разность электрических потенциалов между химусом и энтероцитом при этом одновременно с молекулой глюкозы или аминокислоты в клетку поступает ион Na^+.

Котранспорт переносит глюкозу, галактозу, аминокислоты в клетку из просвета кишечника также как из проксимального извитого канальца нефрона. Для разных групп аминокислот существуют 5 белков-переносчиков. Специфичность белка определяется молекулярными характеристиками аминокислот. Скорость котранспорта зависит от концентрации натрия в просвете и от активности работы калиево-натриевого насоса.

Для котранспорта концентрация натрия в просвете кишечника должна быть выше чем в клетке.

Участие Na^+ в контртранспорте

При контртранспорте ион Na^+ как и при котранспорте перемещается с наружной стороны клеточной мембраны внутрь. Транспортируемое вещество при этом выбрасывается из клетки наружу. В процессе диффузии натрия внутрь клетки происходит конформация белка-переносчика и в этот момент транспортируемое вещество перемещается из клетки. Затем белок-переносчик занимает исходное положение относительно клеточной мембраны.

Во всех случаях, когда ион Na^+ включён в процесс котранспорта или контртранспорта, ион Na^+ вначале поступает в клетку, а затем удаляется из клетки с помощью Na^+/K^+-АТФазы.

Всасывание натрия в кишечнике увеличивается под действием альдостерона. В ответ на дегидратацию надпочечники секретируют альдостерон. В течение 2-3 часов альдостерон активирует ферменты и транспортные механизмы различных видов всасывания натрия кишечным эпителием. Повышение всасывания натрия увеличивает всасывание ионов хлора и воды. Этот эффект альдостерона в толстой кишке позволяют не терять натрий, воду и хлор с фекалиями.

Всасывание других катионов.

Ионы кальция активно всасываются в кровь в двенадцатиперстной кишке. Всасывание кальция, контролирует паратиреоидный гормон, вырабатываемый паращитовидными железами и витамин D. Паратиреоидный гормон активирует витамин D, что значительно увеличивает всасывание кальция.
Ионы железа активно всасываются из тонкого кишечника. Калий, магний, активно всасываются через слизистую оболочку кишечника. Одновалентные ионы всасываются легче и в бóльших количествах чем двухвалентные ионы. Всасывание ионов кальция не превышает 1/50 от всасывания ионов натрия.
При наличии каналов способных пропускать катионы движущей силой оказывается является разность электрических потенциалов создаваемая работой Na^+/K^+-АТФазы. В клетке заряд -40мв, а в химусе +3мв. После поступления в клетку катионы перемещаются в интерстиций. Для Ca^{+2} и для H^+ существуют АТФазные насосы – это первично-активный транспорт, другие катионы перемещаются за счёт вторично-активного транспорта, – это контртранспорт основанный на сопряженном вхождении Na^+ в клетку.

Всасывание анионов.

Анионы и в первую очередь ион Cl^- ион бикарбоната HCO_3^- входят непосредственно в межклеточное пространство через зону плотных контактов под действием электрохимического градиента. Поступление анионов в клетку осуществляется за счёт систем вторично-активного транспорта. При транспорте анионов во всех случаях используется энергия электрохимического градиента создаваемая работой Na^+/K^+-АТФазы.

Особенности на разных уровнях кишечника

В желудке вода и электролиты не всасываются.

В двенадцатиперстной кишке активно всасываются большинство двухвалентных ионов (Ca^{+2}, Fe^{+2}, Mg^{+2}). При поступлении гипоосмолярного химуса секретируется натрий, а при поступлении гиперосмолярного химуса секретируется вода.

В тощей кишке всасывается бикарбонат и самый большой, по сравнению с другими отделами кишечника, объём воды и электролитов.

В подвздошной кишке всасываются соли желчных кислот и витамин B_{12}.

В толстой кишке нет пищеварения, всасываются вода и хлорид натрия. Основное количество воды и хлорида натрия всасываются в восходящей и поперечно-ободочной кишке. Толстая кишка в ответ на повышение концентрации альдостерона в крови увеличивает реабсорбцию натрия и воды и секрецию калия. При диарее повышенная секреция калия и бикарбоната приводит к формированию гипокалимии и метаболтческого ацидоза.

Всасывание воды и электролитов в кишечнике – управляемый процесс, направленный на поддержание постоянства внутренней среды организма.

II.5 Почки

II.5.1 Устройство и кровоснабжение почек

Если через пищеварительный тракт в организм поступают вода и электролиты, то почки удаляют все лишнее. Почки поддерживают водно-электролитный гомеостаз организма. Кроме того, при обычном питании в организме человека образуются продукты метаболизма «шлаки» в норме выделяемые почками, примерно 1200 миллиосмолей в сутки. Это конечные продукты расщепления белков (мочевина, креатинин, мочевая кислота, ионы сульфата, фосфата, аммония и т. д.). Эти 1200 мосм необходимо удалять из организма. Концентрация мочи может быть в четыре раза выше концентрации плазмы. Соответственно, при обычном питании здоровый организм должен выделить не менее литра мочи.

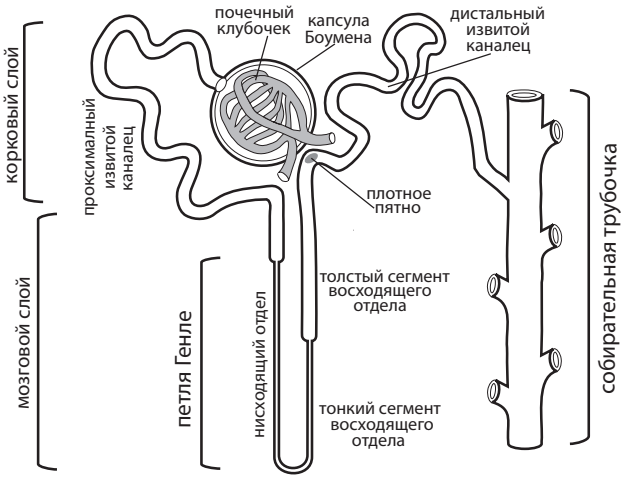
Итак, почки решают две задачи:

1. Поддерживают водно-электролитный гомеостаз;
2. Ежедневно удаляют 1200 мосм токсичных метаболитов.

Для решения первой задачи можно было бы, используя механизмы активного транспорта экономно удалить из крови избыток натрия и воды. Выполнение второй задачи намного сложнее. Токсические продукты метаболизма непрерывно выделяются в кровь всеми органами и тканями. Соответственно почки постоянно очищают весь объём циркулирующей крови.

Очищение плазмы от токсических продуктов метаболизма происходит в два этапа:

1. Фильтрация;
2. Реабсорбция.



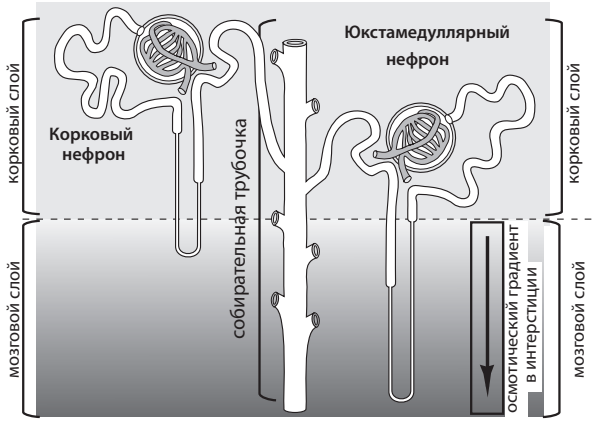
Функциональная структура почки – это нефрон. Нефрон состоит из:

1. Клубочка;
2. Канальца;
3. Собирательной трубочки.

В почечных клубочках под давлением из крови «выжимается» ультрафильтрат, иначе называемый первичной мочой. Фильтруются все вещества, за исключением белков плазмы. Далее по мере прохождения по канальцу нефрона из ультрафильтрата возвращается в кровь нужное количество воды, электролитов, глюкоза и аминокислоты, а избыток воды и электролитов вместе с токсическими продуктами метаболизма образуют вторичную мочу и удаляются из организма.

В течение суток в почечных клубочках образуется 180 литров ультрафильтрата, а в канальцах реабсорбируется 178 – 178,5 литров. 1,5 – 2 литра удаляется из организма в виде мочи. Объём плазмы – всего 3л. Таким образом, в течение суток весь объём циркулирующей плазмы в организме подвергается фильтрации и очистке от токсичных продуктов метаболизма 60 раз. Одновременно почки проводят коррекцию кислотно-основного и водно-электролитного гомеостаза.

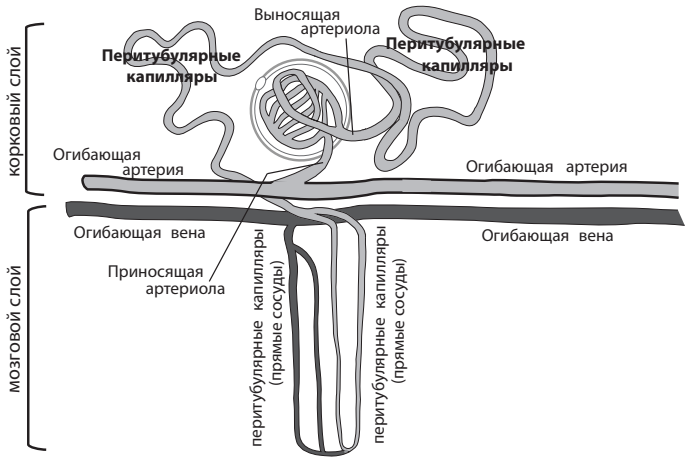
Два типа нефронов – корковые и юкстамедуллярные



В структуре почки выделяют два слоя, корковый и мозговой. Корковый слой – наружный, находится под капсулой почки. Мозговой слой – внутренний, находится со стороны мочеточника. На границе мозгового и коркового слоя проходят огибающие вена и артерия. 75% нефронов расположены в корковом слое почки. Эти нефроны называются корковыми. У корковых нефронов в верхние слои мозгового слоя почки опускается только часть петли Генли. 25% нефронов называются юкстамедуллярными. Юкста- означает «рядом, около». Клубочки этих нефронов расположены в корковом слое вблизи границы с медуллярным слоем, а длинная петля Генле проходит через весь мозговой слой почки. Благодаря функционированию юкстамедуллярных нефронов в интерстиции мозгового слоя почки создаётся осмотический градиент. Для создания высокой осмолярности организм использует мочевину и натрий. Аквопорины в сенке собирательной трубочки под действием антидиуретического гормона меняют проницаемость для воды. Если проницаемость высокая то вода под действием осмотических сил уходит в интерстиций и затем возвращается в кровь. Почка выделяет концнентрированную мочу.

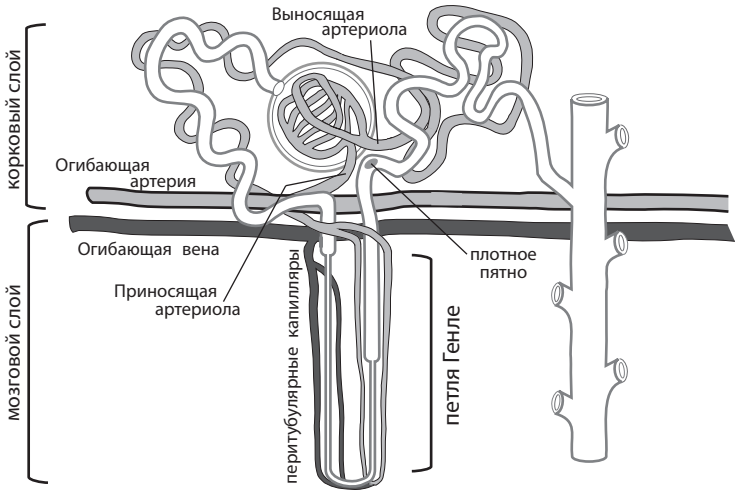
II.5.1.1 Кровоснабжение почки

Почечный кровоток – это 20% сердечного выброса или 600-800 мл/мин. Масса двух почек 300г или 0,4% от массы тела. К почке подходит почечная артерия, исходящая из брюшного отдела аорты. В почке почечная артерия делится на междолевые артерии, затем междольковые, которые образуют огибающие артерии. Огибающие артерии проходят по границе коркового и мозгового слоя почки и кровоснабжают нефроны. От нефрона кровь оттекает в огибающие вены. Из огибающих по междолевым в почечную вену и далее в нижнюю полую вену.



Кровоснабжение нефрона уникально. На одну артериальную линию последовательно «насажены» две капиллярные сети. Из огибающей артерии выходит приносящая артериола почечного клубочка, она входит в капсулу Боумена, там распадается на сеть клубочковых капилляров. Клубочковые капилляры выходя из капсулы Боумена впадают в выносящий сосуд. Этот выносящий сосуд клубочка имеет в стенках слой циркулярно расположенных гладких мышц. Гистологически это артериола! Обратите внимание, сеть клубочковых капилляров находится между двумя артериолами. Благодаря такому устройству в капиллярах клубочка поддерживается гидростатическое давление 60mmHg при колебаниях системного артериального давления от 75 до 160mmHg. Выносящая артериола клубочка вновь образует сеть капилляров сопровождающих извитой каналец нефрона. Эта часть капиллярной сети нефрона называется «перитубулярными капиллярами». Капилляры на участке, где они сопровождают петлю Генле и повторяют путь нисходящего и восходящего сегментов называются «прямыми сосудами». Высокое гидростатическое давление в капиллярах клубочка (60mmHg) обеспечивает клубочковую фильтрацию, а низкое давление в перитубулярных капиллярах (13 mmHg) создаёт условия для быстрой реабсорбции жидкости. Управляя сопротивлением приносящей и выносящей артериол, почки регулируют гидростатическое давление и в клубочковой, и в перитубулярной капиллярных сетях. Таким образом скорость фильтрации и реабсорбции меняется в соответствии с гомеостатическими потребностями.

Кровоснабжение нефрона



В соответствии с функцией почка имеет особенности кровоснабжения. Кровоснабжение нефрона берёт начало из огибающей артерии, а завершается в огибающей вене.

Кровоснабжение почечного клубочка.

Для создания в клубочке эффективного фильтрационного давления и приносящий, и выносящий сосуд в составе стенки имеют слой мышечных волокон. Оба сосуда являются артериолами.

Кровоснабжение проксимального извитого канальца представлено сетью капилляров оплетающих каналец.

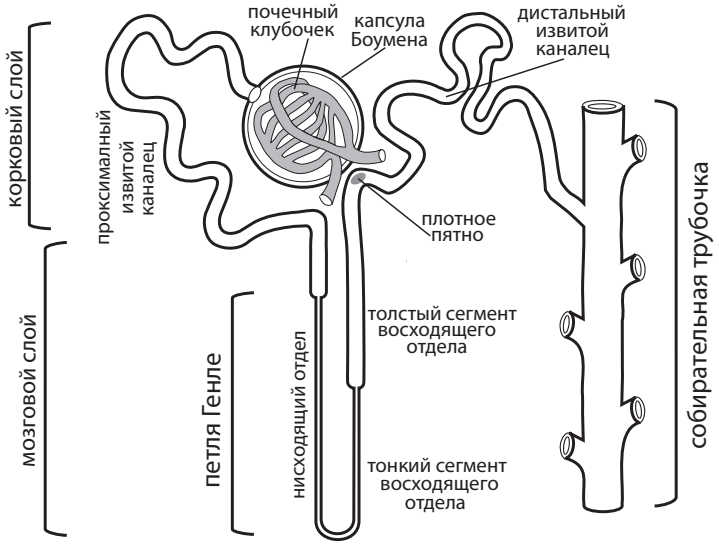
Вдоль петли Генле проходят длинные перитубулярные капилляры повторяющие направление канальца образующего эту петлю. По длине перитубулярные капилляры соответствуют петле Генле.

Кровоснабжение дистального извитого канальца представлено сетью капилляров оплетающих каналец.

II.5.1.2 Устройство нефрона

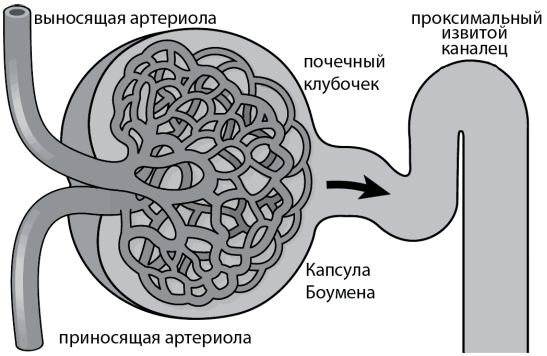
В соответствии со структурой и функцией мы рассмотрим нефрон по частям:

1. Клубочек;
2. Проксимальный извитой каналец;
3. Нисходящая часть петли Генле;
4. Тонкий сегмент восходящего отдела петли Генле;
5. Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле;
6. Дистальный извитой каналец;
7. Собирательная трубочка.



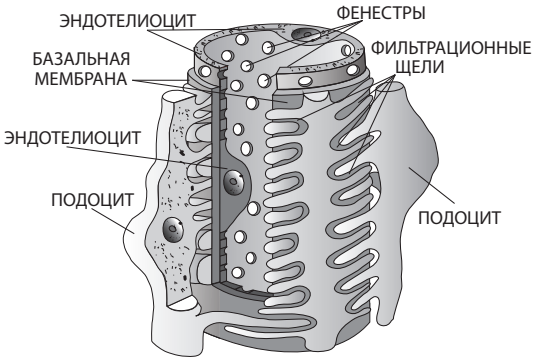
II.5.2 Клубочек

Клубочек – это соединительнотканная капсула, внутри которой находится капиллярное сосудистое сплетение. Капсула клубочка, или капсула Боумена открывается протоком в проксимальный извитой каналец. В капсуле Боумена происходит только фильтрация и никакой реабсорбции. Капиллярное сплетение клубочка отличается от остальных капилляров. Во-первых, и приносящий, и выносящий сосуд является артериолой. Это позволяет вне зависимости от системного артериального давления поддерживать в клубочке эффективное фильтрационное давление. (Цель 180л фильтрата в сутки).



Вторая особенность состоит в строении клубочковых капилляров. Стенки клубочковых капилляров образуют трёхслойный фильтр.

II.5.2.1 Клубочковый фильтр



Внутренний слой фильтра – это фенестрированные эндотелиоциты капилляров почечного клубочка. Эндотелиоциты капилляров содержит тысячи небольших отверстий-фенестр. Через фенестры легко проходит вода и растворенные вещества кроме белка. Фенестры непроницаемы для белков из-за отрицательного заряда гликокаликса на поверхности мембран эндотелиоцитов. Молекулы белка тоже несут отрицательный заряд. Одинаковые заряды отталкиваются.

Средний слой образован базальной мембраной капилляров почечного клубочка.

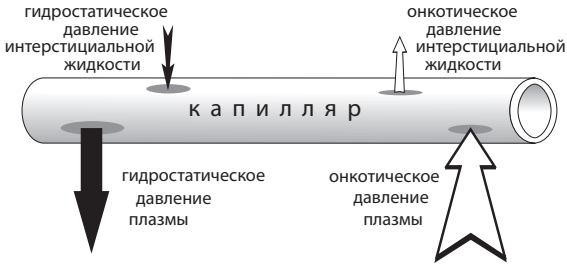
Базальная мембрана образована сетью фибрилл коллагена и протеогликанов. Через ячейки этой сети могут проникать вода и молекулы растворенных веществ. Базальная мембрана успешно препятствует фильтрации белков плазмы – за счёт высокого отрицательного заряда, связанного с протеогликанами. Наружный слой фильтра образуют подоциты. Подоциты – это клетки внутреннего эпителия капсулы Боумена. Подоциты поддерживают капилляры клубочка в пространстве капсулы Боумена и при этом оплетают капилляр с наружной стороны базальной мембраны многочисленными «ножками». Между этими выростами-ножками соседних клеток остаются «фильтрационные щели» шириной 20-50нм. Клеточные мембраны подоцитов в зоне формирования фильтрационных щелей содержат большое количество гликолипидов. Олигосахариные «ворсинки» гликолипидов выступают в просвет фильтрационных щелей. Углеводы клеточной мембраны несут отрицательный заряд и отталкивают отрицательно заряженные частицы. Углеводную оболочку клетки называют гликокаликсом.

Проникновение белков в первичную мочу предотвращается с помощью трёх слоев мембраны клубочка.

Нефротический синдром – это повышение проницаемости стенок клубочкового фильтра для молекул белка. Для этого достаточно утратить отрицательные заряды в области отверстий фильтра. Молекулы альбумина меньше отверстий фильтра и при отсутствии отрицательного заряда легко проходят через поры. Нарушение заряда мембран может быть следствием воспаления или интоксикации.

II.5.2.2 Силы Старлинга по отношению к капилляру почечного клубочка

Закон Старлинга для капилляра подробно описан выше [II.2.5.4.]
Для того, чтобы опереться на уже рассмотренный материал кратко напомним закон Старлинга о фильтрации и реабсорбции в капилляре. Как в любом другом капилляре фильтрация и реабсорбция в капилляре почечного клубочка зависит от взаимодействия четырёх сил Старлинга.



Четыре разнонаправленные силы Старлинга определяют интенсивность перемещения жидкости через стенку капилляра.

$$\mathbf{Q}f = \mathbf{K}f \cdot [(\mathbf{P}c - \mathbf{P}i) - \sigma \cdot (\boldsymbol{\pi}c - \boldsymbol{\pi}i)]$$

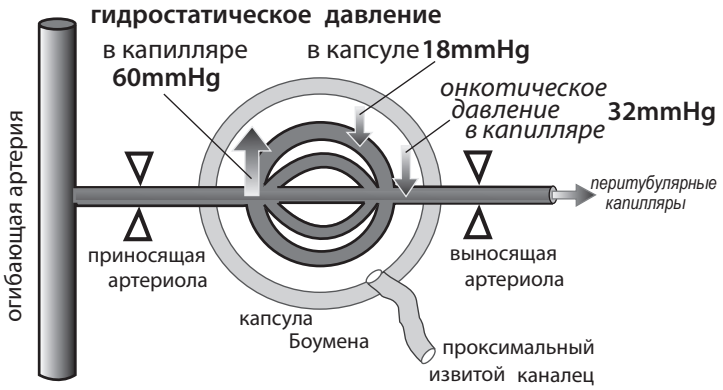
1. **P**c – гидростатическое давление жидкости внутри капилляра. Это давление стремится выдавить жидкость из капилляра в интерстиций.
2. **P**i–гидростатическое давление интерстициальной жидкости.
3. ***π***c–коллоидно-осмотическое давление в капиллярах.
4. ***π***i–коллоидно-осмотическое давление в интерстиции.

В тканях организма в среднем результирующее фильтрационное давление в капилляре составляет 0,3mmHg. В большинстве органов (кроме почек, мозга и печени) 99,95% транскапиллярного обмена происходит за счёт диффузии воды и растворенных веществ в обоих направлениях. Фильтрации и реабсорбции в большинстве органов подвергается всего 0,05% от объёма всей крови проходящей по капиллярному руслу. В целом организме за сутки – это составляет 20л. 18л реабсорбируется в капилляры, а 2л/сут возвращается в кровь по лимфатическим сосудам.

- Скорость капиллярной фильтрации – для организма в целом – 20л/сут.;
- Скорость капиллярной реабсорбции – для организма в целом – 18л/сут.;
- Возврат жидкости в кровь по лимфатическим сосудам – для организма в целом – 2л/сут.

Почечный кровоток – это всего 20% минутного объёма кровообращения при этом в течение суток в почечных клубочках образуется 180литров ультрафильтрата, а в канальцах реабсорбируется 178-178,5литров.

Закон Старлинга продолжает действовать и почечных клубочках, но соотношение сил принципиально меняется. Гидростатическое давление в капилляре клубочка – 60mmHg, в капсуле Боумена – 18mmHg. Онкотическое в капилляре – 32 mmHg. В результате эффективное фильтрационное давление составляет – 10mmHg. Из-за высокой проницаемости стенки клубочкового капилляра для всех растворенных веществ, осмотическим градиентом пренебрегаем. Результирующее давление фильтрации в клубочке 10mmHg.



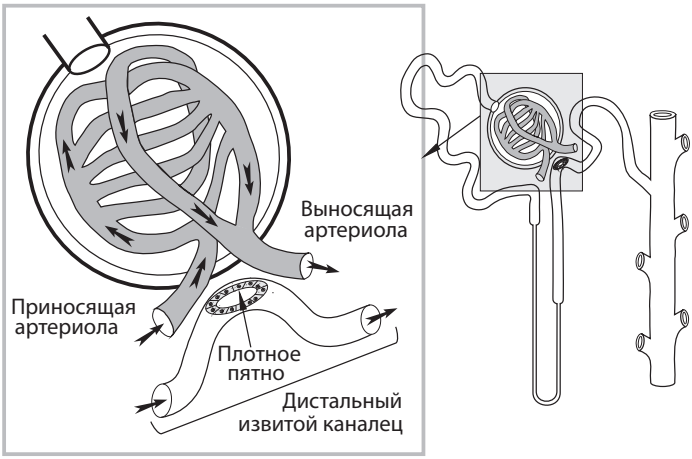
Результирующее давление фильтрации в клубочке 10mmHg

Почувствуйте разницу:

- Капиллярная фильтрация для всего организма – 20 л;
- Капиллярная фильтрация в почках – 180 л (120 мл/мин);
- Фильтрационное давление в тканях всего организма – 0,3mmHg;
- Фильтрационное давление в почках – 10mmHg.

Поддержание постоянства скорости фильтрации.

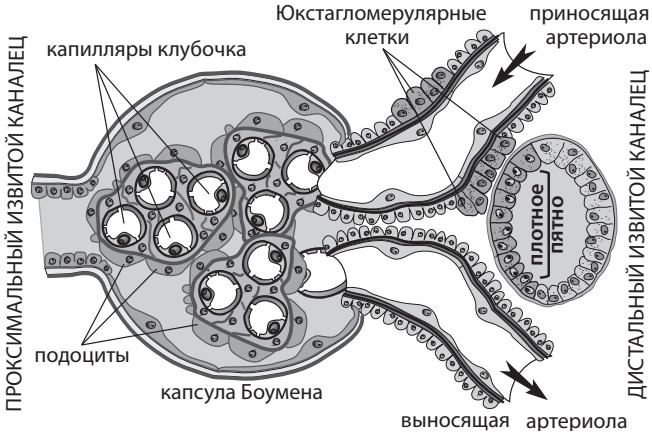
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяет эффективность работы почек. В норме гидростатическое давление в капилляре клубочка составляет 60mmHg. Такое высокое давление поддерживается за счёт управления тонусом приносящей и выносящей артериолы. СКФ остаётся в пределах физиологической нормы при колебаниях артериального давления от 75 до 160mmHg. Саморегуляцию почечного кровотока и СКФ обеспечивают механизмы обратной связи юкстагломерулярного аппарата (ЮГА).



II.5.2.3 Юкстагломерулярный аппарат

Юкстагломерулярный аппарат – это совокупность клеток почки, регулирующих СКФ и продукцию ренина. Юкста – означает «рядом, около». Юкстагломерулярный – значит: «рядом с клубочком». В состав ЮГА входят юкстагломерулярные клетки и клетки плотного пятна (macula densa). ЮГА расположен вблизи клубочка, в треугольнике, между приносящей и выносящей артериолами и изгибом дистального извитого канальца.

Macula densa (плотное пятно) расположено в области изгиба дистального извитого канальца нефрона между приносящей и выносящей артериолами. Клетки плотного пятна реагируют на изменение концентрации NaCl в моче. Ответ реализуется управляющими импульсами к констрикторам приносящей и выносящей артериол и сигналом на выделение/выработку ренина юкстагломерулярными клетками.

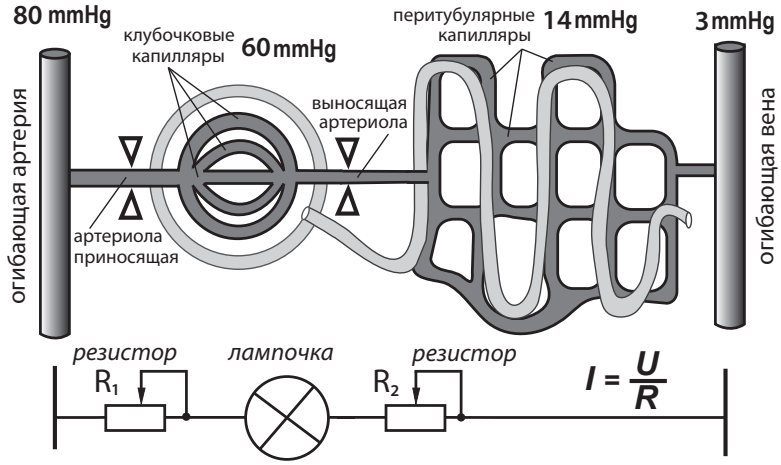


Юкстагломерулярные клетки находятся в стенках приносящей артериолы клубочка, это клетки гладкой мускулатуры, утратившие способность к сокращению, они осуществляют синтез, хранение и секрецию ренина, и эритропоэтина. Выброс ренина происходит в ответ на стимуляцию адреналином, уменьшение абсорбации хлорида натрия, на снижение давления в капиллярах клубочка.

II.5.2.4 Управление фильтрационным давлением

Рассмотрим роль приносящей и выносящей артериол в регуляции скорости клубочковой фильтрации. Главный регулятор потока крови через клубочковые капилляры – приносящая артериола. Если она не оказывает сопротивления (полностью дилатирована), давление в клубочковых капиллярах будет равно давлению в огибающей артерии. Если приносящая артериола полностью спазмирована кровь в капилляры не пройдёт и никакого давления в капиллярах вообще не будет. Управляя сопротивлением приносящей артериолы нефрон

поддерживает приток крови в клубочковые капилляры в пределах физиологической нормы при колебаниях артериального давления от 75 до 160mmHg. За счёт регуляции тонуса выносящей артериолы создаётся сопротивление обеспечивающее создание давления 60mmHg в капиллярах клубочка. Обеспечив фильтрацию система гломеруло-тубулярного кровоснабжения «не забывает» и про реабсорбцию, поэтому после выносящей артериолы гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах падает до10-14mmHg. Это намного ниже онкотического давления белков плазмы находящихся к капилляре. В результате перитубулярные капилляры ничего не выделяют, только всасывают, всасывают, всасывают.



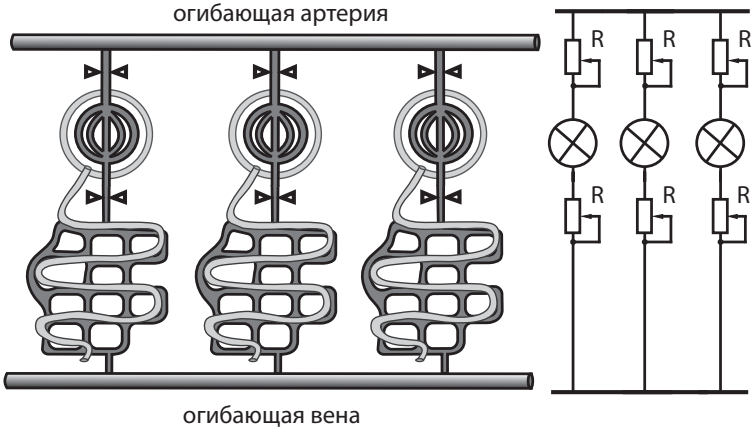
последовательное подключение резисторов и лампочки

Остаётся объяснить зачем на схеме приведён закон Ома для участка цепи постоянного тока с последовательным подключением сопротивлений?

Дело в том, что выдающийся физик Георг Симон Ом рассматривал электричество как жидкость текущую по трубочкам и, всеми нами горячо любимый закон Пуазёйля Жана Луи Мари – это частный случай закона Ома. Закон Ома позволяет нам ярче понять, что поток крови в системе кровоснабжения нефрона зависит от суммы сопротивлений, точно также, как ток в электрической цепи. Яркость лампы зависит от силы тока, как величина СКФ от потока крови. Мы можем менять яркость лампы меняя сопротивление любого резистора в отдельности или двух сразу. Итак, энергия движущая кровь через нефрон зависит от разности давлений между огибающей артерией и огибающей веной. Ток крови по капиллярам нефрона обратно пропорционален сумме сопротивлений приносящей и выносящей артериол, а давление на каждом последующем участке зависит от того на сколько снизилось на предыдущем. В строгом соответствии с законом природы нефрон расходует максимум давления на фильтрацию в клубочке, а небольшой остаток для продвижения крови по перитубулярным капиллярам. Ток крови в перитубулярных капиллярах слабый, давление низкое, а реабсорбция огромная (чуть меньше 180л/сут).

Параллельное подключение или общество равных возможностей.

Так устроено кровоснабжение нефронов. Все нефроны кровоснабжаемые из одной огибающей артерии возвращающие кровь в одну огибающую вену имеют одинаковый перепад давлений для организации клубочковой фильтрации. Тем не менее, в пределах имеющихся возможностей ЮГА каждого нефрона управляя тонусом приносящей и выносящей артериол регулирует скорость клубочковой фильтрации.



Ренин – ангиотензиновое взаимодействие.

Белок-фермент ренин с молекулярной массой 37 кДа состоит из 340 аминокислот. Вырабатывается юкстагломерулярными клетками, секретируется в кровь. Ренин – это первое звено в цепи гуморального механизма регуляции и увеличения СКФ. Выбрасывается в кровь в ответ на снижение давления в приносящей артериоле. Вступает в реакцию с ангиотензиногеном. Ангиотензиноген – белок из класса глобулинов, состоит из 453 аминокислот, постоянно вырабатывается в кровь печенью. При взаимодействии ренина с ангиотензиногеном образуется неактивный декапептид ангиотензин-I. Ангиотензин-I под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) превращается в активный гормон ангиотензин-II (гипертензин, или ангиотонин). Ангиотензин-II сужает кровеносные сосуды и стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками.

Ангиотензин превращающий фермент – мембранный протеин, протеолитически высвобождаемый с клеточной поверхности цинковой металлоэстеразой. Ангиотензин-превращающий фермент локализованный в на мембранах эндотелия сосудов, главным образом легких, а также в тканях почек. АПФ является бифункциональным ферментом, отщепляя С-концевой дипептид он переводит ангиотензин-I в ангиотензин-II, сильный прессорный пептид и разрушает гипотензивный пептид – брадикинин.

20% плазмы проходящей по капиллярам почечного клубочка превращается в фильтрат. Иначе говоря, просто-напросто выдавливается в капсулу Боумена через «дырявые» капилляры клубочка. В клубочке фильтруются все вещества, за исключением белков плазмы. В капсуле Боумена никогда ниакой реабсорбции нет.

II.5.2.5 Резюме по клубочковой фильтрации:

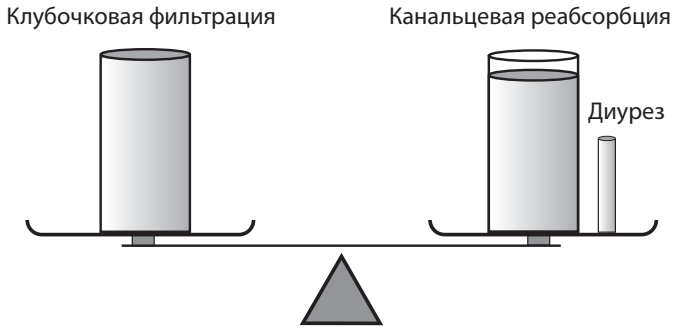
- В клубочках образуется 180л фильтрата или первичной мочи в сутки;
- Клубочковый фильтрат по составу идентичен плазме без белков.

В клубочках происходит только фильтрация.
В фильтрат уходит 20% плазмы проходящей через почки.
Клубочковый фильтрат по составу идентичен плазме без белков.

Всё. Больше в почке никакой фильтрации нет. Вся фильтрация происходит только в клубочках.

Этапный эпикриз.

Нормальное состояние клубочкового фильтра и сохранные механизмы саморегуляции обеспечивают образование клубочковго фильтрата из плазмы со скоростью 180л в сутки или 120 мл в минуту. Если очищенный от «шлаков» фильтрат не будет немедленно возвращаться в кровеносное русло, то за восемь минут из обращения будет исчезать литр плазмы. Очевидно, что такой темп потери жидкости быстро приведёт к катастрофе. В норме суточное количество мочи составляет менее одного процента от объёма клубочкового фильтрата. 99,2% фильтрата реабсорбируется в канальцах нефрона.

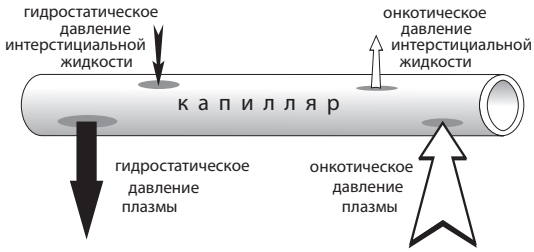


II.5.3 Переходим к реабсорбции

Почки образуют клубочковый фильтрат со скоростью 120 мл/мин (180 л/сут). Но это – полдела, вторая половина дела состоит в том, чтобы вернуть почти весь фильтрат в кровеносное русло, но оставить в моче токсические продукты метаболизма (1200мосм/сут), избыток воды и электролитов. Скорость возвращения обязательно должна быть равна скорости фильтрации. В противном случае можно очень быстро помереть от дегидратации, как от холеры. Клубочковая фильтрация процесс простой и понятный, как перенос воды в дырявом ведре: что успели донести – вернулось в кровеносное русло, что пролилось через дырку – фильтрат. Возврат фильтрата в кровеносное русло сложнее, потому что включает в себя два процесса. Во-первых реабсорбция фильтрата из канальца в интерстиций почки, а во-вторых реабсорбция из интерстиция в капилляр. Реабсорбция из интерстиция в капилляр процесс очень мощный в значительной степени определяющий жизнеспособность почки. Если произойдёт задержка жидкости в ткани почки, это приведет к повышению давления в органе, находящегося в плотной капсуле – нарушится микроциркуляция, и будет дезорганизована работа почки.

Реабсорбция в перитубулярные капилляры

Выше, говоря о клубочковой фильтрации, мы вспоминали силы Старлинга для капилляра.



В клубочковых капиллярах гидростатическое давление достигает 60mmHg и, как минимум, на 10mmHg превышает сумму всех сил Старлинга стремящихся вернуть жидкость в капилляр. В перитубулярных капиллярах напротив, доминирует коллоидно-осмотическое давление белков плазмы. Коллоидно-осмотическое давление белков плазмы в перитубулярных капиллярах составляет 32mmHg. Это значительно выше чем в других капиллярах организма. Такое высокое давление получилось после того, как пройдя через капилляры клубочка кровь потеряла 20% воды и растворенных веществ, но полностью сохранила белки. Более того, реабсорбции жидкости в перитубулярные капилляры будет способствовать гидростатическое давление интерстициальной жидкости.

Резюме по капиллярной реабсорбции.

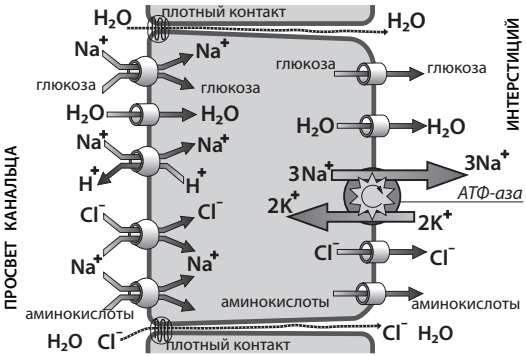
Соотношение сил Старлинга в перитубулярных капиллярах таково, что в них полностью отсутствует фильтрация. Суммарная реабсорбция в перитубулярные капилляры соответствует клубочковой фильтраци. Суточный объём реабсорбции – это суточный объём клубочковой фильтрации минус диурез (180л – 2л = 178л). Перитубулярные капилляры ничего не выделяют, только всасывают, всасывают, всасывают.

Интенсивная реабсорбция в перитубулярные капилляры – необходимое условие работы почек, поскольку весь фильтрат реабсорбированный из канальцев в интерстициальное пространство почки должен быть немедленно возвращен в кровеносное русло.

Объём реабсорбции в перитубулярные капилляры равен объёму клубочковой фильтрации за вычетом диуреза.

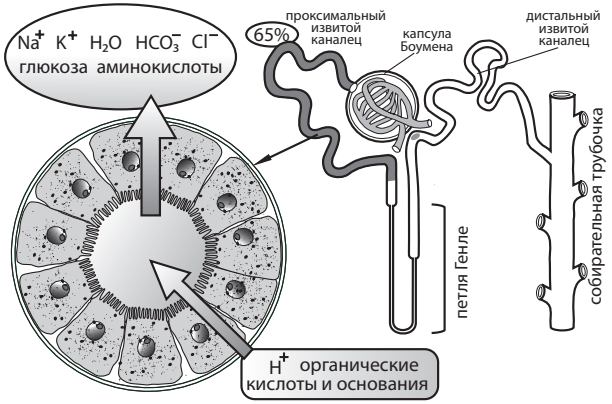
Приблизительно 178л в сутки.

II.5.4 Проксимальный извитой каналец



В норме в проксимальном извитом канальце полностью реабсорбируются аминокислоты и глюкоза. Одновременно из канальца реабсорбируются 65% натрия и воды. Площадь апикальной поверхности клеточных мембран значительно увеличена за счёт развитой щёточной каймы. Мембраны клеток включают в себя большое количество белков-переносчиков и транспортных каналов. Наибольшее количество белков-переносчиков вторично-активного котранспорта находится на апикальной поверхности, а Na^+/K^+-насосы расположены на базальных и латеральных поверхностях эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев работают как мощные насосные станции и потребляют большое количество энергии. Множество митохондрий непрерывно синтезирует АТФ, которая сказу же используется АТФазой Na^+/K^+- насоса. Именно работа Na^+/K^+-насоса обеспечивает удаление из канальцев почки почти всей массы воды и электролитов образующих клубочковый фильтрат. Первый и основной этап транспорта, это непрерывное активное удаление Na^+ из эпителиальной клетки в интерстициальное пространство. В результате внутри клетки формируется отрицательный заряд в 40мв. В канальце потенциал составляет примерно +8мв. Эта разность потенциалов и является электродвижущей силой перемещающей растворенные вещества в клетку из канальца. Для реабсорбции глюкозы и аминокислот из канальца организм использует механизм котранспорта. Белок-переносчик присоединяет ион Na^+ одновременно с транспортируемым веществом снаружи, затем под действием энергии вхождения Na^+ в клетку происходит конформация белка и транспортируемое вещество перемещается в клетку. После переноса белок принимает исходную форму и снова готов к работе. Из клетки канальцевого эпителия в интерстициальное пространство глюкоза и аминокислоты свободно диффундируют через канальные белки. В соответствии с законами осмоса вода следует за растворенными веществами.

На всём протяжении проксимального извитого канальца проходящий по нему раствор остаётся изоосмолярным плазме.

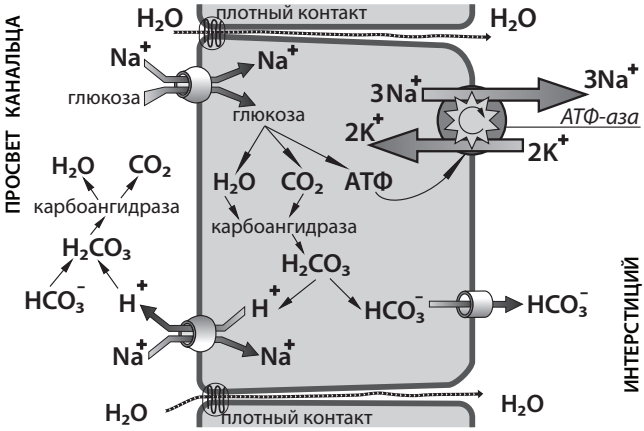


Со стороны всасывающей поверхности канальцевого эпителия межклеточные щели отсутствуют. Боковые поверхности эпителиальных клеток вблизи от щёточной каймы «сшиты» между собой нитями белка многократно переходящими из одной мембраны в другую. В результате апикальные поверхности эпителиальных клеток образуют единую, общую всасывающую поверхность. Область клеточных мембран, где происходит плотное смыкание клеток, называют «плотными контактами» (tight junctions) или десмосомами. Плотные контакты не позволяют веществам, находящимся в просвете свободно проникать в межклеточные щели. Боковые поверхности клеток на протяжении от плотных контактов до базальной мембраны не прилежат плотно друг к другу и образуют межклеточное пространство. В проксимальном извитом канальце плотные контакты высокопроницаемы для воды. В клеточной мембране также много каналов пропускающих воду. В результате происходит мгновенное выравнивание осмолярности канальциевого содержимого, цитоплазмы эпителиальных клеток и интерстиция. Вода следует за осмолями. Плотные контакты между клетками проксимальных канальцев частично проницаемы для ионов небольшого размера, таких как натрий, хлор, калий, кальций и магний, и позволяют им в значительном количестве диффундировать в интерстиций. На всем протяжении проксимального извитого канальца проходящий по нему раствор остаётся изоосмолярным плазме. В перитубулярные капилляры возвращается 65% изоосмолярного клубочкового фильтрата, но уже без токсичных метаболитов.

На протяжении проксимального извитого канальца в перитубулярные капилляры возвращается 65% изоосмолярного клубочкового фильтрата.

Транспорт иона бикарбоната, интересен по двум причинам. Во-первых, здесь участвует карбоангидраза, а во-вторых, ион бикарбоната не пересекает апикальную мембрану эпителиальной клетки проксимального канальца, он исчезает в канальце и появляется внутри клетки. Затем по каналу выходит в

интерстиций как анион из отрицательно заряженной цитоплазмы. В деталях это волшебство происходит так: Эпителиальные клетки проксимального канальца расходуют много энергии для работы Na^+/K^+-насоса. Для этого синтезируется АТФ и окисляется глюкоза. При окислении глюкозы образуются углекислый газ и вода. В присутствии фермента карбоангидразы вода и углекислый газ мгновенно образуют угольную кислоту. Угольная кислота диссоциирует на ион водорода и ион бикарбоната. Бикарбонат выходит в интерстиций как анион из отрицательно заряженной цитоплазмы, а ион водорода выбрасывается в просвет канальца через апикальную мембрану. Для удаления иона водорода используется механизм контртранспота за счёт вхождения Na+ в клетку из канальца. В канльце реакция идёт в противополжном направлении. Ион водорода сливается с бикарбонатом, получается угольная кислота. Угольная кислота в присутствии фермента карбоангидразы расположенного на апикальной поверхности клетки распадается на углекислый газ и воду. Так исчезает ион бикарбоната в просвете канальца. Ион бикарбоната как и полагается аниону влечёт за собой в интерстиций катион Na^+. Поскольку стенки проксимального канальца высоко проницаемы для воды она реабсорбируется из канальца вместе с натрием и бикарбонатом. Осмолярность жидкости в канальце и в интерстиции при этом не изменяется.



Препараты способные ингибировать карбоангидразу снижают реабсорбцию в проксимальном канальце и тем самым увеличивают диурез. Это диакарб и ацезоламид. Это довольно слабые диуретики. Во-первых, с бикарбонатом реабсорбируется относительно небольшая часть фильтрата, а во-вторых, у нефрона для того чтобы сделать всё по своему, в запасе ещё петля Генле, дистальный извитой каналец и собирательная трубочка.

Диакарб и ацезоламид ингибируя карбоангидразу, снижают реабсорбцию в проксимальном канальце и тем самым увеличивают диурез.

Секреция в проксимальном канальце.

В проксимальном канальце помимо реабсорбции воды, электролитов глюкозы и аминокислот происходит активная секреция органических кислот и оснований. Это в основном конечные продукты метаболизма, которые должны быть быстро удалены из организма. Почка работает под девизом: «Кровь прошедшая через почку возвращается в системный кровоток очищенной». Вначале, 20% плазмы проходящей через почки уходит в фильтрат, и все токсичные метаболиты попавшие в фильтрат, уже не вернутся в кровь, они реабсорбции не подлежат. Но этого недостаточно. Из перитубулярных капилляров, оплетающих проксимальный извитой каналец, за счёт секреции удаляются из крови органические кислоты и основания, соли желчных кислот, оксалаты, ураты и катехоламины. Фильтрация в клубочках плюс секреция этих веществ в проксимальный каналец при отсутствии реабсорбции в обеспечивают быстрое удаление их с мочой.

В дополнение к метаболитам почки выделяют многие лекарственные препараты или токсины путём непосредственной секреции в просвет канальцев, таким образом быстро очищая кровь. Для некоторых препаратов, например пенициллина и салицилатов, такое интенсивное выведение создает проблему поддержания терапевтически эффективной концентраций препарата в крови.

Секреция в проксимальных канальцах – усиление детоксикации.

Максимальный транспорт.

Главное вещество, о котором говорят про максимальный транспорт – это глюкоза. При рассмотрении водно-электролитных нарушений глюкозурия – это фактор увеличивающий диурез. Концентрация глюкозы в клубочковом фильтрате такая же, как в плазме. В норме за время прохождения фильтрата по проксимальному извитому канальцу вся глюкоза реабсорбируется. Способность канальцевого эпителия реабсорбировать глюкозу зависит от количества белков-переносчиков вторично активного котранспорта глюкозы. Максимальное количество вещества в единицу времени, которое может быть реабсорбировано, называется **максимальным транспортом.**

Максимальный транспорт глюкозы взрослого в среднем 375 мг/мин. Средний темп фильтрации 125 мг/мин. Если канальцевая нагрузка превышает 375 мг/мин, избыток глюкозы появляется в моче. Для белков-переносчиков определяющим результат их работы является не концентрация глюкозы в плазме (и как следствие в фильтрате), а абсолютное количество миллиграмм в минуту проходящих по канальцам. Предел производительности белков-переносчиков превышается как при гипергликемии, так и при увеличении скорости клубочковой фильтрации. У беременных на фоне физиологической гиперволемии при нормальной концентрации глюкозы крови может наблюдаться глюкозурия за счёт увеличения скорости клубочковой фильтрации. У здорового донора отдавшего одну почку максимальный транспорт глюкозы уже не 375мг/мин, а 187мг/мин. У такого человека в два раза меньше нефронов и, соответственно, в два раза меньше белков-переносчиков.

Осмотические диуретики.

Если глюкоза не реабсорбировалась в проксимальном канальце, она останется в моче. Дальше по ходу нефрона в эпителии канальцев белки-транпортёры глюкозы отсутствуют. В соответствии с законами осмоса один миллимоль глюкозы равен одному миллиосмолю. Поскольку в проксимальном канальце стенки проницаемы для воды, вода остается с глюкозой. Осмолярность жидкости в канальце и в интерстиции при этом не изменяется. Если у пациентов с сахарным диабетом на фоне гипергликемии появляется глюкозурия они страдают от мочеизнурения и жажды.

В настоящее время главный осмотический диуретик в клинической практике – это маннитол, по химической природе шестиатомный спирт, который не метаболизируется в организме. Он не всасывается в кишечнике и при пероральном приёме работает как слабительное. При внутривенном введении полностью выделяется почками. Маннитол, попавший в клубочковый фильтрат, уже не реабсорбируется и удаляется с мочой. Основным условием эффективной работы маннитола является сохранность клубочковой фильтрации.

II.5.5 Петля Генле

Петля Генле и реасорбция фильтрата.

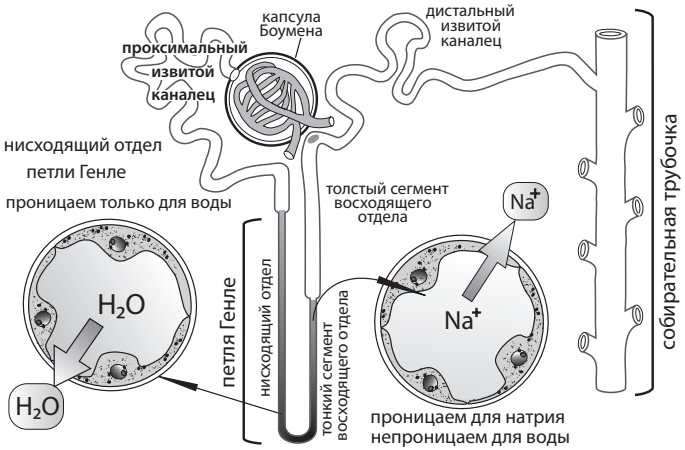
При движении по петле Генле из фильтрата возвращается в перитубулярные капилляры 25% воды и растворенных веществ.

Петля Генле состоит из трёх сегментов:

1. тонкого нисходящего
2. тонкого восходящего
3. толстого восходящего.

Сегменты отличаются по функции.

II.5.5.1 Нисходящий отдел петли Генле

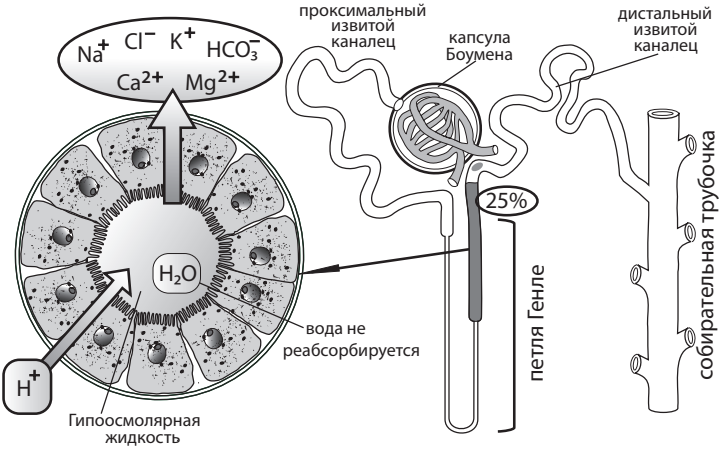


Нисходящий отдел петли однородный на всем протяжении, является сплошным тонким сегментом. Здесь эпителиальные клетки уплощенные, а плотные контакты между ними проницаемы только для воды. Клетки эпителия тонкого нисходящего сегмента лишены щёточной каемки, бедны митохондриями и обладают минимальным уровнем метаболической активности. Здесь нет никакого активного транспорта. На всём протяжении нисходящего отдела через его стенки уходит вода и только вода. На протяжении нисходящего отдела петли Генле реабсорбируется в капилляры 20% воды. Растворитель уходит, а растворенные вещества остаются. В результате концентрация растворенных веществ нарастает по мере погружения в мозговой слой почки. В области сосочка, рядом с тем местом где собирательные трубочки открываются в малые чашечки, а петля Генле поворачивает на 180 градусов осмолярность раствора в петле достигает максимальной величины для данного организма в данных условиях. При значительной дегидратации максимально возможная осмолярность – 1200мосм/л.

II.5.5.2 Восходящий отдел петли Генле

Восходящий отдел петли Генле делится на два сегмента, тонкий и толстый. Оба сегмента восходящей части (тонкий и толстый) непроницаемы для воды. При движении по восходящей части петли фильтрат сохраняет оставшуюся воду, но теряет растворенные вещества (преимущественно ионы натрия и хлора). Таким образом, снижается концентрация растворенных веществ в фильтрате и, соответственно, осмолярность раствора. Если нисходящий отдел петли, погружаясь в мозговой слой, теряет воду и фильтрат становится все более концентрированным, то после поворота, по мере приближения к границе мозгового и коркового слоёв концентрация раствора снижается (за счёт потери растворенных веществ). В тонком сегменте перемещение иона натрия происходит пассивно, за счёт градиента концентраций. Клетки эпителия тонкого восходящего сегмента лишены щёточной каемки, бедны митохондриями и обладают минимальным уровнем метаболической активности. Количество ионов Na+ реабсорбируемое в тонком сегменте восходящей части петли Генле невелико.

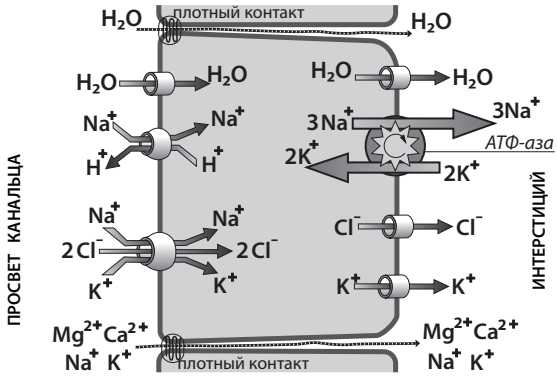
Толстый сегмент восходящей части петли Генле



Толстый сегмент петли Генле, начинается с половины восходящего отдела. Стенки образованы крупными эпителиоцитами. Эти клетки обладают высокой метаболической активностью. В митохондриях вырабатывается большое количество АТФ, а Na^+/K^+-насосы расположенные на базальной и боковых поверхностях выбрасывают натрий из клеток и создают условия для работы систем вторично активного транспорта. Белки вторично активного транспорта расположены на апикальной поверхности эпителиоцитов. Белки контртранспорта выделяют ион водорода в обмен на вхождение в клетку одного иона натрия. Котранспортные белки толстого сегмента восходящей петли Генле активно реабсорбируют ионы Na^+, K^+ и Cl^-. В результате работы этих двух систем вторичного транспорта 25% общего количества электролитов реабсорбируется из фильтрата в толстом сегменте петли Генле. В толстом сегменте восходящего отдела петли Генле помимо вторично-активного транспорта через клетки, между эпи-

телиоцитами через плотные контакты происходит реабсорбция катионов Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^+ и K^+ сразу в интерстициальное пространство, а затем в капилляры.

Такая диффузия катионов происходит, поскольку в канальце создается положительный заряд (около 8 мВ), возникающий в результате небольшой утечки калия в просвет канальца на фоне мощной работы Na^+/K^+-насосов. Ca^{2+} и Mg^{2+} диффундируют пассивно через межклеточные промежутки.



Большая часть реабсорбции натрия через апикальную мембрану в толстом сегменте восходящего отдела выполняется белком-переносчиком, совместно транспортирующим 1 ион Na^+, 2 иона Cl^- и 1 ион K^+. Этот котранспортный белок апикальной мембраны использует энергию, с которой ионы Na^+ по градиенту концентрации устремляются в клетку. Именно этот котранспортный белок-переносчик является «мишенью» для петлевых диуретиков. Фуросемид, этакриновая кислота и буметанид блокируют действие котранспортного белка.

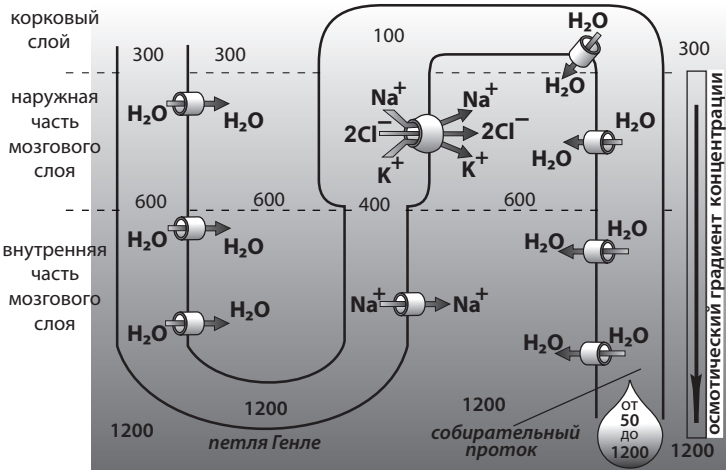
Транспорт иона бикарбоната.

В толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, как и в проксимальном канальце происходит транспорт иона бикарбоната. Механизм транспорта точно такой же как в проксимальном канальце. При синтезе АТФ энергия получается за счёт окисления глюкозы. Продукты окисления глюкозы – это углекислый газ и вода. Фермент карбоангидраза мгновенно преобразует воду и углекислый газ в угольную кислоту. Угольная кислота диссоциирует на ион водорода и ион бикарбоната. Бикарбонат выходит в интерстиций как анион из отрицательно заряженной цитоплазмы, а ион водорода выбрасывается в просвет канальца через апикальную мембрану. Для удаления иона водорода используется механизм контртранспота за счёт вхождения Na^+ в клетку из канальца. В канльце реакция идёт в противополжном направлении. Ион водорода сливается с бикарбонатом, получается угольная кислота. Угольная кислота в присутствии фермента карбоангидразы расположенного на апикальной поверхности клетки распадается на углекислый газ и воду. Так исчезает ион бикарбоната в просвете канальца и появляется в интерстиции.

II.5.5.3 Петля Генле и противоточный концентратор

Из вышесказанного понятно, что из проксимального извитого канальца в нисходящий отдел петли на границе коркового и мозгового слоя поступает изоосмолярный фильтрат. К этому моменту 65% фильтрата уже реабсорбировалось в проксимальном канальце. Если в клубочке и в начале проксимального канальца поток первичной мочи составляет 120мл/мин, то потеряв 65% объёма, скорость снижается до 40мл/мин. Дальше по мере погружения в мозговой слой из фильтрата удаляется вода. Нисходящий отдел петли Генле проницаем только для воды.

У любознательного читателя сразу возникнут два вопроса: во-первых, какие силы вытягивают воду из нисходящего сегмента, а во-вторых, куда эта вода девается? На оба вопроса ответ один: воду активно втягивают в себя проходящие рядом длинные тонкие кровеносные капилляры сопровождающие петлю Генле. Эти капилляры называются прямыми сосудами. Прямые сосуды являются частью сети перитубулярных капилляров. Сеть перитубулярных капилляров кровоснабжается «по остаточному принципу», после выносящей артериолы клубочка. Поэтому гидростатическое давление в этих капиллярах низкое, – всего 13mmHg, онкотическое высокое, – 32mmHg. Такое соотношение сил Старлига формирует главное свойство этих капилляров они только реабсорбируют (всасывают). При таком соотношении сил Старлига ни о какой фильтрации из перитубулярных капилляров говорить не приходится.

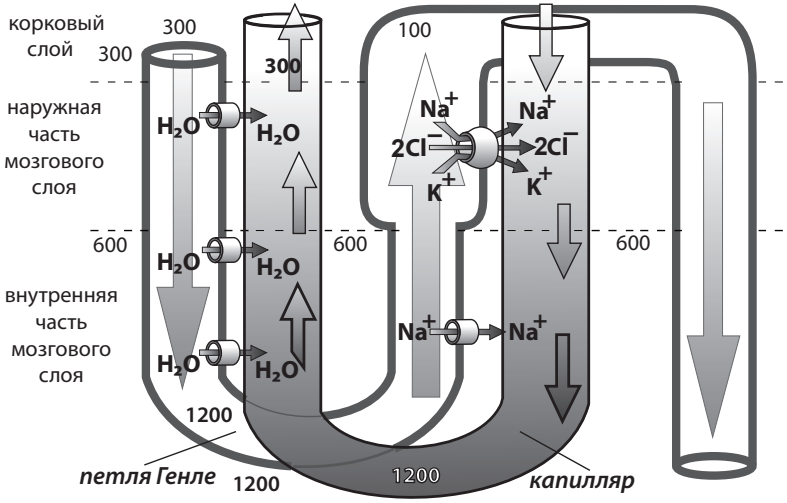


Таким образом, как уже говорилось выше:

В области сосочка, рядом с тем местом, где собирательные протоки открываются в малые чашечки, а петля Генле поворачивает на 180 градусов, осмолярность раствора в петле достигает максимальной величины для данного организма в данных условиях. При значительной дегидратации максимально возможная осмолярность – 1200мосм/л.

Петля поворачивает обратно, к границе с корковым слоем, отсюда начинается восходящий отдел петли и здесь, из фильтрата начинают удаляться растворенные вещества, а вода остаётся в канальце. При этом, естественно, концентрация раствора и осмолярность снижается. Основную работу по удалению растворённых веществ выполняют системы активного транспорта толстого сегмента восходящей части петли Генле. К тому моменту, когда фильтрат по восходящему отделу петли Генле доходит до границы коркового и мозгового слоёв осмолярность может снижаться до 100мосм/л. Очевидно, что растворенные вещества, удаляемые из фильтрата всасываются в прямой сосуд проходящий рядом.

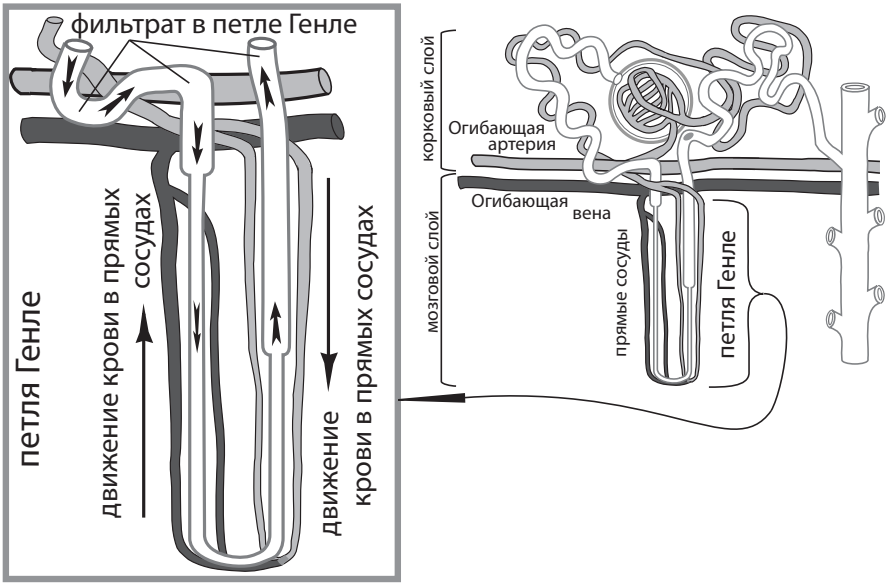
Вот здесь возникает настоящий инженерный вопрос: В каком направлении должна двигаться кровь в капилляре, чтобы последовательно принимая в себя растворенные вещества и воду, возле точки поворота петли иметь максимальную осмолярность, а при впадении в огибающую вену быть изотоническим раствором? Единственно возможный правильный ответ: Кровь в прямых сосудах всегда движется в направлении противоположном движению фильтрата. Капилляр погружающийся в мозговой слой находится рядом с восходящим отделом петли и, реабсорбируя электролиты увеличивает осмолярность крови до максимально возможного уровня.



В точке поворота и в капилляре и в петле максимально-возможная концентрация растворенных веществ и осмолярность. Когда капилляр возвращается к границе коркового и мозгового слоёв он поднимается рядом с нисходящим отделом петли Генле интенсивно реабсорбируя воду. К моменту впадения в огибающую вену осмолярность крови в капилляре возвращается к физиологической норме.

Очень важно важно не забывать, что в отличии от канальца нефрона, притубулярный капилляр на всём своём протяжении высоко проницаем для воды и электролитов. За счёт того, что в притубулярных капиллярах низкое гидростатическое и высокое онкотическое давление, он выравнивает свой внутренний состав, за счёт диффузии, с составом окружающей межклеточной жидкости интенсивно принимая в себя то, чего в интерстиции больше. При погружении в мозговой слой – это электролиты, а при возвращении из глубины мозгового слоя к границе с корковым – это вода.

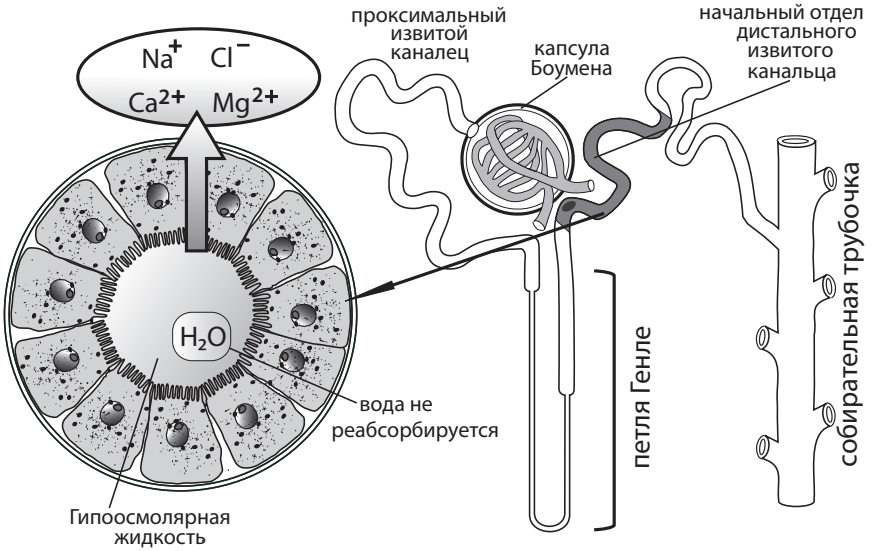
Эта схема позволит Вам представить положение петли Генле юкстамедулярного нефрона относительно других структурных частей почки.



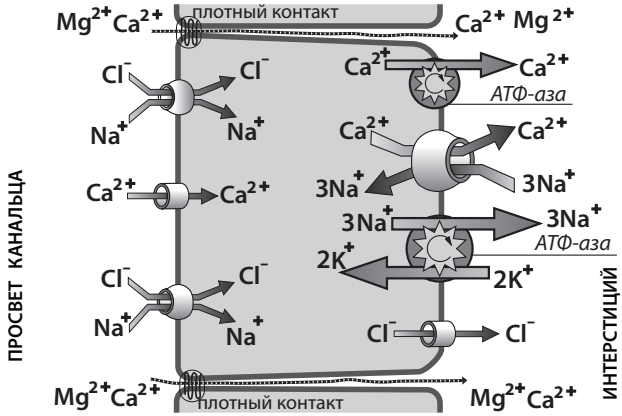
II.5.6 Дистальный извитой каналец

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле заканчивается там, где изгиб канальца между приносящей и выносящей артериолами формирует юкстагломерулярный аппарат. От этой точки начинается дистальный извитой каналец. В дистальном извитом канальце выделяют начальный отдел и конечный отдел. По своей структуре и функции эти отделы сильно различаются.

Начальный отдел дистального канальца по структуре и резорбтивным свойствам похож на толстый сегмент восходящего отдела петли Генле. Стенка канальца непроницаема для воды и мочевины. Здесь активно реабсорбируются из фильтрата натрий, кальций, магний и хлор. Концентрация фильтрата здесь может снижаться до 50мосм/л. В начальном отделе дистального канальца реабсорбируется около 5% NaCl от общего объёма фильтрации. Котранспортный белок одновременно перемещает Na^+ и Cl^- из канальца в клетку, а Na^+/K^+-насос через базолатеральную мембрану удаляет натрий из клетки. Ионы Cl^- через каналы следуют за Na^+ в межклеточную жидкость и реабсорбируются в капилляры.



Тиазидные диуретики блокируют работу белка-котранспортёра натрия и хлора на апикальных мембранах эпителиальных клеток дистального извитого канальца.

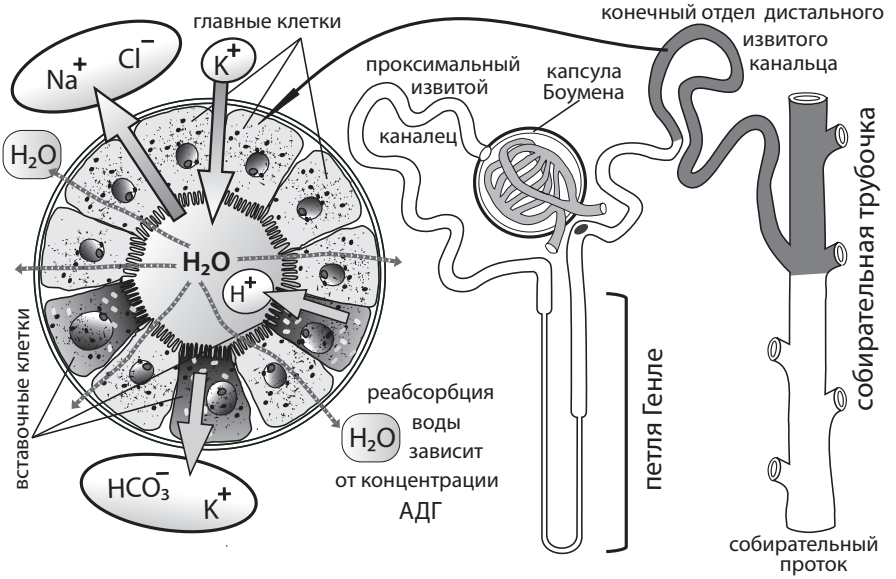


Важной особенностью транспорта в начальном отделе дистального канальца является транспорт кальция. На апикальной стороне клеточной мембраны есть каналы специфичные для иона Ca^{2+}. Через эти каналы происходит диффузия иона Ca^{2+} в клетку за счёт разности электрических потенциалов. В канальце потенциал, плюс 8мв, а в клетке за счёт работы Na^+/K^+-насосов поддерживается минус 40мв. Проходимость кальциевых каналов на апикальной части клеточной мембраны определяется активностью паратиреодного гормона. На базолатеральных сторонах мембран эпителиальных клеток расположены целых две системы транспорта кальция. Это кальциевая АТФ-аза и контртранспортный белок перемещающий одновременно три иона Na^+ в клетку и один ион Ca^{2+} из клетки в интерстиций. Реабсорбция ионов Ca^{2+} из фильтрата в капилляры высокоэнергозатратный процесс.

Начальный отдел дистального канальца –
это основное место действия паратиреодного гормона
и реабсорбции ионов Ca^{2+}.

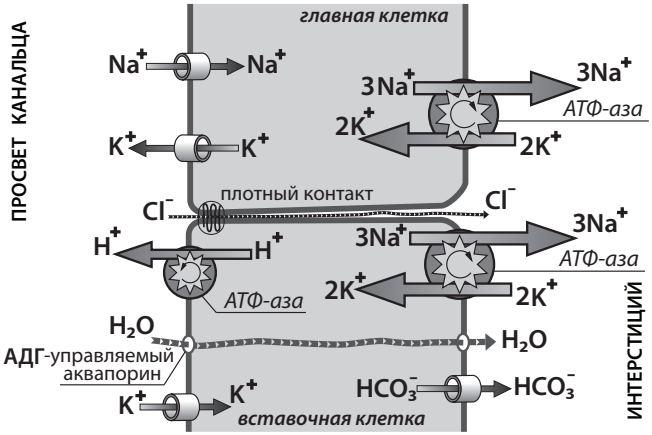
II.5.7 Конечный отдел дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки

Примерно от середины дистального канальца внутренняя структура меняется, появляется разделение на два типа клеток: главные и вставочные. С этого места меняются функциональные особенности канальца. Вторую половину дистального канальца называют: конечный отдел дистального канальца. А дальше идёт корковый отдел собирательной трубочки. Конечный отдел дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки рассматривают как единую функциональную систему. В корковом отделе собирательной трубочки те же два типа клеток, что и в конечном отделе дистального канальца. Эти клетки ведут себя абсолютно так же как клетки конечного отдела дистального канальца. Главные клетки реабсорбируют натрий и воду из канальцев и секретируют ионы K^+. Вставочные клетки реабсорбируют калий и секретируют в просвет канальца ионы H^+.



Главные клетки на базолатеральных сторонах мембран имеют большое количество Na^+/K^+-насосов. Эта система первичного транспорта в главных клетках находится под контролем альдостерона. Альдостерон повышает активность АТФ-азы Na^+/K^+-насоса и, одновременно, увеличивает проницаемость калиевых и натриевых каналов на апикальной поверхности главных клеток. В результате в этой зоне происходит активная реабсорбция натрия и секреция калия.

Главные клетки являются «мишенью» двух групп диуретических препаратов – это антагонисты альдостерона (верошпирон, сронолактон, альдактон) и калий- сберегающие диуретики, блокаторы натриевых каналов(триамтерен).



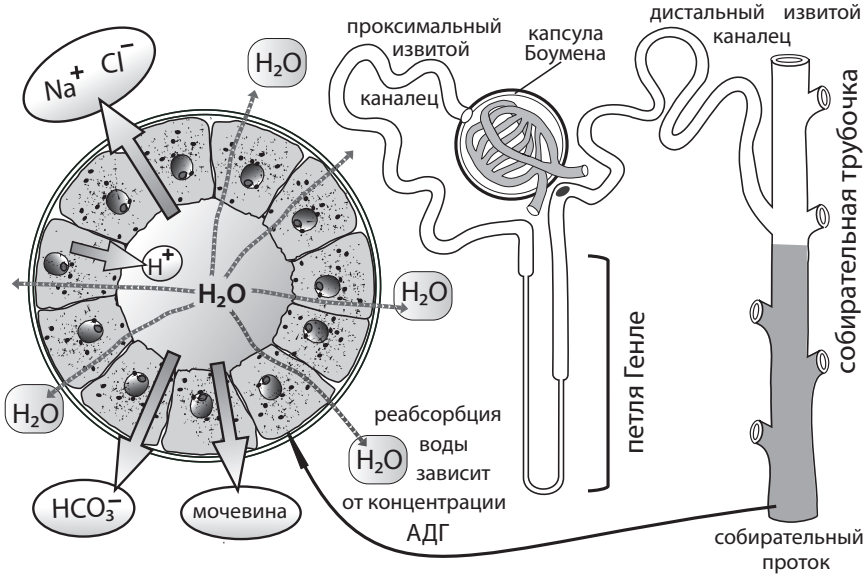
Вставочные клетки секретируют в просвет канальца ионы H^+ с помощью водород-транспортирующей АТФ-азы расположенной на апикальной мембране и выделяют ион бикарбоната в интерстиций. Таким образом они участвуют в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме. Кроме того вставочные клетки способны реабсорбировать ионы калия из просвета канальца.

Конечный отдел дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки – это место действия альдостерона.

Конечный отдел дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки – это место действия двух групп калий-сберегающих диуретических препаратов:

- **антагонистов альдостерона**
- **блокаторов натриевых каналов**

II.5.8 Собирательный проток



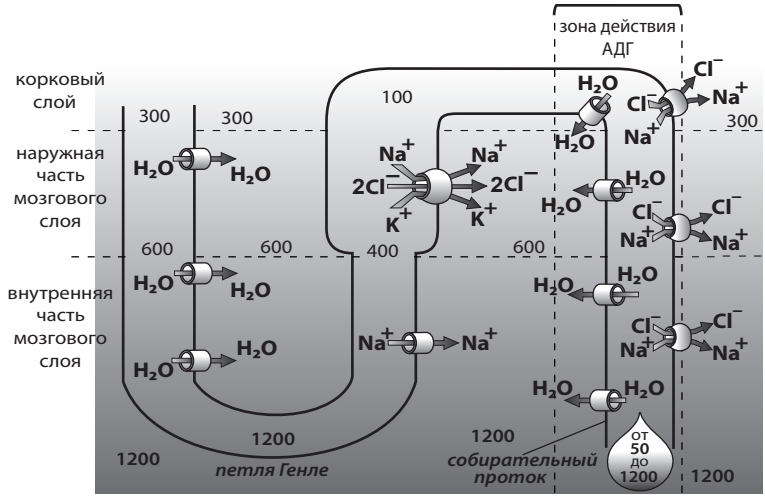
Когда собирательная трубочка погружается в мозговой слой почки, меняется её структура, физиологические свойства и, соответственно имя. Собирательная трубочка в мозговом слое почки называется собирательным протоком. Внутренние стенки собирательных протоков образованы клетками кубической формы с гладкой поверхностью и меньшим количеством митохондрий, чем у клеток собирательной трубочки мозгового слоя. Там где начинается собирательный проток, меняется структура эпителиальных клеток и заканчивается действие альдостерона. Активный транспорт ионов натрия и хлора в этом отделе не такой мощный, как в других «толстых» сегментах нефрона, поскольку апикальная поверхность клеточных мембран не имеет щёточной каймы, а митохондрий значительно меньше. Кроме того и кровоснабжение мозгового слоя почки по сравнению с корковым бедное. То есть, для осуществления активного транспорта нет достаточных энергетических ресурсов. Впрочем, реабсорбировать растворенные вещества в собирательном протоке и не требуется, всё что нужно, кроме воды, уже реабсорбировано раньше. На этапе прохождения по собирательному протоку окончательно решается вопрос: «Сколько воды отдаст организм с мочой?» В соответствии с законами осмоса вода через полупроницаемую мембрану движется в сторону большей концентрации растворенных веществ «вода следует за осмолями». Выше мы описали, как в интерстиции мозгового слоя почки создается осмотический градиент концентрации, нарастающий от границы с корковым слоем по направлению к сосочку. Максимально возможная осмолярность интерстициальной жидкости у сосочка – 1200мосм/л. Теперь всё зависит от того насколько медленно моча прдвигается по собирательному протоку и насколько проницаемы для воды его стенки. Проницаемость стенок протока для воды зависит от концентрации антидиуретического гормона.

II.5.9 Концентрирование мочи

Проницаемость конечного отдела дистального канальца, собирательной трубочки и собирательного протока для воды зависит от концентрации антидиуретического гормона (АДГ). При описании физиологических эффектов АДГ используют термин дистальный отдел нефрона. *Дистальный отдел нефрона* включает в себя три вышеназванные части нефрона, а именно: конечный отдел дистального канальца, собирательную трубочку и собирательный проток. Это место действия АДГ в почке.

Конечный отдел дистального канальца, корковый отдел собирательной трубочки и собиательный проток – это место действия АДГ.

Чем выше концентрация АДГ, тем сильнее открываются аквопориновые каналы дистального отдела нефрона. Чем выше проницаемость аквопориновых каналов, тем большее количество свободной воды реабсорбируется в интерстиций мозгового слоя почки.

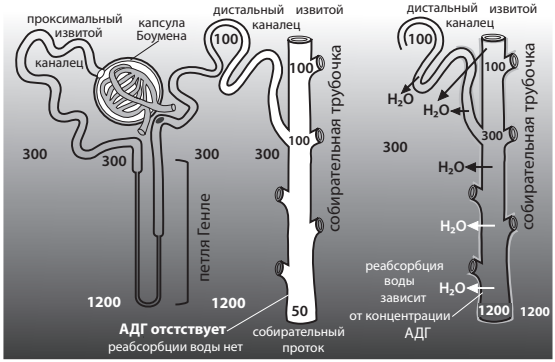


Максимальное открытие аквопориновых каналов приводит к выравниванию осмолярности мочи и интерстициальной жидкости мозгового слоя почки. Вода движется по законам осмоса в соответствии с градиентом концентрации. Вода стремительно реабсорбируется на последнем этапе образования мочи. Максимально возможная осмоярность мочи при высокой активности АДГ достигает 1200мосм/л. Таким образом, при высоких концентрациях АДГ, мочи выделяется мало но при этом моча очень концентрированная, с высоким удельным весом.

При высоких концентрациях АДГ:
- **мочи мало**
- **моча концентрированная**

Эффекта уменьшения диуреза естественно ожидать исходя из названия гормона: анти-диуретический, или противо-мочевыделительный. Но, даже если, организм используя АДГ сберегает воду он должен избавляться от токсичных продуктов метаболизма, поэтому моча концентрированная.

Низкая концентрация АДГ в крови приводит к противоположному результату. АДГ это единственный и неповторимый ключик, который открывает аквопориновые каналы конечного отдела дистального канальца, собирательной трубочки и собирательного протока. Нет АДГ – нет реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона. На этом, заключительном этапе образования мочи должно реабсорбироваться всего-навсего 10% воды, все остальное уже возвращено раньше. Правда, эти 10% от 180л/сут составляют 18л/сут. Выделять 18 литров мочи в сутки и компенсировать потери жидкости выпивая 18 литров жидкости очень утомительно и этот синдром называют «мочеизнурением».



Дефицит АДГ проявляется мочеизнурением (полиурией) и жаждой (полидипсией). Поскольку пациент стремительно теряет жидкость в виде свободной воды, промедление с восполнением дефицита приводит к быстрому формированию гиповолемии и гипернатриемии. Спасением для этих пациентов является использование синтетических аналогов АДГ. Это заболевание называется *Несахарный диабет.*

Несахарный диабет – это дефицит АДГ проявляется мочеизнурением(полиурией) и жаждой(полидипсией).

Нечувствительность аквопоринов к АДГ развивается при употреблении алкоголя, литийсодержащих препаратов, амфотерицина-Б. Проявления данного синдрома те же, что и при дефиците АДГ.

II.5.10 АДГ – он же Вазопрессин

АДГ – это антидиуретический гормон, также называемый вазопрессином. Этот гормон – полипептид из 9 аминокислотных остатков, выделяется задней долей гипофиза. Два названия говорят о двух эффектах этого гормона. Антидиуретический – это значит «прекращающий выделение мочи». Избыток АДГ проявляется задержкой воды в организме и выделением высоко-осмолярной, концентрированной мочи. При высокой активности АДГ мочи мало.

Вазопрессин – это значит «повышающий артериальное давление». Вазопрессорное действие гормона возникает при воздействии на V1a рецепторы гладкомышеного слоя сосудов. Для реализации вазопрессорного эффекта необходимы концентрации в десятки раз превышающие обычные физиологические концентрации. Антидиуретическое действие развивается вследствие реакции АДГ с V2-рецепторами дистальных отделов нефрона.

Очень важно помнить, что даже небольшое повышение концентрации АДГ быстро приводит к задержке воды почками и снижению темпа диуреза, а для достижения вазопрессорного эффекта требуется высокая концентрация АДГ в крови. Мы рассматриваем вазопрессорное действие АДГ, как побочное, и, в большинстве случаев, это фрагментарное знание сбивает докторов с толку. Для того чтобы получить вазопрессорное действие АДГ нужно использовать очень большие дозы синтетических аналогов этого гормона в форме внутривенных инфузий. При этом крайне высока вероятность развития олигоурии и гипонатриемии или формирование ятрогенного синдрома избытка АДГ (SIADH-синдрома).

Окситоцин – это второй гормон задней доли гипофиза. Этот гормон, как и АДГ – полипептид из 9 аминокислотных остатков. Этот гормон нужен для нормального сокращения матки в родах и послеродовом периоде, и влияет на лактацию, а к водно-электролитным нарушения никакого отношения не имеет. Структурно эти два гормона очень похожи: в АДГ фенилаланин и аргинин заменяют изолейцин и лейцин окситоцина.

АДГ: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH_2
Окситоцин: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu- GlyNH_2

Выработка АДГ

Среди ядер гипоталамуса выделяют четыре группы очень крупных клеток, это – супраоптические и паравентрикулярные ядра. Супраоптические ядра лежат над хиазмой, а паравентрикулярные в боковых стенках третьего желудочка. В супраоптических ядрах образуется в основном АДГ а в паравентрикулярных ядрах – окситоцин. Каждое из этих ядер может синтезировать второй гормон в количествах, равных 1/6 продукции первого.

Аксоны от нейронов образующих эти ядра проходят по ножке гипофиза в турецкое седло и образуют здесь заднюю долю гипофиза или нейрогипофиз. Антидиуретический гормон и окситоцин образуются в телах нейронов, а затем в гранулах по аксонам перемещаются в нейрогипофиз. АДГ и окситоцин хранятся в расширенных терминалях этих аксонов. Стимуляция ядер гипоталамуса приводит к секреции соответствующих гормонов. Электрический потенциал из супраоптического ядра по аксону передается в концевую структуру. В результате происходит секреция антидиуретического гормона путём экзоцитоза из гранул в кровеносную систему.

Регуляция продукции АДГ.

Регуляция продукции и секреции АДГ осуществляется двумя системами обратной связи. Осморецепторами и барорецепторами.

Осморецепторы располагаются в стенках третьего желудочка внутри клеток супраоптического ядра или в клетках вблизи от него (здесь у физиологов нет единого мнения), повышение осмолярности интерстициальной жидкости стимулирует выделение АДГ, а снижение осмолярности тормозит секрецию АДГ. Осморецепторы высокочувствительны к уровню осмолярности крови норма лежит в границах 280-300мосм/л. Смещение осмолярности к верхним границам нормы приводит к выделению АДГ и одновременно формируется мотивация жажды, при этом секреция АДГ в кровь может увеличиваться в 20 раз по сравнению с базальным уровнем. При осмолярности плазмы 280мосм/л секреция АДГ почти прекращается. В ответ на изменение осмолярности концентрация АДГ в плазме изменяется за несколько минут. Осморецепторы гипоталамуса очень чувствительны и реагируют на изменение осмолярности в 1-2%.

Феноменом перенастройки осмостата называют реакции организма, когда осморецепторы поддерживают осмолярность, отличающуюся от средней физиологической нормы. При беременности границы поддерживаемой осмолярности смещаются до 260-280мосм/л, а при опухолевом или травматическом повреждении гипоталамической области могут смещаться в сторону повышения до 300-320мосм/л или даже выше.

Барорецепторы, посылающие в ядра гипоталамуса сигналы секретировать АДГ, локализованы в каротидном и аортальном синусах, а волюморецепторы в предсердии. Благодаря барорецепторам осуществляется регуляция секреции АДГ, обеспечивающая повышение его концентрации в крови при вертикальном и снижение при горизонтальном положении тела (рефлекс Гауэра-Генри). Повышение давления подавляет секрецию АДГ, а снижение давления в сосудистом русле, увеличивает выделение этого гормона. Волюморецепторы посылают управляющие сигналы на изменение секреции АДГ в супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса при изменении объёма циркулирующей крови более чем на 10-15%.

Механизм действия АДГ.

АДГ действует в почках. Зона действия АДГ – это дистальные отделы нефрона, а именно: конечный отдел дистального извитого канальца, собирательная трубочка и собирательный проток. В стенках этих частей нефрона расположены особые, АДГ-чувствительные белки-аквопорины. Проницаемость этих белков для воды напрямую зависит от концентрации АДГ в крови и, соответственно, в фильтрате проходящем по каналам нефрона (в образующейся моче). АДГ «открывает» аквопориновые каналы. АДГ действует со стороны базальной поверхности клеток эпителия канальцев. Наибольшее значение для прочеса концентрации мочи имеет часть нефрона, проходящая через мозговой слой почки – это дистальная часть собирательной трубочки и собирательный проток. Когда, под действием АДГ, аквопориновые каналы открыты, вода под действием осмотического давления перемещается из дистального отдела нефрона в мозговое вещество, где немедленно реабсорбируется в перитубулярные капилляры и возвращается в кровеносное русло. При этом выделяется высококонцентрированная моча в малых количествах.

При недостаточной продукции АДГ аквопориновые каналы дистального отдела нефрона закрыты, и почки выделяют большое количество низкоосмолярной мочи. Иначе говорят: «моча низкого удельного веса или моча низкой плотности».

Несахарный диабет – Diabetes insipidus – это заболевание или синдром, при котором пациент выделяет большое количество низкоосмолярной мочи. Причина – дефицит АДГ или нечувствительность аквопориновых каналов дистального отдела нефрона к АДГ. Врачи общей практики редко сталкиваются с этим заболеванием. В общей популяции встречаемость этого заболевания составляет примерно 3 на 100000. Вместе с тем в хирургии хиазмально-селлярной области и у других пациентов нейрореанимации это осложнение не редкость.

Несахарный диабет – это дефицит АДГ проявляется мочеизнурением (полиурией) и жаждой (полидипсией).

Выделяют два варианта несахарного диабета центральный и нефрогенный. Центральный несахарный диабет развивается при повреждении гипоталамо-гипофизарной области и может быть следствием травмы, кровоизлияния, опухолевого процесса или инфекции. Нефрогенный несахарный диабет – следствие повреждения АДГ-рецепторов в почках. Причина нефрогенного несахарного диабета – воздействие нефротоксичных веществ. На первом месте по частоте находится алкоголь на втором препараты лития.

Употребление алкоголя проявляется синдромом нефрогенного несахарного диабета. После значительных приёмов алкоголя отмечается гиповолемия, гипернатриемия и полидипсия. В фольклор вошла цитата из Ильфа и Петрова «В пьянстве замечен не был, но по утрам жадно пил холодную воду».

Клинически несахарный диабет проявляется полиурией (выделение 6-15литров мочи в сутки максимально - 25литров) и полидипсией (жажда). С точки зрения безопасности пациента очень важно понимать, что при несахарном диабете жажда является следствием полиурии – попытка ограничить приём жидкости пациентом может быстро привести к формированию гнипернантриемии и гиповолемии. Несвоевременное выявление несахарного диабета у пациента с нарушением сознания, в седации или с нарушенной мотивацией жажды крайне опасно, поскольку гипернатриемия и гиповолемия могут привести к фатальным последствиям.

Синдром, связанный с избытком АДГ проявляется олигоурией, гиперволемией и гипонатриемией. Избыток эндогенного АДГ называют синдромом избыточной (неадекватной) секреции АДГ. SIADH – syndrome inappropriate secretion of antidyuretic hormone.

Много АДГ – мало мочи
Много АДГ – моча концентрированная

В отечественной литературе используется аббревиатура СНСАДГ – синдром несоответствующей секреции АДГ. Причинами развития синдрома избыточной секреции АДГ могут быть воздействия на гипоталамус, такие как: травмы, кровоизлияния, опухоль или инфекции. По существу группа интракраниальных причин не отличается от тех, что приводят к несахарному диабету. Разница лишь в том, что в первом случае повреждающее действие на ЦНС приводит к выпадению функции, а во втором, ответ ЦНС реализуется по типу раздражения. Помимо интракраниальных причин SIADH может наблюдаться (и был впервые описан) при аденокарциноме легких, а так же при воспалительных заболеваниях легких. При заболеваниях легких могут формироваться эктопические очаги синтеза АДГ. При лечении несахарного диабета с помощью заместительной терапии синтетическими аналогами АДГ возможно формирование передозировки АДГ, которая будет иметь SIADH-подобную симптоматику. Наиболее сложно протекает развитие этого синдрома у пациентов с угнетенным сознанием или в состоянии медикаментозной седации. Эти пациенты получают жидкость в виде внутривенных инфузий и зондового питания и оказываются не в состоянии отказаться от приёма жидкости.

Во всех клинических ситуациях

Для своевременного выявления несахарного диабета и SIADH нужно учитывать водный баланс пациента и контролировать концентрацию натрия в плазме рассчитывать или измерять осмолярность плазмы.

Аналоги АДГ – это синтетические препараты: Десмопрессин, Минирин, Адиуретин, Вазомирин, Пресайнекс. Существуют таблетированные формы, для рассасывания во рту, капли в нос и раствор для внутривенного введения.

Антагонисты АДГ

Центральный блокатор синтеза АДГ – фенитоин;

Блокаторы действия АДГ в почках – это этиловый спирт, соли лития, демеклоциклин и ваптаны.

Этиловый спирт в клинической практике не используется, соли лития, в виде лития карбоната имеют ограниченное применение. Демеклоциклин – это полусинтетический антибиотик широкого спектра из группы тетрациклинов торговое название Ледермицин (Ledermycin) метаболизируется в печени и при болезнях печени противопоказан.

Ваптаны – это группа синтетических препаратов, которые блокируют действие АДГ на специфические рецепторы в собирательных протоках нефронов. Название Vaptan – это сокращение от vasopressin-receptor antagonists. В настоящее время в клинической практике за рубежом используется ряд ваптанов – это конивaптан, мозаваптан, ликсиваптан, сатаваптан и толваптан Селективные (толваптан, ликсиваптан – блокируют V2-рецепторы) и неселективные (конивaптан – блокирует V1a- и V2-рецепторы) антагонисты рецепторов вазопрессина значительно увеличивают экскрецию воды из организма, способствуют выделению мочи с низкой осмолярностью, по существу, создают ситуацию аналогичную нефрогенному несахарному диабету. Лечебное действие состоит в том, что патологическому повышению концентрации АДГ противопоставляется медикаментозное снижение чувствительности почек к гормону.

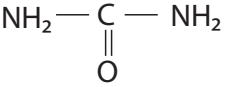
II.5.11 Рециркуляция мочевины

Откуда берется мочевина?

Мочевина – это продукт метаболизма белков. При расщеплении аминокислот для энергетических потребностей или преобразовании их в глюкозу или в свободные жирные кислоты от аминокислот отрываются аминогруппы (–NH2). Аминогруппы опасны тем, что из них очень быстро может образоваться аммиак. Аммиак высокотоксичен. Поэтому во всех тканях организма, где метаболизируются аминокислоты работают ферменты трансаминазы. Задача трансаминаз – это перенос аминогруппы с аминокислоты на другой органический носитель с которым аминогруппа попадёт в печень. Назовём основные носители:

- Альфа-кетоглутаровая кислота + ($–NH_2$) = Глутаминовая кислота
- Глутаминовая кислота + ($–NH_2$) = Глутамин
- Аспартамовая кислота + ($–NH_2$) = Аспарагин
- Пировинградная кислота + ($–NH_2$) = Аланин

В печени такие же трансаминазы забирают аминогруппы у носителей и запускают в процесс синтеза мочевины. Для синтеза одной молекулы мочевины используются две аминогруппы или две молекулы аммиака и одна молекула углекислого газа. $CO_2 + 2(NH_3) = H_2O + CO(NH_2)_2$

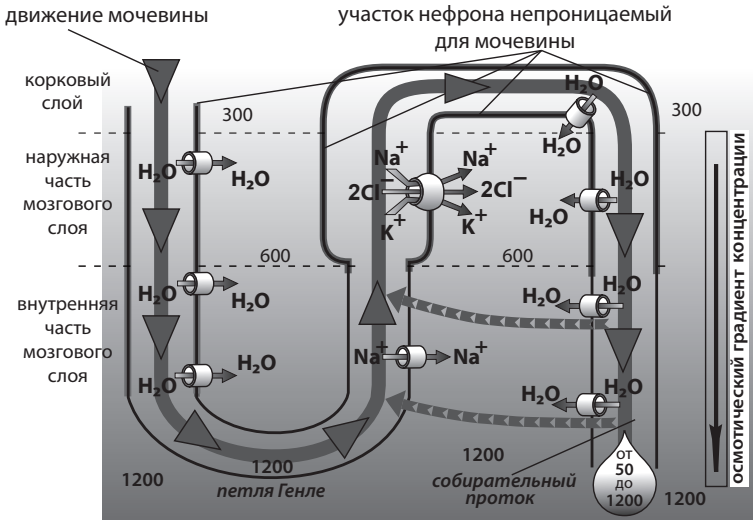
$CO(NH_2)_2$ мочевина 

Почти вся мочевина образуется в печени. Практически все мембраны в организме имеют белки-транспортры мочевины, которые обеспечивают перемещение в любом направлении, не допуская формирования концентрационных градиентов. Мочевина легко проходит через клеточные мембраны и стенки капилляров, поэтому не является осмотически-активным веществом в организме. (Если по обеим сторонам мембраны концентрация одинаковая – осмоса не возникает.) Как мы знаем основным осмотически активным веществом в организме является натрий. Именно натрий определяет в норме количество воды в организме и распределение её между компартментами. По-видимому, использовать мочевину как дополнительное осмотически-активное вещество, было эволюционно не оправдано. Было найдено элегантное решение: беспрепятственно пропускать мочевину через все мембраны. Для организма энергетически выгоднее иметь на всех мембранах белки-транспортры мочевины, чем выправлять последствия её стихийной осмотической деятельности. Тем более, что количество мочевины в организме непостоянно и сильно варьирует в зависимости от диеты. Для врача мочевина вещество-призрак: осмометр будет учитывать мочевину при измерении осмолярности плазмы, а врач должен помнить, что в организме мочевина осмотической силы не имеет.

Организмом мочевина не используется и выводится с мочой. Казалось бы, чего проще, не встраивать в мембраны трубочек и канальцев нефрона белки- транспортёры мочевины. Что уже попало в клубочковый фильтрат, пусть выводится с мочой! Всё почти так и сделано, однако в нефроне есть три участка проницаемых для мочевины.

Эти участки:

- Проксимальный извитой каналец;
- Тонкий сегмент восходящей части петли Генле;
- Собирательный проток, проходящий через мозговой слой почки.

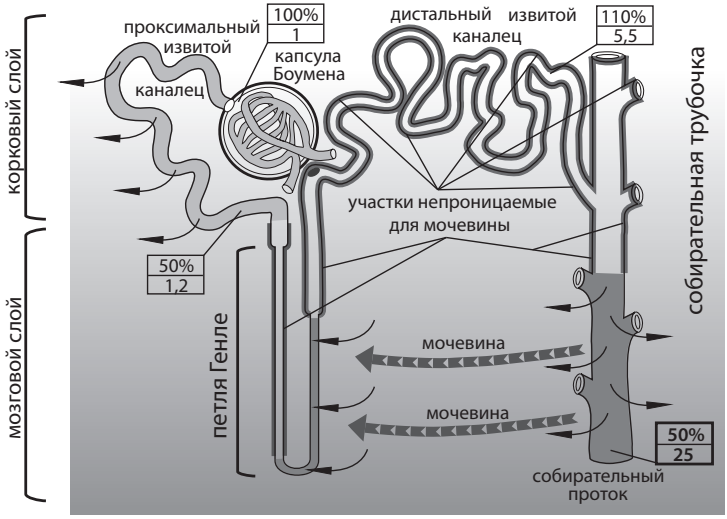


Зачем это сделано?

Не зачем, а почему. Потому, что иначе в проксимальном канальце не удастся реабсорбировать в кровь 65% фильтрата. Если в проксимальном канальце стенки сделать непроницаемыми для мочевины она будет удерживать воду в канальце, то есть поведёт себя как осмотический диуретик. А так в проксимальном канальце реабсорбируется 65% фильтрата и примерно 50% мочевины. Почему 50%, а не 65%? Как мы говорили выше в проксимальном канальце на всём протяжении, фильтрат остаётся изоосмолярным плазме, но полностью возвращает в кровь глюкозу и аминокислоты. За счёт реабсорбции глюкозы и аминокислот удаётся оставить в фильтрате чуть больше мочевины. К концу проксимального извитого канальца концентрация мочевины в фильтрате по отношению к плазме составляет 1,2.

Второй участок, где мочевина уходит из нефрона в интерсиций – это собирательный проток, проходящий через мозговой слой почки. Здесь картина такая же, как и в проксимальном извитом канальце. Если этот участок нефрона будет непроницаем для мочевины, она начнёт работать как осмотически- активное вещество и тогда, в условиях критической дегидратации организм потеряет драгоценную воду.

Тонкий сегмент восходящей части петли Генле проницаем для мочевины потому, что из глубинных отделов мозгового слоя почки мочевину нужно всё- таки удалять. Здесь мочевина заново входит в нефрон и свершает рециркуляцию. То есть опять доходит до собирательного протока и вновь частично реабсорбируется в мозговой слой почки.



Если события расставить в хронологическом порядке получим такую картину:

- В клубочке фильтруется 20% плазмы проходящей через почку (180л/сут или 120мл/мин) Концентрация мочевины в клубочковом фильтрате такая же как в плазме.
- Из проксимального извитого канальца 50% отфильтровавшейся мочевины реабсорбируется обратно в кровь, но за счёт того, что воды из канальца удаляется больше чем мочевины, концентрация мочевины в фильтрате повышается и составляет по отношению к плазменной концентрации 1,2.
- В нисходящем отделе петли Генле реабсорбируется в кровь только вода, а количество мочевины не меняется. Соответственно концентрация мочевины растёт.
- В тонком сегменте восходящей части петли Генле из интерстиция мочевина поступает в каналец, концентрация мочевины продолжает увеличиваться. В тонком сегменте восходящей части петли Генле в каналец успевает поступить примерно такое же количество мочевины какое было реабсорбировано в кровь в проксимальном извитом канальце. Поскольку объём фильтрата продолжает уменьшаться, концентрация мочевины в фильтрате повышается еще больше.
- Далее на всём протяжении от начала толстого сегмента восходящей петли Генле до начала собирательного протока, стенки нефрона непроницаемы для мочевины. На этом участке из фильтрата реабсорбируются вода и электролиты, а мочевина остаётся. Соответственно концентрация мочевины продолжает расти и составляет по отношению к плазменной концентрации 5,5. Абсолютное количество мочевины на этом этапе примерно равно или чуть превышает количество мочевины в клубочковом фильтрате.
- В стенках собирательного протока, проходящего через мозговой слой почки, есть белки-транспортры мочевины. Здесь мочевина частично уходит

в интерстиций мозгового слоя почки. Это вынужденная мера. Если не позволить мочевине реабсорбироваться на этом участке она унесёт с собой воду. Здесь реабсорбируется 50% от количества мочевины проходящей по собирательному протоку. Концентрация мочевины в моче по отношению к концентрации в плзме – 25. То есть, в 25 раз выше чем в плазме.

II.5.12 Оценка функции почек по клиренсу

Клиренсы: *Клиренс инулина, Клиренс креатинина, Клиренс парааминогиппуровой кислоты, Осмолярный клиренс, Клиренс свободной воды*

Слово клиренс английское, clearance означает очищение или освобождение. В физиологии почек размерность этого показателя – объём в единицу времени. Клиренс вещества – это объём плазмы, который полностью очищается от вещества почками за единицу времени. Каждое вещество плазмы имеет свою собственную величину клиренса; единица измерения – объём плазмы, подвергающийся очищению за определённое время. Обычно клиренс выражают в мл/мин.

Оценка клубочковой фильтрации.

Если у нас есть вещество, которое в почечных клубочках фильтруется в первичную мочу, но дальше, при прохождении фильтрата по всей системе канальцев нефрона не реабсорбируется в кровь и не секретируется в фильтрат, мы сможем оценить клубочковую фильтрацию. Формула такая:

$$V(пл) = U(тв) \times V(м) / C(тв) \times T$$

Где V(пл) – объём плазмы, фильтрующейся через почечный фильтр в минуту;
V(м) – объём мочи за данное время;
C(тв) – концентрация тестового вещества в плазме (сыворотке);
U(тв) – концентрация тестового вещества в моче;
T – время сбора мочи в минутах. V(пл) – это клиренс в данном случае.

Такое вещество нетоксичное для человека существует – это инулин (не путать с инсулином). Инулин, $(C_6H_{10}O_5)_n$ – это органическое вещество из группы полисахаридов, полимер D-фруктозы. Молекулярная масса 5000—6000. Молекула инулина — цепочка из 30—35 остатков фруктозы. Инулин, введенный в кровь, в неизмененном виде полностью выделяется почками. Инулин может использоваться для определения величины клубочковой фильтрации. Техническая сложность состоит в том, что для точного измерения нужно, чтобы во время теста концентрация инулина в плазме поддерживалась на одном постоянном уровне. А для того чтобы вводить то количество инулина в минуту которое выводят почки нужно заранее знать величину почечной фильтрации, - круг замкнулся.

Более удобным и не менее точным методом является оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина. Креатинин – это продукт метаболизма мышечной ткани. В процессе мышечного сокращения происходит распад креатинфосфата с выделением энергии и образованием креатинина. Концентрация креатинина в сыворотке крови относительно постоянна и зависит от равновесия процессов синтеза и выведения. У самцов содержание креатинина несколько выше, что связано с более высоким объёмом мышечной ткани. Креатинин относится к беспороговым веществам: в норме фильтруется в клубочках почек и не подвергается реабсорбции в канальцах и лишь небольшое его количество дополнительно секретируется в проксимальных канальцах, но этой величиной можно пренебречь. Для исследования собирают суточную мочу и определяют концентрацию креатинина в плазме крови и в моче. Расчёт величины клубочковой фильтрации по креатинину называется «проба Реберга».

Клиренс креатинина определяют по формуле:

$$V(пл) = U(кр) \times V(м) / C(кр) \times T$$

Где V(пл) – это клиренс креатинина или объём плазмы, фильтрующейся через почечный фильтр в минуту;
V(м) – объём мочи за данное время;
C(кр) – концентрация креатинина в плазме;
U(кр) – концентрация креатинина в моче;
T – время сбора мочи в минутах. V(пл).

Клиренс креатинина – это эквивалент клубочковой фильтрации.

У здорового взрослого человека клиренс эндогенного креатинина колеблется от 80 до 180 мл/мин, составляя в среднем 100-120 мл/мин. За нижнюю границу нормы принимается 60 мл /мин.

Повышение уровня креатинина обычно свидетельствует о снижении фильтрации в почечных клубочках и нарушении выделительной функции почек. Простое измерение концентрации креатинина в плазме крови не позволяет сделать суждение о величине клубочковой фильтрации, поскольку концентрация креатинина в крови имеет большие индивидуальные различия и зависит от пола, возраста, мышечной массы, диеты и физической нагрузки. Больше всего содержание креатинина в крови зависит от мышечной массы, поэтому для мужчин норма креатинина выше, чем для женщин. Поскольку объём мышечной ткани быстро не меняется, суточные колебания уровня кретинина в крови обычно невелики. Нормальная концентрация креатинина в сыворотке крови составляет: у мужчин среднего возраста 88-132 мкмоль/л; у женщин среднего возраста около 100 мкмоль/л; с возрастом концентрация креатинина постепенно возрастает. Концентрация креатинина 135 мкмоль/л может наблюдаться при нормальной функции почек у здорового мужчины с хорошо развитой мускулатурой занятого физическим трудом.

Оценка почечного кровотока.

Для того чтобы определить почечный кровоток по клиренсу нам нужно вещество, которое попав в почечную артерию всё, полностью будет выделено в мочу. В данном случае не принципиально, какая часть этого вещества отфильтрована в клубочках, а какая часть секретируется в канальцах. Важно, чтобы вещество полностью переместилось из крови прошедшей через почки в мочу. Такое вещество существует, это парааминогиппуровая кислота (ПАГ). Используя ту же формулу для расчёта клиренса, мы получаем:

$$V(пл^*) = U(паг) \times V(м) / C(паг) \times T$$

Где V(пл*) – объём плазмы, прохдящей через почки в минуту;
V(м) – объём мочи за данное время;
C(паг) – концентрация парааминогиппуровой кислоты в плазме (сыворотке);
U(паг) – концентрация парааминогиппуровой кислоты в моче;
T – время сбора мочи в минутах.

Клиренс парааминогиппуровой кислоты – это эквивалент почечного плазмотока.

Для расчёта почечного кровотока нам нужен гематокрит (Ht). Гематокрит – это отношение объёма форменных элементов к объёму цельной крови в процентах. Если от 100% отнять величину Ht мы получим отношение объёма плазмы к объёму цельной крови в процентах. Таким образом, определив клиренс парааминогиппуровой кислоты и разделив эту величину на (1 – Ht) мы получаем величину почечного кровотока.

Удаление осмотически активных веществ.

Осмолярный клиренс – это объём плазмы, который за 1 мин очищается почкой от осмотически активных веществ. Трудно представить себе плазму без осмотически активных веществ. По существу это абстракция, допущение, что отекающая от почки кровь состоит из разных компонентов: 1) форменные элементы, 2) к ним добавлена обычная плазма, неотличимая от плазмы во всем остальном организме, и 3) плазма, которая пройдя через почки, отдала все осмотически активные вещества в мочу и, по существу является водой. На самом деле, естественно, от почек оттекает обычная нормальная полноценная кровь, и никто туда воду не добавляет. Просто осмолярность крови на выходе из почки ниже, чем на входе. И эту разницу в осмолярности входящей и выходящей крови описывают, как если бы в оттекающую от почки кровь добавлена вода (не содержащая осмотически активных веществ). Вот эта вода «добавляемая» к оттекающей от почки крови измеряемая в мл/мин и является осмолярным клиренсом.

Осмолярный клиренс – это объём плазмы, освобождающийся от растворенных веществ каждую минуту.

Осмолярный клиренс (Сосм); рассчитывают по той же формуле, что и клиренс любого вещества:

$$C(осм)=U(осм) \times V / P(осм) \times T$$

Где U(осm) – осмолярность мочи,
V – количество мочи и P(осм) – осмолярность плазмы,
T – время сбора мочи в минутах.

Например, если осмолярность плазмы – 300 мосм/л, мочи – 600 мосм/л и количество мочи – 1 мл/мин (0,001 л/мин), интенсивность осмовыделения составит 0,6 мосм/мин (600 мосм/л х 0,001 л/мин). Осмолярный клиренс составит 0,6 мосм/мин, поделенные на 300 мосм/л, или 0,002 л/мин (2,0 мл/мин). Это означает, что каждую минуту от растворенных веществ освобождаются 2 мл плазмы.

Клиренс свободной воды.

Для понимания определения «клиренс свободной воды» вспомним, что кровь – это сложный раствор, а раствор – это многокомпонентная система. Одним из компонентов является растворитель – вода. Поскольку, «Клиренс вещества – это объём плазмы, который полностью очищается от вещества почками за единицу времени» в качестве вещества удаляемого из крови мы можем рассматривать воду. Например, человек в хорошей компании за самоваром, за приятной беседой выпивает несколько чашек чаю. Когда эта вода всасывается в кровь, организм начинает лишнюю воду из организма удалять. В данном случае осмолярность мочи будет ниже осмолярности плазмы. Это положительный клиренс свободной воды.

Клиренс свободной воды $C(H_2O)$ рассчитывают как разность между выделением мочи V и осмолярным клиренсом C(осм) формула выглядит так:

$$C(H_2O) = V – C(осм)$$

В примере приведенном выше темп диуреза 1мл/мин, а осмолярный клиренс 2,0мл/мин, значит клиренс свободной воды составляет –1мл/мин (отрицательный). Если действовать строго по формуле, то, в зависимости от соотношений осмолярности плазмы и мочи можно получить как положительное, так и отрицательное значение клиренса свободной воды. Когда осмолярность мочи выше осмолярности плазмы клиренс свободной воды отрицательный. Если осмолярность мочи ниже осмолярности плазмы клиренс свободной воды положительный. Таким образом, клиренс свободной воды отражает интенсивность, с которой свободная от растворенных веществ вода выделяется почками. Если клиренс свободной воды положителен, избыток воды выделяется с мочой. Отрицательный клиренс свободной воды означает, что из плазмы удаляется избыток растворенных веществ, а вода сберегается.

Клиренс свободной воды – это разность количеством мочи и осмолярным клиренсом.

Для любознательных читателей

Откуда взялась формула расчёта клиренса: V(пл) = U(тв) x V(м) / C(тв) x T

Это преобразование пропорции: U(тв) : C(тв) = V(м) /T : V(пл)

Где V(м) /T – это темп диуреза;
C(тв) – концентрация тестового вещества в плазме (сыворотке);
U(тв) – концентрация тестового вещества в моче;
T – время сбора мочи в минутах; V(пл) – это количество плазмы очищаемое от тестового вещества за минуту или клиренс.

II.5.13 Альдостерон

Альдостерон – это стероидный гормон коры надпочечников. Это значит, построен на основе молекулы холестерина (холестерола). Как и все другие стеродные гормоны является гидрофобным веществом, переносится альбуминами плазмы, легко проникает через плазматическую мембрану клетки.

Альдостерон – это стероидный гормон коры надпочечников.

Действует опосредовано, то есть усиливает синтез клеткой калий-натриевой АТФазы и канальных белков для ионов калия, хлора и натрия. Относится к минералокортикоидам и является основным минералокортикоидным гормоном в человеческом организме. Альдостерон действует в почках (в конечном отделе дистального извитого канальца и в собирательной трубочке), в толстом кишечнике, слюнных и потовых железах. Действие альдостерона – это выведение калия и задержка в организме натрия. Задержка натрия приводит к эквивалентной задержке хлора и, как следствие задержке воды.

Альдостерон действует в почках, в толстом кишечнике, слюнных и потовых железах.

Вырабатывается в коре надпочечников в клубочковой зоне, расположенной ближе всего к капсуле.

Синтез альдостерона у здорового человека, мало зависит от уровня АКТГ в крови, однако, полное отсутствие АКТГ может значительно снизить синтез альдостерона клубочковой зоной.

Полное отсутствие АКТГ может значительно снизить синтез альдостерона.

Вместе с тем, даже малого количества АКТГ, продуцируемого аденогипофизом, достаточно для секреции необходимого количества альдостерона. Быстрое и значительное повышение уровня АКТГ в крови приводит к кратковременному повышению секреции альдостерона.

Стимуляция. Основными стимулами, регулирующими синтез и выделение альдостерона являются:

1. Высокая концентрация калия в крови повышает продукцию альдостерона.
2. Ангиотензин-II увеличивает секрецию альдостерона.
3. Повышение уровня АКТГ в крови приводит к кратковременному повышению секреции альдостерона.
4. АКТГ необходим для синтеза альдостерона, но оказывает слабое влияние на

регуляцию скорости его секреции.

5. Снижение концентрации натрия в крови на 10-20% может удвоить продукцию альдостерона.

В регуляции продукции альдостерона наиболее важны концентрация ионов калия и ренин-ангиотензиновая система.

Повышение концентрации калия в крови на несколько процентов увеличивает продукцию альдостерона во много раз.

АКТГ необходим для синтеза альдостерона, но оказывает слабое влияние на регуляцию скорости его секреции.

Ренин – ангиотензин – альдостерон.

В ответ на снижение давления в приносящей артериоле почечного клубочка юкстагломерулярными клетками секретируется в кровь ренин. Ренин состоит из 340 аминокислот – это белок-фермент с молекулярной массой 37 кДа. Ренин – это первое звено в цепи гуморального механизма регуляции и увеличения СКФ через повышение системного артериального давления. Циркулирующий в крови ренин вступает в реакцию с ангиотензиногеном. Ангиотензиноген – белок из класса глобулинов, состоит из 453 аминокислот, постоянно вырабатывается печенью и поступает в кровь. При взаимодействии ренина с ангиотензиногеном образуется неактивный декапептид ангиотензин-I. Ангиотензин-I под действием ангиотензин- превращающего фермента (АПФ) превращается в активный гормон ангиотензин-II (гипертензин, или ангиотонин).

Ангиотензин превращающий фермент – мембранный протеин, протеолитически высвобождаемый с клеточной поверхности цинковой металлоэстеразой. Ангиотензин-превращающий фермент локализован на мембранах эндотелия сосудов, главным образом легких, а также в тканях почек. АПФ является бифункциональным ферментом, отщепляя С-концевой дипептид он переводит ангиотензин-I в ангиотензин-II, сильный прессорный пептид и разрушает гипотензивный пептид – брадикинин.

Ангиотензин-II выполняет две функции: сужает кровеносные сосуды и стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками.

Механизм действия альдостерона.

Как и другие стероидные гормоны альдостерон легко диффундирует через клеточные мембраны клеток-мишеней. Эти клетки – эпителиоциты конечного отдела дистального извитого канальца и собирательной трубочки, толстого кишечника, слюнных и потовых желез. В цитоплазме этих клеток альдостерон связывается с высокоспецифичным цитоплазменным белком-рецептором. Образовавшийся комплекс проникает в ядро, активирует ДНК, приводя к образованию нескольких типов мРНК. После того, как мРНК диффундируют в цитоплазму активизируется синтез натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, которая встраивается в базолатеральные мембраны эпителиальных клеток. Натрий-калиевая АТФаза перемещает натрий из клетки в интерстиций, а калий из интерстиция в клетку. Одновременно увеличивается синтез канальных белков для калия, на-

трия и хлора. Эти канальные белки встраиваются в ту часть мембраны, которая ориентирована в просвет (канальца, кишки или железы). В результате работы Na^+/K^+-насоса базолатеральной мембраны клетки, натрий перемещается в интерстиций, а калий активно секретируется. Из-за того, что альдостерон действует, опосредовано, через синтез транспортных белков его действие начинает проявляться через 45-60мин после поступления в клетку. Эффект достигает максимума только через несколько часов.

Действие альдостерона – задержка натрия и воды и выведение калия из организма.

Альдостерон и другие гормоны с минералокортикоидной активностью. В надпочечниках корковую часть, на основе гистологического строения, делят на три зоны: клубочковую, пучковую и сетчатую. Зоны расположены последовательно от капсулы к мозговому слою. В клубочковой зоне вырабатываются минералокортикоиды альдостерон и дезоксикортикостерон. Пучковая зона производит глюкокортикоиды, а сетчатая андрогены. Альдостерон – это основной минералокортикоид человека, он обеспечивает почти 90% всей минералокортикоидной активности. Дезоксикортикостерон – это второй (дополнительный) минералокортикоид производимый в клубочковой зоне. Его активность соответствует 1/30 активности альдостерона, дезоксикортикостерон секретируется в очень малом количестве.

Синтетические минералокортикоиды: первый – это дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА), синоним – дезоксикортикостерона триметилацетат, и второй – 9α- флюорокортизол. 9α-флюорокортизол выпускается под разными названиями: Кортинефф, Флоринеф, Флудрокортизон, Флудрокортизона ацетат, Фторгидрокортизона ацетат. ДОКСА по своим свойствам и активности соответствует природному аналогу (дезоксикортикостерону) и намного слабее альдостерона. 9α-флюорокортизол как минералокортикоид, немного более активен, чем альдостерон, является производным гидрокортизона и обладает противовоспалительной активностью. В настоящее время основной препарат, используемый для заместительной терапии при минералокортикоидной недостаточности – это 9α-флюорокортизол (Флоринеф, Флудрокортизон, Флудрокортизона ацетат, Фторгидрокортизона ацетат) выпускается в таблетках 0,001г (0,1мг).

Минералокортикоидная активность глюкокортикоидных гормонов. Глюкокортикоидные гормоны вырабатываются в пучковой зоне коры надпочечников (рядом с клубочковой, где минералокортикоиды). По структуре глюкокортикоиды похожи на минералокортикоиды поскольку все синтезируется из холестерина (холестерола). Основной глюкокортикоидный гормон человека – это кортизол он же гидрокортизон (синонимы: 17-оксикортикостерон, соединение F). Кортизол обладает чрезвычайно слабой минералокортикоидной активностью, но синтезируется в большем количестве. Минералокортикоидная активность альдостерона почти в 3000 раз выше, чем кортизола, но концентрация кортизола в плазме В 2000 раз больше, чем альдостерона. Поэтому высокий уровень кортизола в крови может частично компенсировать дефицит минералокортикоидов. Второй глюкокортикоид человека – это кортикостерон, обладает слабой минералокортикоидной активностью и концентрация его в крови незначительна.

Синтетические глюкокортикоидные препараты применяемые в виде лекарств обладают слабой минералокортикоидной активностью. Наибольшая минералокортикоидная активность у гидрокортизона – это аналог природного кортизола. Приблизительно такой же слабой минералокортикоидной активностью обладает синтетический препарат кортизон. Минералокортикоидная активность преднизолона (преднизон), метилпреднизолона (метилпреднизон) и дексаметазон (дексазон) настолько мала, что при назначении препаратов не учитывается.

Дефицит минералокортикоидов.

Первичной надпочечниковой недостаточностью называют дефицит вследствие поражения надпочечников, а вторичной вследствие недостаточной стимуляции.

Полное отсутствие альдостерона приводит к суточной потере 10-20г натрия с мочой. Одновременно происходит задержка калия в организме и опасное повышение концентрации калия в крови, возможны нарушения сердечной деятельности. Через несколько дней от момента внезапного прекращения синтеза альдостерона без заместительной терапии пациент погибнет от дегидратации и гиповолемии.

Особую опасность представляет недооценка важности заместительной терапии синтетическими минералокортикоидами у пациентов не продуцирующих АКТГ и АДГ. Такие пациенты могут находиться в нейрохирургичесих отделениях после радикального удаления опухолей хиазмально-селярной области. У них развивается одновременно несахарный диабет (нет АДГ) и надпочечниковая недостаточность (нет АКТГ). Заместительная терапия АДГ и глюкокортикоидами без минералокортикоидов, приведет к опасной гипонатриемии и генерализованному отёчному синдрому (гипонатриемия, судороги, кома, отёк легких, артериальная гипотония).

Избыток минералокортикоидов.

Гиперальдостеронизм – это избыток минералокортикоидов в крови. В результате поисходит задержка в организме натрия и выведение ионов калия, магния и водорода. При сохранности других регуляторных механизмов, концентрация ионов натрия в крови остаётся в пределах нормы за счёт задержки воды. Гиперволемия проявляется гипертонией и отёками. Гипокалиемия ведёт к мышечной слабости, запорам, изменениям ЭКГ и утрате почками способности концентрировать мочу, а гипомагниемия и алкалоз, к тетании. Первичным называют альдостеронизм, когда гиперсекреция обусловлена самой корой надпочечников, например, продуцирующей альдостерон аденомой (синдром Конна). Вторичный альдостеронизм развивается вследствие патологической стимуляции клубочковой зоны надпочечников. Часто наблюдается при заболеваниях почек и застойной сердечной недостаточности при гиперпродукции ренина и, как следствие повышения уровня ангиотензина II в крови.

Лечение минералокортикоидного дефицита состоит в заместительной терапии синтетическими минералокортикоидами – это 9α-флюорокортизол (Кортинефф, Флоринеф, Флудрокортизон, Флудрокортизона ацетат, Фторгидрокортизона ацетат).

Лечение гиперальдостеронизма требует выяснения причин высокого уровня альдостерона в крови. Гормонально активные аденомы надпочечников и эктопические аденомы удаляют хирургическим путём.

II.5.14 Коррекция вторичного гиперальдостеронизма

Коррекция вторичного гиперальдостеронизма возникающего при различных заболеваниях возможна при фармакологическом воздействии на разные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
Для того, чтобы понять как можно разорвать цепочку взаимодействий нам нужно представить все звенья этой цепи.

1. Синтез и выделение ренина
2. Взаимодействие ренина с ангиотензиногеном → ангиотензин-I
3. Взаимодействие ангиотензина-I с АПФ → ангиотензин-II
4. Взаимодействие ангиотензина-II с рецепторами коры надпочечников → синтез альдостерона
5. Воздействие альдостерона на эпителиоциты конечного отдела дистального извитого канальца и собирательной трубочки.

β-адреноблокаторы снижают секрецию ренина.

Стимулами на продукцию и выделение ренина в кровь являются снижение давления в приносящей артериоле клубочка снижение концентрации натрия в фильтрате при прохождении области плотного пятна и β1-норадренэргическая стимуляция юкстагломерулярных клеток. Таким образом, β-адреноблокаторы могут уменьшать выделение ренина в кровь и, тем самым, опосредовано снижать продукцию альдостерона надпочечниками. Снижение активности (количества) ренина в крови прерывает цепь взаимодействий ренин-ангиотензин-альдостеронвой системы в самом начале: из ангиотензиногена не образуется ангиотензин-I.

Ингибиторы ренина или прямые ингибиторы ренина (ПИР).

Важно иметь в виду, что эти препараты угнетают синтез ренина, а не инактивируют ренин к крови.

В настоящее время уже широко используется в клинической практике первый препарат из группы ингибиторов ренина – Алискирен (aliskiren), синоним Расилез. Алискирен представляет собой высокоселективный ингибитор синтеза ренина, превосходящий в этом отношении другие препараты этого класса, не вошедшие в клиническую практику из-за плохой биодоступности и короткого времени полураспада (минуты). Алискирен действует непосредственно в юкстагломерулярных клетках существенно (в десятки раз) снижая синтез и высвобождение ренина в кровь. Препарат не оказывает дополнительного ингибирующего влияния на другие аспартатные пептидазы, такие как катепсин D и пепсин, ни в экспериментальных, ни в клинических условиях. Алискирен приводит к значительной блокаде секреции ренина даже в относительно низких дозах и при ограниченной биодоступности. Цепь РААС как и при использовании β- адреноблокаторов обрывается в самом начале: в связи со снижением количества ренина в крови из ангиотензиногена не образуется ангиотензин-I.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (Ингибиторы АПФ) (Angiotensin Converting Enzim inhibitors ACE-inhibitors)
Эта группа препаратов широко используется в клинической практике при лечении гипертонической болезни. После того как с помощью ренина в крови от белка ангиотензиногена отщепляется неактивный пептид ангиотензин-I состоящий из 10 аминокислот, ангиотензин-I должен превратиться в ангиотензин-II под

действием ангиотензин-превращающего фермента. Суть активации состоит в том, что от ангиотензина-I отщепляются две аминокислоты. Ангиотензин-II – активный вазоконстриктор и активатор синтеза альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников – это пептид из 8 аминокислот.

Ингибиторы АПФ блокируют действие ангиотензин-превращающего фермента, который локализован на мембранах эндотелия сосудов, главным образом легких, а также в тканях почек. В результате образование ангиотензина-II в организме снижается. Одновременно с прямым действием на артериальное давление снижается синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников.

Классификация ингибиторов АПФ
- Препараты, содержащие сульфгидрильные группы: каптоприл, зофеноприл;
- Дикарбоксилат-содержащие препараты: эналаприл, рамиприл, хинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл;
- Фосфонат-содержащие препараты: фозиноприл;
- Природные ингибиторы АПФ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина БРА (Angiotensin Receptor Blockers ARB) Эффект блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА) такой же, что и у ингибиторов АПФ. Однако достигается этот эффект несколько иным путём. Как Вы уже знаете, в почках происходит синтез ренина, из которого под влиянием определенного фермента образуется ангиотензин – вещество, которое сужает сосуды. Для того, чтобы производить такой эффект, это вещество действует на рецепторы в сосудах. БРА блокируют эти рецепторы, таким образом, ангиотензин не способен производить свой эффект.

К препаратам группы БРА относятся такие, как:
- Козаар (лозартан);
- Диован (валсартан);
- Авапро (ирбесартан);
- Атаканд (кандесартан).

Важно, что эти препараты, «сартаны», работают не только в стенке сосудов, но и в клубочковой зоне надпочечников снижая синтез альдостерона

Конкурентные антагонисты альдостерона.

К данной группе относятся: Спиронолактон и Эплеренон традиционно относимые к группе мочегонных препаратов.

Антагонисты альдостерона не позволяют ему влиять на синтез калий-натриевой АТФазы и канальных белков для ионов калия, хлора и натрия в клетке за счёт конкурентного ингибирования. В результате снижается секреция калия, снижается реабсорбция натрия и в целом снижается метаболическая активность клеток эпителия конечного отдела дистального канальца и коркового отдела собирательной трубочки.

В зоне, где действуют антагонисты альдостерона реабсорбируется всего 1-2% воды и электролитов из канальцевого фильтрата. В настоящее время антагонисты альдостерона используются в кардиологии при лечении застойной сердечной недостаточности. Наибольшая актуальность воздействия на ренин-ан-

гиотензин- альдостероновую систему имеет место когда нужно ослабить действие высоких конентраций альдостерона в крови.

Эплеренон – селективный антагонист альдостерона связывает рекомбинантные минералокортикоидные рецепторы в клетках «мишенях» и не связывает рецепторы глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных кортикостероидных гормонов. Таким образом, Эплеренон предотвращает действие альдостерона. Эплеренон приводит к длительному повышению уровня ренина и альдостерона в плазме крови. Это связано с регулированием секреции ренина по принципу отрицательной обратной связи. Высокая активность ренина в плазме крови и уровнь альдостерона не отражается на влиянии эплеренона на АД. Используется в кардиологии при лечении застойной сердечной недостаточости как препарат воздействующий на ренин-ангиотензин- альдостероновую систему. Очень слабый диуретик.

II.5.15 Натрийуретические пептиды

Название соединений этой группы дает представление о составе и главном свойстве этих веществ. Это пептиды стимулирующие натрийурез. Сразу необходимо сказать, что мозговой натрийуретический пептид (МНП) он же brain natriuretic peptide (BNP) получил своё название в связи с тем, что был впервые выделен из мозга свиней, однако в дальнейшем было установлено, что у человека основное количество этого пептида синтезируется в миокарде желудочков.

Все известные натрийуретические пептиды имеют в основе молекулы кольцо из 17 аминокислот определяющее внутриклеточный механизм их действия. Натрийуретические пептиды синтезируются и выделяются в кровь в виде неактивных пептидов-предшественников состоящих из бóльшего количества аминокислот, чем активные пептиды. Активация происходит в крови, когда от пептидов-предшественников специфическая протеаза отделяет активную часть. В современной физиологии используется понятие «семейство натрийуретических пептидов». Это понятие включает в себя три группы соединений: биохимические неактивные пептиды-предшественники, получаемые в результате их расщепления биологически активные пептиды (ANP, BNP, CNP, уродилатин и DNP) и неактивные «обломки» пептидов-предшественников. Для того чтобы окончательно не запутаться в этом семействе неактивные пептиды снабжают латинскими приставками: «prepro-» и «pro-». Так например: prepro-BNP(неактивный) преобразуется в pro-BNP(неактивный), который под действием специфической протеазы разделяется на NT-proBNP (неактивный обломок) + BNP (активный пептид).

Наиболее хорошо изученными и значимыми для человека являются три активных натрийуретических пептида (NP) это:

- Предсердный натрийуретический пептид ПНП (ANP);
- Мозговой натрийуретический пептид МНП (BNP);
- Натрийуретический пептид-С ЦНП (CNP)

Предсердный натрийуретический пептид или ПНП, или натрийуретический пептид-А (ANP) состоит из 28 аминокислот, и синтезируются в предсердиях и в значительно меньшей степени в желудочках сердца (обнаруживают его также в мозгу, передней доле гипофиза, легких и почках).

Мозговой натрийуретический пептид или натрийуретический пептид-В, или МНП (BNP), состоит из 32 аминокислот и синтезируется главным образом в миокарде желудочков.

Натрийуретический пептид-С (CNP), имеет две модификации; может состоять из 22 или 53 аминокислот с одним общим предшественником – pro-CNP или про- СНП. Этот пептид секретируется сосудистым эндотелием и эпителиальными клетками канальцев и собирательных трубок почек.

Менее изученными активными пептидами являются уродилатин и DNP.

Уродилатин – это натрийуретический пептид, который вырабатывается в почке в результате расщепления pro-ANP и содержит 32 аминокислоты. Этот пептид оказывает непосредственное тормозящее влияние на транспорт натрия в почечных канальцах и вызывает выраженный натрийуретический эффект. Определение уровня уродилатина используется при мониторинге лечения острой почечной недостаточности после проведения трансплантации печени.

Кроме того описан натрийуретический пептид-D (DNP), состоящий из 38 аминокислот. DNP впервые был получен из яда змеи Dendroaspis angusticeps, но в настоящее время уже выявлен в крови человека.

Все натрийуретические пептиды быстро метаболизируются – время полувыведения ANP, BNP, CNP составляет около 2-3 минут. Поэтому, одна из наиболее часто используемых методик оценки количества натрийуретических пептидов, построена на определении в крови наиболее стабильного и неактивного метаболита – NT-proBNP.

Стимулы приводящие к синтезу и выделению натрийуретических пептидов однотипные – это реакция волюморецепторов сердца и сосудистой системы на растяжение.

Все натрийуретические пептиды действуют однотипно:

- Снижают артериальное давление понижая сосудистое сопротивление;
- Снижают сопротивление приносящих артериол почечных клубочков;
- Повышают сопротивление выносящих артериол почечных клубочков;
- Подавляют реабсорбцию ионов натрия в дистальных отделах нефрона.

Дистальные отделы нефрона – это: конечный отдел дистального извитого канальца, собирательная трубочка и собирательный проток.

Биохимически механизм действия натрийуретических пептидов реализуется через образование цГМФ из ГТФ в клетках почечного эпителия. Снижение реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце через цГМФ-зависимое фосфорилирование эпителиальных натриевых каналов. Вследствие повышения концентрации цГМФ усиливается натрийурез, вазодилатация и подавляется секреция ренина. Натрийуретическое действие пептидов связано с взаимодействием профильтровавшегося через почечные клубочки пептида с гуанилатциклазой на апикальном полюсе эпителиальных клеток. В почечных клубочках натрийуретические пептиды вызывают расширение приносящих артериол и сужение выносящих, в результате чего увеличивается скорость клубочковой фильтрации, даже при снижении АД и почечного кровотока. В собирательных трубках (а при повышенной концентрации и проксимальнее) пептиды снижают реабсорбцию натрия, увеличивая тем самым его экскрецию за счёт подавления натриевых каналов и Na-K-АТФазы.

Прямая системная реакция в виде снижения артериального давление за счёт уменьшения системного сосудистого сопротивления обусловлена уменьшением поступления ионов кальция в миоциты при активации цГМФ.

И опосредованное воздействие за счёт снижения объёма циркулирующей крови, поскольку под действием натрийуретических пептидов увеличивается клубочковая фильтрация и натрийурез.

Деградация натрийуретических пептидов осуществляется ферментом – нейтральной эндопептидазой, наибольшее количество которой определяется в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона. Нейтральная эндопептидаза отсутствует в плазме крови и обнаруживается главным образом на апикальном полюсе эпителиальных клеток проксимальных канальцев нефрона, а также в легких и эндотелии сосудистой стенки.

Резюме

Основное действие натрийуретических пептидов – это:

- Расширение афферентной гломерулярной артериолы, сужение эфферентной гломерулярной артериолы. Повышение давления в клубочковых капиллярах и увеличение скорости клубочковой фильтрации.
- Снижение реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце.
- Ингибирование секреции ренина.
- Снижение секреции альдостерона

Натрийуретические пептиды – физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса.

Синтетический натрийуретический пептид Несиритид (Натрекор), Nesiritide (Natrecor) гомологичный эндогенному мозговому натрийуретическому пептиду создан методами рекомбинантной технологии. Этот препарат допущен к использованию и проходит клинические испытания в США. По результатам клинических испытаний Несиритид снижает системное сосудистое сопротивление, давление в правом предсердии, а также давление заклинивания легочных капилляров, увеличивает сердечный выброс, натрийурез и диурез.

Аналогичным образом действуют вещества способные ингибировать нейтральную эндопептидазу. Лекарственные препараты, ингибирующие нейтральную эндопептидазу препятствуют разрушению собственных натрийуретических пептидов. Таким свойством обладает Омапатрилат – первый представитель нового класса лекарственных средств, получившего название ингибиторы вазопептидазы. Препарат обладает селективной ингибирующей активностью в отношении нейтральной эндопептидазы и ангиотензин-превращающего фермента. В настоящее время создание и внедрение в практику ингибиторов нейтральной эндопептидазы – это область научного поиска.

II.5.16 Мочегонные средства или диуретики

Диуретики увеличивают количество мочи или диурез. В зависимости от механизма действия и точки приложения в нефроне выделяют шесть групп диуретиков.

- **Осмотические диуретики**
- **Ингибиторы карбоангидразы**
- **Петлевые диуретики**
- **Тиазидные диуретики**
- **Конкурентные антагонисты альдостерона**
- **Диуретики, блокирующие натриевые каналы в дистальном нефроне**

1. Осмотические диуретики.

Принцип действия.

Для того, чтобы работать как осмотический диуретик вещество должно отвечать трем условиям:

1. Присутствовать в крови;
2. Пройти через клубочковый фильтр и оказаться в первичной моче;
3. Не реабсорбироваться в канальцах нефрона.

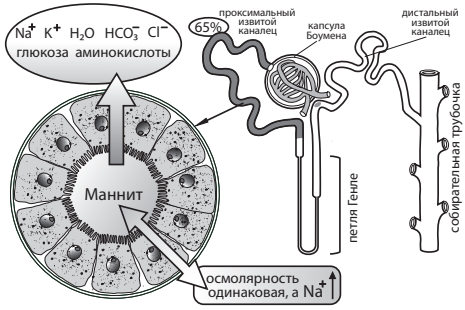
Следовательно, любое вещество при определенных условиях может действовать как осмотический диуретик. Первое условие очевидно, поскольку моча образуется из крови. Второе условие требует, чтобы молекулы вещества имели размер и электрический заряд, не препятствующий прохождению через фильтр клубочковых капилляров. В норме, у здорового человека через клубочковый фильтр проходят все компоненты плазмы кроме белков. При сохранном клубочковом фильтре белки не могут работать как осмотический диуретик по второму условию.

Если белки крови проходят через фильтр, они становятся осмотическим диуретиком. При нефротическом синдроме повышается проницаемость клубочкового фильтра и белки плазмы проходят в фильтрат. Двигаясь дальше по трубочкам нефрона белки уже нигде не реабсорбируются и действуют как осмотический диуретик. Вместе с тем, характерным симптомом развернутого нефротического синдрома является олигоурия. Здесь нет противоречия, олигурия связана с гиповолемией, гиперальдостеронизмом, поражением канальцев и высокой активностью АДГ в крови этих больных. Организм противостоит дуретическому действию фильтрующихся белков одновременным повышением уровня альдостерона и АДГ в крови. В результате усиливается реабсорбция натрия и воды.

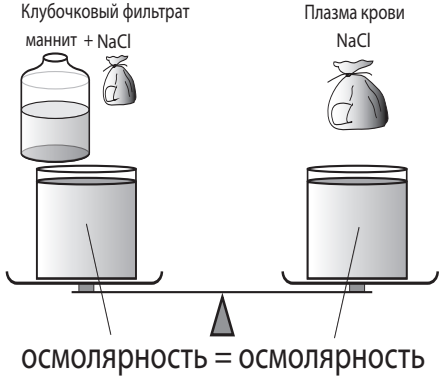
Диуретическое действие глюкозы при гипергликемии связано с тем, что в силу вступает третье условие – неполная реабсорбция глюкозы в канальцах нефрона. Система реабсорбции глюкозы имеет предел. Количество белков-транспортёров и скорость транспорта «расчитана» на нормальные концентрации. Концентрация глюкозы в клубочковом фильтрате такая же, как в плазме. В норме за время прохождения фильтрата по проксимальному извитому канальцу вся глюкоза реабсорбируется. Максимальное количество вещества в единицу времени, которое может быть реабсорбировано, называется **максимальным транспортом.** Если гипергликемия превышает возможности максимального транспорта, часть глюкозы не реабсорбируется в проксимальных канальцах. Глюкоза в моче работает как осмотический диуретик. Глюкозурия – это фактор увеличивающий диурез.

Маннит или Маннитол – это шестиатомный спирт, наиболее часто используемый в клинической практике осмотический диуретик.
Синонимы: Aerosmosol, Diosmol, Isotol, Manicol, Manitol, Mannidex, Mannigen, Mannistol, Mannitol, Mannitum, Mannyl, Osmitrol, Osmosal, Rectisol, Renitol.

Маннит не токсичен, не участвует в метаболизме не всасывается в кишечнике из организма выводится в неизмененном виде. Маннит сладкий, может использоваться как вкусовая добавка для больных нуждающихся в ограничении приёма сахаров. Если ввести перорально маннит работает как слабительное – он не всасывается и удерживает воду в просвете кишечника. Выпускается как слабительное в таблетированной форме. При внутривенном введении первый эффект маннита – это повышение осмолярности крови. Сразу же увеличивается объём циркулирующей крови. На этапе введения в кровь маннит действует как плазмоэкспандер, он перемещает жидкость из интерстиция в кровеносное русло. Необходимым условием эффективного действия маннита как диуретика является сохранность клубочковой фильтрации.



Маннит прошедший в первичную мочу уже не может реабсорбироваться из канальцев нефрона обратно в кровь. В эпителии почечных канальцев нет белков-переносчиков, которые могли бы транспортировать маннит через клеточную мембрану. (Таких белков вообще нет в человеческом организме.) Важно, что использование маннита приводит к формированию гиперосмлоярности крови.



При описании работы почек мы обращали Ваше внимание, что на протяжении всего проксимального канальца осмолярность фильтрата не меняется. Напомним, маннит прошедший через клубочковый фильтр, из канальцев нефрона уже не реабсорбируется. За время прохождения по проксимальному канальцу в кровь возвращается 65% объёма клубочкового фильтрата, полностью реабсорбируются глюкоза и аминокислоты, но фильтрат остаётся изоосмолярным плазме, поскольку стенки проксимального канальца высокопроницаемы для воды. Происходит мгновенное выравнивание осмолярности между фильтратом в канальце, интерстициальной жидкостью вокруг канальца и перитубулярными капиллярами. Но в канальце осмолярность будет в значительной степени определяться маннитом, а в перитубулярных капиллярах реабсорбированым натрием.

Далее проксимальный каналец переходит в тонкий нисходящий сегмент петли Генле. Петля погружаемся в мозговой слой почки. Этот участок нефрона проницаем только для воды. Рядом (параллельно) с тонким нисходящим сегментом петли Генле, но в противоположном направлении проходит прямой перитубулярный капилляр. Восходящий капилляр и нисходящая часть петли – это структуры противоточного концентратора почки. После выхода из мозгового слоя почки капилляр впадает в огибающую вену. Осмолярность крови в капилляре должна соответствовать осмолярности притекающей к почке крови (280-300мосм/л). Иначе говоря, возвращаться к исходным значениям. Поэтому поднимаясь из глубины мозгового слоя, где осмолярность высокая, капилляр реабсорбирует в себя воду из нисходящего сегмента петли Генле. На границе мозгового и коркового слоев, там, где проксимальный извитой каналец становится началом нисходящего сегмента Генле, – осмолярность крови в капилляре и фильтрата в канальце равны. Дальше капилляр впадает в огибающую вену. Из вышеизложенного следует, что поскольку фильтрат в конце проксимального извитого гиперосмолярен, то и из перитубулярного капилляра в огибающую вену будет возвращаться гиперосмолярная кровь. В результате при использовании маннита концентрация натрия в крови, оттекающей от почки выше, чем в притекающей.

Эффект маннита обусловлен повышением осмотического давления плазмы и уменьшением реабсорбции воды из канальцевого фильтрата в кровь. Диуретический эффект характеризуется выделением большого количества свободной воды. Препарат не влияет на клубочковую фильтрацию. Эффект тем выше, чем больше концентрация препарата. Эффективность маннита пропорциональна скорости клубочковой фильтрации. При нарушении фильтрационной функции почек диуретический эффект может отсутствавать, но останутся свойства плазмоэкспандера. Во всех случаях, когда имеется задержка жидкости в организме и нарушение фильтрации в почках побочные эффекты маннита могут превысить диуретический эффект. Особенно опасно применение маннита у пациентов страдающих хронической почечной недостаточностью и застойной сердечной недостаточностью одновременно – острое усиление гиперволемии приведет к декомпенсации сердечной деятельности, высока вероятность отёка легких.

Применяют маннит в виде 10 - 15 - 20 % раствора. Рекомендованная дозировка маннита 1-1,5 г/кг. Суточная доза не должна быть выше 140-18О г

Важно помнить о двухфазном действии маннита.
При введении маннита в кровь сразу повышается осмолярность, затем, за счёт перемещения воды из интерстиция в кровеносное русло осмолярность несколько снижается. При удалении маннита из организма уходит вода, а натрий остаётся (реабсорбируется), повышается концентрация натрия в крови и осмолярность крови.

Мочевина (Urea pura)
Синонимы: Карбамид, Carbamid, Carbamidum, Ureaphil. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Формула мочевины может быть записана так: NH_2CONH_2 или так: $(NH_2)_2CO$.

Мочевина – это естественный нетоксичный метаболит, конечный продукт утилизации белка. Синтезируется преимущественно в печени. Из организма выводится почками. 60% мочевины попавшей в клубочковый фильтрат удаляется с мочой. 40% реабсорбируется в канальцах и возвращается в системный кровоток. Если мы вспомним три условия необходимые для того чтобы вещество могло быть использовано как осмотический диуретик:

1. Присутствовать в крови;
2. Пройти через клубочковый фильтр и оказаться в первичной моче;
3. Не реабсорбироваться в канальцах нефрона.

Мы видим, что мочевина двум условиям соответствует полностью и на 60% соответствует третьему условию. В прошлом веке мочевина достаточно широко использовалась как диуретик. Способ применения:

Используют 30% раствор, приготовленный на 10 % растворе глюкозы ex tempore. Вводят раствор капельно со скоростью 40-60-80 капель в минуту. Общая доза 0,5-1,5г (в среднем 1г) мочевины на 1кг массы тела больного. Эффект наступает обычно через 15-30 мин, достигает максимума через 1-1,5 ч от начала введения раствора и длится 5-6 ч и более (до 14 ч). При необходимости можно вводить повторно (не более 2-3 раз) с промежутком 12-24 ч.

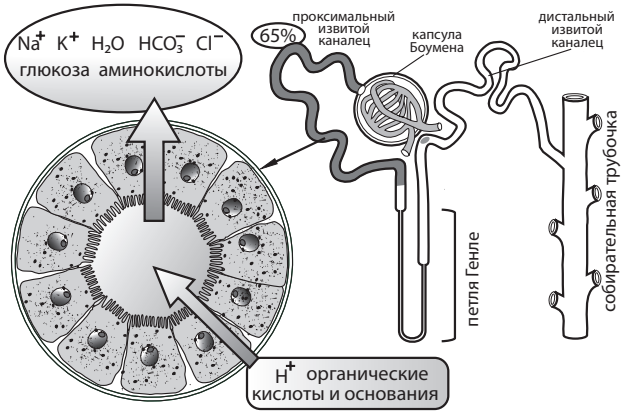
В настоящее время использование мочевины в качестве диуретика – редкость.

2. Ингибиторы карбоангидразы.

Диакарб (Diacarbum). 2-Ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид. Синонимы: Ацезоламид, Фонурит, Acetazolamide, Acetazolamidum, Acetamox, Anicar, Dehydratin, Dilamox, Diluran, Diuramid, Ederen, Eumicton, Fonurit, Glaucomide, Glauconox, Glaupax, Lediamox, Natrionex, Nephramid, Renamid, Sulfadiurine и др. Белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и спирте, легко - в щелочах.

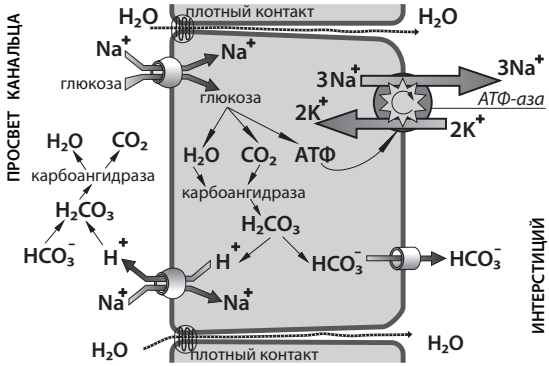
Принцип действия.

Для того чтобы начать действовать диакарб должен пройти через почечный фильтр в первичную мочу. Диакарб блокирует действие фермента карбоангидразы на поверхности и внутри эпителиальных клеток канальцев нефрона. Карбоангидраза присутствует во всех эпителиальных клетках почечных канальцев. Максимальная активность карбоангидразы реализуется в проксимальных извитых канальцах.



Проксимальные канальцы – это наиболее активная часть нефрона. Здесь 65% активной (энергозатратной) реабсорбции и поэтому здесь самая высокая метаболическая активность.

Основной энергетический субстрат – глюкоза, а продукты метаболизма углекислый газ и вода. Фермент карбоангидраза участвует в синтезе угольной кислоты из CO_2 и H_2O. $CO_2 + H_2O = H_2CO_3$ Угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^-. То есть на ион водорода и ион бикарбоната. Бикарбонат выходит в интерстиций как анион из отрицательно заряженной цитоплазмы, а ион водорода выбрасывается в просвет канальца через апикальную мембрану. Для удаления иона водорода используется механизм контртранспота за счёт вхождения Na^+ в клетку из канальца.



Затем ион Na^+ удаляется из клетки в интерстиций Na^+/K^+-насосом. В результате в интерстиции оказывается диссоциированный на ионы бикарбонат натрия. В просвете канальца выброшенный из клетки ион водорода (H^+) сталкивается с ионом бикарбоната (HCO_3^-) и образуется угольная кислота. Вступая в контакт с карбоангидразой на поверхности эпителия угольная кислота распадается на углекислый газ и воду. $H_2CO_3 = CO_2 + H_2O$ Так исчезает (преобразуется) ион бикарбоната в просвете канальца. Общий итог таков: в просвете канальца исчезает диссоциированный бикарбонат натрия, а в интерстиции появляется диссоциированный бикарбонат натрия. Этот процесс условно называют активной реабсорбцией бикарбоната натрия под действием карбоангидразы. Если диакарб инактивирует карбоангидразу то диссоциированный бикарбонат натрия остается в просвете канальца и препятствует реабсорбции воды, в соответствии с законами осмоса. Важным моментом является то, что организм теряет бикарбонат натрия с мочой и меняются буферные свойства крови. В связи с тем, что максимальная активность карбоангидразы проявляется в проксимальных извитых канальцах эта часть нефрона считается основным местом действия диакарба в почках. Поскольку стенки проксимального канальца высоко проницаемы для воды осмолярность жидкости в канальце и в интерстиции при этом не изменяется.

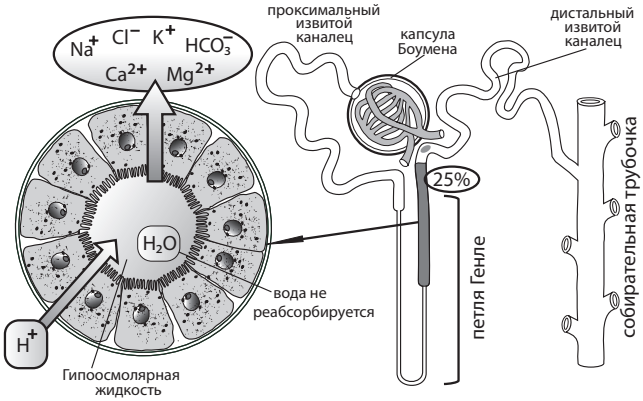
Принимают диакарб внутрь. Разовая доза 0,125-0,25г (реже 0,5г). Принимают как мочегонное 1 раз в день каждый день или через день курсами по 2-4 дня с промежутком несколько дней. При частом применении диуретический эффект уменьшается, так как содержание бикарбонатов в крови сильно падает; за указанные промежутки времени содержание бикарбоната вновь увеличивается

и приём диакарба снова вызывает повышение выделения ионов натрия и бикарбоната с мочой, а также усиление диуреза. Более высокие дозы не усиливают эффекта.

Формы выпуска: таблетки по 0,25г в упаковке по 24 штуки. Хранение: в сухом месте.

3. Петлевые диуретики.

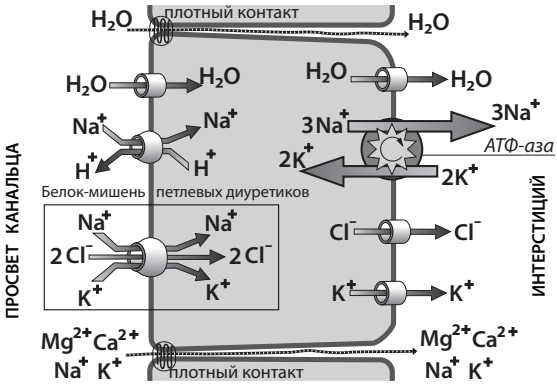
К данной группе мочегонных средств относятся: **Фуросемид, Этакриновая кислота, Буфенокс, Пиретанид, Торасемид.**



Принцип действия.

Петлевые диуретики уменьшают активную реабсорбцию ионов натрия, хлора и калия в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле.

Действуют на эпителиальные клетки со стороны апикальной поверхности. В канальцы попадают в составе клубочкового фильтрата и секретируются, как органические кислоты, в проксимальных канальцах. Поэтому оказываются эффективными при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации. Петлевые диуретики попав в клубочковый фильтрат блокируют белок-переносчик на апикальной мембране клеток эпителия восходящего отдела петли Генле.



В норме данный белок-транспортёр активно перемещает в клетку ионы из фильтрата в соотношении 1 ион Na^+, 2 иона Cl^- и 1 ион K^+. Затем эти ионы выходят в интерстиций и немедленно реабсорбируются в прямой перитубулярный капилляр направленный в глубину мозгового слоя почки. Когда белок-транспортёр блокирован, калий натрий и хлор остаются в фильтрате и уносят с собой воду. Кроме того уменьшение реабсорбции электролитов в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле закономерно приводит к снижению осмолярности в интерстиции мозгового слоя почки. В этом случае даже максимальное раскрытие аквопориновых каналов собирательных протоков (при высоких концентрациях АДГ) будет малоэффективным. Отсутствие значимого градиента осмолярности между мозговым слоем почки и фильтратом в собирательном протоке ослабит реабсорбцию воды из фильтрата.

Применение петлевых диуретиков снижает способность почек концентрировать мочу.

Кроме того, данная группа диуретиков за счёт прямой блокады сульфигдрильных групп ферментов в эпителиальных клетках восходящей части петли Генле угнетает процессы энергообразования (окислительное фосфорилирование и гликолиз), угнетается синтез АТФ ослабляется работа Na^+/K^+-насосов. Снижается способность эпителиальных клеток к реабсорбции электролитов из канальца. Мочегонные данной группы эффективны при острой и хронической почечной недостаточности. Препараты можно назначать в любую фазу почечной недостаточности. Они эффективны при скорости клубочковой фильтрации менее 10мл/мин (в норме этот показатель составляет 120мл/мин).

При использовании петлевых диуретиков в конечную мочу может поступать до 20-30% жидкости, прошедшей почечный фильтр.

Петлевые диуретики могут в течение нескольких минут увеличить выделение мочи по сравнению с нормой в 25 раз.

Выраженный доза-зависимый эффект – увеличение дозы препарата увеличивает диурез. При острой почечной недостаточности средняя разовая доза фуросемида составляет 40-60 мг, суточная – 200-300 мг. При устойчивых формах олигурии некоторые клиницисты рекомендуют применять салуретики в массивных дозах – до 600-1000 мг однократно и до 3200 мг в сутки [Cantarovich F. et al., 1973; Brown C. B. et al., 1981].

Фуросемид (Furosemidum). 4-Хлор-М-(2-фурилметил) -5- сульфамоилантраниловая кислота. Белый кристаллический порошок. Нерастворим в воде. Синонимы: Лазикс, Фурантрил, Afsamid, Arasemide, Diusemide, Diuzol, Dryptal, Edefrusex, Errolon, Franyl, Frugex, Frusemide, Frusolon, Furanthril, Furantral, Furfan, Furomex, Furosan, Furosemide, Fusid, Katlex, Kinex, Lasilix, Lasix, Nicorol, Profemin, Protargen, Rasisemid, Renex, Salix, Seguril, Trofurit, Uritol, Urosemid.

Фуросемид является сильным диуретическим (салуретическим) средством. Эффективен при пероральном и парентеральном (в/м и в/в) применении. Диуретический эффект связан с угнетением реабсорбции ионов Na и Cl, причем это угнетение наблюдается не только в области восходящего отдела петли Генле, но и в проксимальных и в дистальных извитых канальцах. Реабсорбция ка-

лия также угнетается, но в значительно меньшей степени. Заметного угнетения карбоангидразы не вызывает.

Препарат одинаково эффективен в условиях ацидоза и алкалоза.

Диуретический эффект наиболее выражен в течение первых 2 дней приёма препарата, но не исчезает даже при длительном лечении. Препарат действует быстро. После внутривенного введения диуретический эффект начинается через несколько минут, после приёма внутрь в течение первого часа. Продолжительность действия после однократного внутривенного введения 1,5-3 ч, после приёма внутрь - 4 ч и более.

Фуросемид применяют в качестве диуретика при застойных явлениях в малом и большом круге кровообращения, обусловленных сердечной недостаточностью, при циррозах печени с явлениями портальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности, отёке легких и мозга, отравлениях барбитуратами, эклампсии. В отличие от тиазидов, фуросемид не снижает клубочковой фильтрации, и его применяют в связи с этим при хронической почечной недостаточности (при наличии показаний к применению диуретиков). В ряде случаев фуросемид оказывает диуретическое действие при недостаточной эффективности других препаратов.

Эффективность фуросемида при лечении больных с недостаточностью кровообращения связана не только с диуретическим эффектом, но и с непосредственным расширяющим действием на периферические сосуды. Первая (ранняя) фаза, развивающаяся в первые 30 мин после инъекции препарата, зависит от его влияния на периферические сосуды, а вторая (поздняя) фаза, развивающаяся через 1-2 ч после инъекции, связана с диуретическим действием.

Фуросемид оказывает также антигипертензивное действие. Препарат эффективен при различных формах гипертензии, в том числе при тяжелых формах, при которых другие салуретики неэффективны.

Нецелесообразно сочетать фуросемид с цефалоспоринами, гентамицином и другими препаратами, оказывающими нефротоксическое действие.

Формы выпуска: таблетки по 0,04г в упаковке по 50 штук; 1 % раствор в ампулах по 2 мл (0,02г).

Буфенокс (Buphenoxum). 3-Бутиламино-4-фенокси-5-сульфамоилбензойная кислота. Синонимы: Bufenox, Bumetanid, Burinax, Burinex, Fluxil, Jurinex, Primex, Segurex и др. Белый аморфный или мелкоигольчатый порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте. По структуре и действию близок к фуросемиду.

Оказывает быстро наступающее и короткое диуретическое действие с натрийуретическим и калийуретическим эффектом. Препарат хорошо всасывается из желудка. Усиление выведения мочи начинается в течение первого часа после приёма внутрь и продолжается 4-6 ч. Показания к применению в основном такие же, как для фуросемида. Эффективен в меньших дозах.

Этакриновая кислота (Acidum etacrynicum). 2,3-Дихлор-4-(2-метилен-1-оксобутил)-феноксиуксусная кислота, или 4-(2-этил-акрилоил)-2,3-дихлорфеноксиуксусная кислота. Синонимы: Урегит, Crinuril, Ecrinex, Edecril, Edecrin, Endecril, Etacrynic acid, Hydromedin, Otacril, Uregit.

Является сильным диуретическим средством. По механизму действия близка к фуросемиду, но не увеличивает выделения бикарбоната и существенно не нарушает электролитного состава крови. Действует быстро; диурез начинает-

ся через 30-60 мин, достигает максимума через 2 ч, продолжается после однократного приёма 6-9 ч.

Этакриновая кислота конкурирует с антидиуретическим гормоном за рецепторы на эпителии в собирательных трубочках почек.

Этакриновая кислота хуже переносится, чем фуросемид, особенно больными с почечной недостаточностью. При применении препарата возможны головокружение, слабость, диспепсия, диарея. Лечение следует проводить на фоне диеты, богатой калием, а при необходимости назначать препараты калия.

Препарат не рекомендуется при анурии и беременным.

Формы выпуска: таблетки по 0,05г; в ампулах, содержащих по 0,05г натриевой соли этакриновой кислоты, которую растворяют изотоническим раствором натрия хлорида или глюкозы.

Клопамид (Clopamidum). 4-Хлор-N-(цис-2,6-диметилпиперидино)-3-сульфамоил-бензамид. Синонимы: Бринальдикс, Adurix, Brinaldix, Clopamide.

По строению и действию препарат близок к фуросемиду. Обладает высокой натрийуретической активностью.

Форма выпуска: таблетки по 0,02г (20 мг).

Индапамид (Indapamide). 4-Хлор-N-(2-метил-1-индолинил)-3-сульфамоил бензамид. Синонимы: Arifon, Extur, Fludex, Indaflex, Ipamix, Lorvas, Metindamide, Natrilix, Tandix и др. По структуре и действию близок к клопамиду;

Особенностью препарата является гипотензивное действие. Блокирует кальциевые каналы.

Действие препарата: Диуретическое, вазодилатирующее, гипотензивное. Увеличивает выделение с мочой ионов натрия, хлора, кальция и магния. Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; стимулирует синтез простагландина Е2; угнетает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стеки и, таким образом, у больных гипертонической болезнью снижает тонус периферических сосудов и общее периферическое сопротивление. Быстро и полно всасывается при приёме внутрь. Cmax создается через 2 ч. В плазме на 71-79% связывается с белками, может сорбироваться и эритроцитами. Проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. плацентарный), проникает в грудное молоко. 70% экскретируется почками и 23% — с фекалиями. Индапамид экскретируется в неизмененном виде и в виде метаболитов (7%). Обладает дозозависимым эффектом. В дозе 2,5 мг оказывает максимальное гипотензивное действие при незначительном повышении диуреза.

Форма выпуска: драже на 2,5 мг.

Торасемид (Torasemid)1-[4-(3-Метилфенил)аминопиридин-3-ил] сульфонил-3- пропан-2-илмочевина. Синонимы: Диувер, Diuver, Торсид, Torsid

Как и другие петлевые диуретики, обратимо связывается с контранспортёром $Na^+/Cl^-/K^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция Na^+ и уменьшается реабсорбция воды. Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом проявляет большую активность и его действие более продолжительно.

Форма выпуска: таблетки от 2,5мг до 200мг; Торсид-раствор для в/в инъекций 5мг/ мл ампулы - 4мл (20мг).

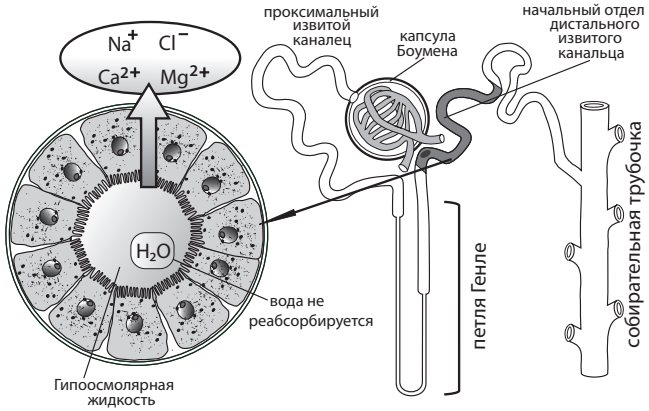
Пиретанид (Piretanide)

Синонимы: Ареликс, АреликсРР, Arelix. По действию близок к этакриновой кислоте. Обладает гипотензивным действием.

Форма выпуска: таблетки по 0,003г и 0,006г; раствор для инъекций (1 мл - 0,003г активного вещества) в ампулах по 2 мл и в ампулах по 5 мл; капсулы по 0,006г.

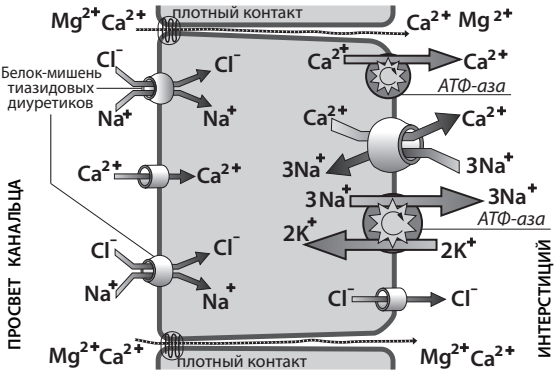
4. Тиазидные диуретики.

К данной группе мочегонных средств относятся: **Гидрохлортиазид, Оксодолин, Циклометиазид.**



Принцип действия.

Для того чтобы начать действовать должны пройти через клубочковый фильтр. То есть, эффективность зависит от сохранности клубочковой фильтрации. Действуют со стороны апикальной мембраны эпителия в начальном отделе дистальных извитых канальцев, блокируя котранспорт натрия и хлора. Эти препараты инактивируют белок-транспортёр, который одновременно перемещает ион натрия и хлора из канальца в клетку. Эти препараты способствуют выведению 5-10% жидкости, прошедшей через почечный фильтр, реабсорбируемой с ионами Na^+ в дистальных канальцах.



Гидрохлортиазид (Hydrochlorthiazide). 6-Хлор-7-сульфамоил-3,4 – дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1диоксид.
Синонимы: Дихлотиазид, Гипотиазид, Дигидрохлортиазид, Нефрикс, Dichlotride, Dihydran, Dihydrochlorthiazid, Disalunil, Esidrex, Esidrix, Hidrosaluretil, Hydrex, Hydril, Hydro-Diuril, Hydro-Saluric, Hydrothide, Hypothiazid, Nefrix, Novodiurex, Oretic, Panurin, Unazid, Urodiazin, Vetidrex.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало – в спирте, легко – в растворах едких щелочей. Дихлотиазид высокоэффективен при пероральном применении. Диуретическое действие дихлотиазида обусловлено угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора в дистальных извитых канальцеах почек; реабсорбция калия и бикарбонатов также угнетается, однако в меньшей степени. Дихлотиазид является активным салуретиком; натрий и хлор выделяются из организма в эквилалентном количестве. Препарат оказывает диуретическое действие как при ацидозе, так и при алкалозе. Диуретический эффект при длительном применении дихлотиазида не снижается. При несахарном мочеизнурении дихлотиазид, так же как и другие диуретики бензотиадиазинового ряда, оказывает "парадоксальный" эффект, вызывая понижение полиурии. Наблюдается также уменьшение жажды. Сильно понижается повышенное осмотическое давление плазмы крови, сопровождающее это заболевание. Механизм этого эффекта частично связан с улучшением концентрационной способности почек. Дихлотиазид оказывает гипотензивное действие при повышенном АД. Применяют дихлотиазид в качестве диуретического средства при застойных явлениях в малом и большом круге кровообращения, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью; циррозах печени с явлениями портальной гипертензии; нефрозах и нефритах (за исключением тяжелых прогрессирующих форм с уменьшением скорости клубочковой фильтрации); токсикозах беременных (нефропатии, отёки, эклампсии). Дихлотиазид препятствует задержке в организме ионов натрия и воды, сопровождающей применение минералокортикоидов, поэтому его назначают также при отёках, вызванных гормонами коры надпочечников и адренокортикотропным гормоном гипофиза. Дихлотиазид предупреждает или уменьшает вызываемое этими препаратами повышение АД. Дихлотиазид быстро всасывается. Диуретический эффект после приёма дихлотиазида развивается быстро (в течение первых 1-2 ч) и длится после однократной дозы до 10-12 ч и более.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 и 0,1г

Оксодолин (Oxodolinum). 1-Оксо-3-(3'-сульфамоил-4'-хлорфенил)-3 – оксиизоиндолин. Синонимы: Гигротон, Урандил, Chlorphtalidolone, Chlortalidone, Edemdal, Famolin, Hidronal, Higroton, Hygroton, Igroton, Isoren, Natriuran, Oradil, Phthalamidine, Renon, Saluretin, Urandil, Urofinil, Zambesil. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте.

Подобно дихлотиазиду препарат блокирует реабсорбцию натрия в проксимальной части дистальных канальцев, частично действует и на проксимальные канальцы. Особенностью действия препарата является относительная длительность диуретического эффекта, что связано с его медленным выведением почками. Диуретический эффект начинается через 2-4 ч после приёма и длится обычно более суток (иногда по 3 сут). Препарат эффективен в ряде случаев при рефрактерности к дихлотиазиду (гипотиазиду). Показания к примене-

нию такие же, как для дихлотиазида; назначают препарат в качестве не только диуретического, но и антигипертензивного средства.

Препарат хорошо всасывается при приёме внутрь. Выводится с мочой (около 25 %) и калом (около 75 %). Применяют внутрь в виде таблеток (обычно утром до завтрака). Оксодолин оказывает несколько меньший калийуретический эффект, чем дихлотиазид, однако и при его применении необходимо корригировать обмен калия.

Форма выпуска: таблетки по 0,05г (50 мг)

Циклометазид (Cyclomethiazidum). 3-Циклопентилметил-6-хлор-7 – сульфамоил-3,4-дигидро-1,2,4бензотиадиазин-1,1-диоксид. Синонимы: Cyclopenthiazide, Cyclopenthiazidum, Navidrex, Navidrix, Salimid, Zyklopenthiazid.

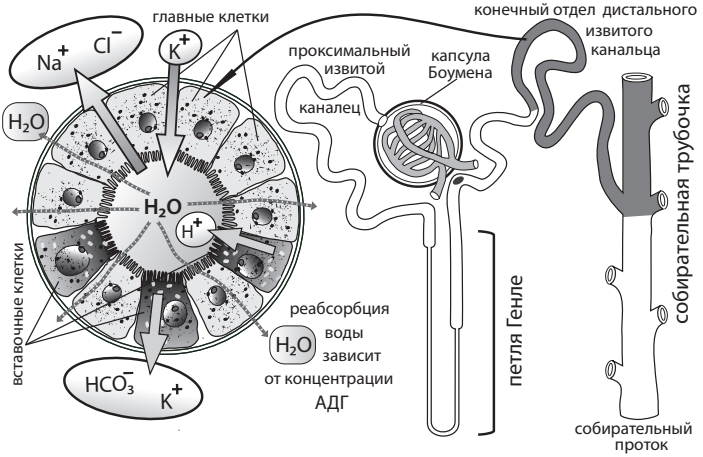
Белый или белый с легким желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте. По строению и фармакологическим свойствам близок к дихлотиазиду. Значительно более активен, чем дихлотиазид, что позволяет применять его в меньших дозах. Препарат хорошо всасывается. Диуретический эффект проявляется через 2-4 ч после приёма, с максимумом через 3-6 ч. Общее время действия средней терапевтической дозы около 10-12 ч. Суточный диурез возрастает в 1,5-2,5 раза. Показания к применению такие же, как для дихлотиазида. Назначают внутрь в таблетках. При отёках обычно принимают по 0,0005г (0,5 мг = 1 таблетке) в день (лучше утром), в более тяжелых случаях – по 0,001-0,0015г (2-3 таблетки) в день.

Увеличение дозы свыше 0,002г в день обычно не усиливает эффекта.

Форма выпуска: таблетки по 0,0005г (0,5 мг).

5. Конкурентные антагонисты альдостерона

К данной группе мочегонных средств относятся: **Спиронолактон** и **Эплеренон.**

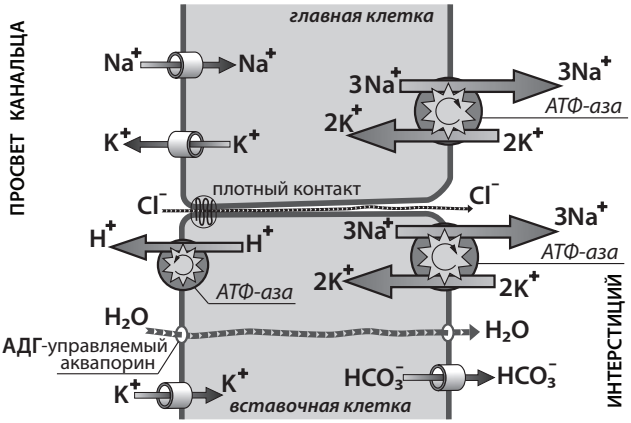


Принцип действия.

Зона действия альдостерона – это канальцевый эпителий конечного отдела дистального канальца и коркового отдела собирательной трубочки. Альдостерон через управление синтезом белков в клетке усиливает синтез клеткой

калий-натриевой АТФазы и канальных белков для ионов калия, хлора и натрия. Антагонисты альдостерона не позволяют ему влиять на синтез белков в клетке за счёт конкурентного ингибирования. В результате блокады действия альдостерона снижается секреция калия, снижается реабсорбция натрия и в целом снижается метаболическая активность клеток эпителия конечного отдела дистального канальца и коркового отдела собирательной трубочки.

Важно помнить, что антагонисты альдостерона очень слабые диуретики. В зоне, где они действуют реабсорбируется всего 1-2% воды и электролитов из канальцевого фильтрата. В настоящее время антагонисты альдостерона все больше используются в кардиологии при лечении застойной сердечной недостаточости как лекарства воздействующие на ренин-ангиотензин- альдостероновую систему. Наибольшую актуальность эти препараты имеют когда нужно ослабить негативное действие высоких конентраций альдостерона в крови.



Спиронолактон (Spironolactonum). g-Лактон-3-(3-оксо-7a-тиоацетил-17b-окси-4- андростен-17a ил-) пропионовой кислоты.
Синонимы: Альдактон, Верошпирон, Верошпилактон, Спирикс, Спиронол, Aldactone A, Spironolactone, Verospiron.

Спиронолактон является конкурентным антагонистом альдостерона в отношении влияния на дистальные отделы нефронов; препарат повышает выделение натрия, но уменьшает выделение калия и мочевины, понижает титруемую кислотность мочи.

Натрийуретическое действие обусловливает усиление диуреза. В связи с усилением выделения ионов натрия, спиронолактон может оказывать гипотензивное действие, однако этот эффект непостоянен. Применяют спиролактон как диуретическое средство при отёках, связанных с нарушениями сердечной деятельности, при асцитах в связи с циррозом печени, при нефротическом синдроме и отёках другого происхождения. Диуретический эффект спиронолактона выражен умеренно и проявляется обычно на 2-5-й день лечения.

Спиронолактон особенно показан при синдроме гипокалиемии, вызванном другими диуретиками, и при повышенной чувствительности к препаратам наперстянки, обусловленной гипокалиемией.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г (25 мг).

Эплеренон (Eplerenon), Инспра.

Эплеренон является относительно селективным антагонистом альдостерона по связыванию рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека он практически не связывает рекомбинантные рецепторы глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных кортикостероидных гормонов. Эплеренон, таким образом предотвращает действие альдостерона – ключевого гормона ренин- ангиотензин-альдостероновой системы, который принимает участие в регуляции артериального давления и развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Эплеренон приводит к длительному повышению уровня ренина и альдостерона в плазме крови, которое связано с регулированием секреции ренина альдостероном по принципу отрицательной обратной связи. Однако повышение активности ренина в плазме крови и уровня циркулирующего альдостерона не сказывается на влиянии эплеренона на АД.

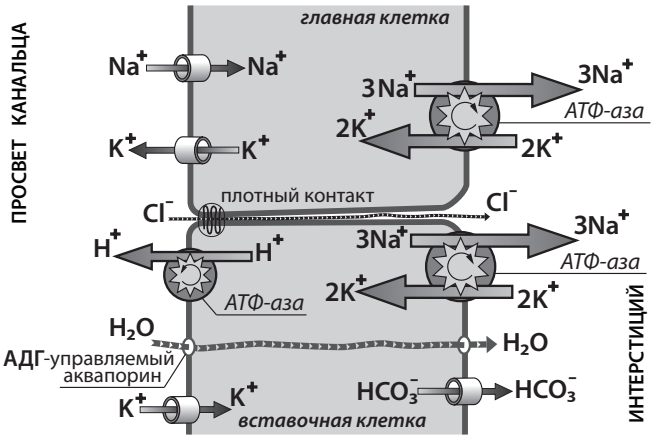
Используется в кардиологии при лечении застойной сердечной недостаточности как препарат воздействующий на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Очень слабый диуретик.

Форма выпуска: таблетки по 0,025г (25 мг) и по 0,050г (50 мг)

6. Диуретики, блокирующие натриевые каналы в дистальном нефроне.

К данной группе мочегонных средств относятся: **Амилорид** и **Триамтерен.**

Эти препараты непосредственно препятствуют входу натрия в клетку, блокируя каналы па апикальной мембране. Снижение поступления натрия через апикальную мембрану эпителиоцитов собирательных трубочек уменьшает и транспорт ионов Na^+/K^+-насосом на базолатеральной мембране клеток. Перенос калия с помощью насоса в клетку уменьшается. В результате снижается секреция ионов К+ в жидкость внутри просвета канальцев и выделение их с мочой. По этой причине блокаторы натриевых каналов относят к группе калий-сберегающих диуретиков.



Триамтерен (Triamterenum). 2, 4, 7-Триамино-6-фенилптеридин7
Синонимы: Птерофен, Дайтек, Amteren, Diutac, Diuteren, Dyren, Dyrenium, Dytac, Fluxinar, Jatropur, Neuuron, Noridyl, Pterofen, Reviten, Taturil, Teridin, Triamterene, Triarene, Trispan, Triteren, Triurene, Urocaudal.

Триамтерен уменьшает проницаемость клеточных мембран дистальных канальцев для ионов натрия и усиливает их выделение с мочой без увеличения выделения ионов калия. Секреция ионов калия в дистальных канальцах понижается. Препарат способен уменьшать гипокалиемию, вызываемую производными бензотиадиазина, и усиливать диуретический эффект последних.

Препарат быстро всасывается; диуретическое действие после приёма внутрь отмечается через 15-20 мин, максимальный эффект - через 2-3 ч после приёма и удерживается в течение 12 ч.

Применяют при отёках, обусловленных недостаточностью кровообращения, циррозами печени, нефротическим синдромом. В связи с калийсберегающим действием особенно показан для комбинированного применения одновременно с тиазидными диуретиками, а также у больных с явлениями непереносимости гликозидов наперстянки, в основе которой лежит гипокалиемия.
Назначают внутрь самостоятельно и в комбинации с другими диуретиками. При самостоятельном применении – по 0,05-0,1 0,2г в день (в 1-2 приёма – после завтрака и обеда), при комбинированной терапии - меньшие дозы (например, 0,025г триамтерена и 0,0125 г дихлотиазида). Увеличивают дозу постепенно (во избежание слишком быстрого или профузного диуреза).

Обычно принимают препарат ежедневно.

При приёме триамтерена возможны в отдельных случаях тошнота, рвота, головная боль, понижение АД.

Алкалоза, ацидоза, задержки мочевой кислоты не отмечается, но возможна гиперкалиемия. При длительном применении возможно повышение содержания в крови мочевины. В этих случаях рекомендуется принимать препарат не ежедневно, а через день и в меньших дозах, чередуя с приёмом диуретиков группы бензотиадиазина. У некоторых больных при применении триамтерена развиваются гипергликемия и гиперурикемия.

Форма выпуска: капсулы по 0,05г (50 мг) препарата.

Амилорид (Amiloridum).
N-Амидино-3, 5-диамино-6-хлорпиразинкарбоксамида гидрохлорид.
Синонимы: Амилорид гидрохлорид, Амипрамидин, Амипразид, Арумил, Кофектрил, Диурсан, Гуанампразин, Медамор, Мидамор, Модамид, Нилурид, Пандиурен, Amilorid hydrochlorid, Amipramidine, Amiprazid, Arumil, Cofectril, Diursan, Guanamprazine, Medamor, Midamor, Modamide, Nilurid, Pandiuren.

Действует главным образом на дистальную часть почечных канальцев, усиливает выделение ионов натрия и хлора и уменьшает выделение ионов калия. Оказывает диуретический эффект, но менее сильный, чем тиазидовые диуретики.

Действие начинается через 2 ч после приёма внутрь и продолжается до 24 ч. Применяют преимущественно в сочетании с другими диуретиками (дихлотиазидом и др.). Амилорид усиливает их диуретическое действие и уменьшает опасность гипокалиемии.

Назначают внутрь по 2,5-5,0 20,0 мг в день (не более 40 мг в день).

Форма выпуска: таблетки по 0,025г (2,5 мг) и 0,005г (5 мг).

II.6 Регуляция водно-электролитного баланса

Баланс в переводе на русский – это равновесие. Равновесие не регулируют, его поддерживают. Классическая метафора – это весы в виде коромысла с двумя чашками. Равновесное состояние – это одинаковый вес на обе чашки. При изменении нагрузки на одну чашку, для сохранения равновесия необходимо восстановить прежнюю нагрузку на эту чашку, а если это невозможно, то настолько же изменить нагрузку на вторую чашку. О каком жизненно-важном равновесии (балансе) мы говорим?

– Это осмотическое равновесие. Осмотическое равновесие между вне- и внутриклеточной жидкостью. Развиваем метафору: первая чашка весов – это осмолярность внеклеточной жидкости, а вторая – это осмолярность внутриклеточной жидкости. Поскольку у весов две чашки, то есть два способа поддерживать равновесие. Первый способ – поддержание постоянства состава внеклеточной жидкости. Второй – поддержание осмотического равновесия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями. Первый способ – это классическая задача поддержания постоянства внутренней среды организма. Здесь работают мощные системы введения и выведения воды и осмолей в организм и наружу. До тех пор пока организм успешно решает эту задачу осмолярность внутриклеточной жидкости тоже остается в границах физиологической нормы, а транспорт воды и растворенных веществ через клеточную мембрану происходит в «штатном режиме». Когда, в критических ситуациях, организм не в состоянии удерживать осмолярность внеклеточной жидкости в границах физиологической нормы, для того чтобы выжить клетки приводят свой состав в соответствие с осмолярностью внеклеточной жидкости.

Две линии обороны или две системы поддержания равновесия.

Чтобы нормально функционировать клетка должна поддерживать постоянство внутренней среды. Это и pH, и концентрация субстратов и питательных веществ, концентрация кислорода и углекислого газа, и осмолярность цитоплазмы, и размеры клетки. Мы уже подробно рассматривали в главе [II.3 Обмен жидкостью между клеткой и интерстициальным пространством] как клетка, расходуя энергию и используя огромное количество систем первично-активного, вторично-активного и пассивного транспорта поддерживает постоянство внутренней среды и приводит её в осмотическое равновесие с внешней средой, то есть с внеклеточной жидкостью. Очевидно, что если клетка не успеет это сделать, то она или разбухнет и лопнет, или сморщится и погибнет. Но это защита второго уровня, или как сказали бы военные стратеги: вторая линия обороны.

Первая линия обороны – это поддержание постоянства той среды, в которой находятся клетки организма. Сейчас мы будем говорить о механизмах поддерживающих постоянство состава, и прежде всего осмолярности внеклеточной жидкости. Постоянство количества внеклеточной жидкости – это тоже важный аспект, но эта задача стоит на втором месте.

Задача №1 – поддерживать постоянство состава и осмолярности внеклеточной жидкости.

Задача №2 – поддерживать постоянство количества внеклеточной жидкости.

Натрий – главный!

Когда мы говорим об осмолярности внеклеточной жидкости, мы должны представлять себе, что в норме, основным ионом, определяющим осмолярность внеклеточной жидкости, является Na^+.

Расчёт осмолярности плазмы можно производить по формуле:

Осмолярность (мосм/л) ≈ 2 x {[Na^+] +[K^+]} + [BUN]/2,8+ [Glucose]/18

Но при быстрых ориентировочных расчётах просто концентрацию Na^+ умножают на два, поскольку положительно заряженные ионы в плазме уравновешиваются отрицательными.

Для того чтобы поддерживать постоянство осмолярности и постоянство количества внеклеточной жидкости организм использует только два способа регуляции – это потреблять или выделять. Поскольку можно потреблять или выделять и воду и осмоли действий всего четыре.

1. Потреблять воду;
2. Потреблять осмоли;
3. Выделять воду;
4. Выделять осмоли.

И здесь очень важно знать и помнить, что содержание Na и воды в организме регулируется независимо друг от друга.

Содержание Na и воды в организме регулируется независимо друг от друга

Физиологи выделяют эти четыре механизма поддерживающих постоянство состава, – поскольку существует мотивация «жажда» и мотивация «солевой голод», а почки, в зависимости от водно-электролитного состояния, могут выделять концентрированную мочу, то есть сберегать воду и удалять осмоли, или наоборот, выделять мочу низкой плотности, то есть удалять воду и сберегать осмоли.

Наиболее целесообразных вариантов ответа для нормальной адаптации здорового организма тоже четыре:

1. При гиперосмолярности внеклеточной жидкости: потреблять воду и выделять осмоли;
2. При гипоосмолярности внеклеточной жидкости: выделять воду и потреблять осмоли;
3. При гиповолемии: потреблять воду и осмоли;
4. При гиперволемии: выделять воду и осмоли.

Эти механизмы ауторегуляции в здоровом организме срабатывают быстро и достаточно надежно защищают организм от формирования гипо- или гиперосмолярных состояний. Поэтому нарушения осмолярности – это всегда либо следствие повреждения системы ауторегуляции, либо попадание в такие условия,

когда организм не может компенсировать потери воды и/или электролитов.
Говоря об ауторегуляции мы должны отчетливо понимать как именно регулируется осмолярность внеклеточной жидкости. С водой сразу все понятно, при гиперосмолярности мы должны её потреблять и сберегать, а при избытке воды удалять её с мочой. Когда мы говорим об осмолярности внеклеточной жидкости, мы должны помнить, что в норме основным ионом, определяющим осмолярность является Na^+.

В норме осмолярность внеклеточной жидкости определяется концентрацией ионов Na^+

В патологических состояниях значительную роль в формировании осмолярности внеклеточной жидкости могут играть глюкоза, кетоны, другие продукты метаболизма, факторы отравления, чаще всего суррогаты алкоголя (например этиленгликоль) и медикаментозные препараты (маннитол и другие осмодиуретики, рентгеновские контрастные вещества и плазмоэкспанденры)

Регуляция количества воды и натрия во внеклеточной жидкости

Три системы участвующие в регуляции – это гипоталамус, система ренин- ангиотензин-альдостерон и натрийуретические пептиды.

Любая эффективно работающая система с обратной связью состоит из трёх частей: 1-сенсор, 2-процессор и 3-эффектор. Сенсор воспринимает изменение сигнала, процессор «принимает решение и отдает приказ», а эффектор приказ выполняет. Например: когда Вы едете на велосипеде, зрение играет роль сенсора, мозг – это процессор, он принимает решение и отдает приказ, а руки – эффектор, они поворачивают руль. В организме некоторые системы очень компактны, так клетки супраоптическоих и паравентрикулярных ядер гипоталамуса ответственные за выработку АДГ объединяют в себе свойства сенсора, процессора и эффектора. В ответ на изменение осмолярности крови (считывание сигнала) они увеличивают или уменьшают (принятие решения) выработку АДГ и выделение в кровь (первый этап для получения эффекта). Эффекторная цепочка здесь включает в себя ещё поступление АДГ в кровь и взаимодействие гормона с V2 рецепторами дистальной части нефрона, а конечным результатом будет изменение темпа диуреза и концентрации мочи.

Система ответа гипоталамуса на наполненность сосудистого русла длиннее. Путь от барорецепторов сонных артерий и от волюморецепторов крупных венозных коллекторов проходит через вегетативную нервную систему до гипоталамуса. В разных состояниях организма сигнал может искажаться в зависимости от активности вегетативной системы и уровня нейромедиаторов. Это пример длинного пути от сенсора до процессора.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет многоуровневую систему внесения поправок (в норме) и/или искажения сигнала (в патологии). Судите сами: 1) печень вырабатывает довольно крупный, неактивный белок «ангиотензиноген» и выделяет его в кровь; 2) почки вырабатывают фермент «ренин» и тоже выделяют его в кровь; 3) ренин встречаясь в крови с ангиотетзиногеном «отрезает» от него неактивный пептид «ангиотензин-I»; 4) ангиотензин-I

должен среагировать с ангиотензин-превращающим-ферментом, расположенным на мембранах эндотелиальных клеток легочных сосудов, где от него «отрежут» ещё две аминокислоты и неактивный ангиотензин-I, наконец, превратится в активный ангиотензин-II; 5) ангиотензин-II будет непосредственно повышать артериальное давление, воздействуя на тонус гладкой мускулатуры артериол и стимулировать продукцию альдостерона надпочечниками; 6) и только здесь, на шестом уровне эффекторной цепочки, альдостерон действуя в дистальных извитых канальцах нефрона будет повышать реабсорбцию Na.

Натрийуретические пептиды – это система противодействия РААС. Основной стимул для синтеза этих пептидов – это переполненность сосудистого русла и сигналы волюмо- и барорецепторов ёмкостных сосудов и перерастяжение предсердий. Натрийуретические пептиды – физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса.

Основная сложность состоит в том, что количество натрия в организме и концентрация его во внеклеточной жидкости управляется одновременно несколькими системами. Количество воды в организме тоже управляется несколькими системами. А кроме того существует взаимозависимость между количеством натрия и воды в организме.

Содержание Na и воды в организме регулируется независимо друг от друга.

Гипоталамус или диэнцефальная область.

Прежде всего, и самое главное: система управляющая задержкой и удалением воды из организма – это гипоталамус.

Количество воды в организме является результатом взаимодействия жажды и почечного эффекта вазопрессина.

Гипоталамус или диэнцефальная область по латыни называется Hypothalamus или Diencephalon – это синонимы. Название анатомическое, и ни о чем кроме локализации нам не говорит. В этой области головного мозга сосредоточены группы нервных клеток (ядра) управляющие гомеостазом или сильно влияющих на него. Напомним, что повреждение диэнцефальной области может проявляться любыми вариантами эндокринных нарушений или их сочетаний. Это связано с тем, что в гипоталамусе вырабатывается большинство релизинг-факторов – это вещества (пептиды) стимулирующие выработку тропных гормонов передней доли гипофиза. Таким образом, повреждение диэнцефальной области может проявляться не только водно-электролитными расстройствами, но и нарушением метаболизма белков, жиров, и углеводов. Кроме того диэнцефальная область определяет формирование мотиваций направленных на поддержание гомеостаза. Повреждение гипоталамуса может проявиться любым вариантом нарушения пищевой мотивации от булимии до анорексии с соответствующими

проявлениями от ожирения до кахексии. При рассмотрении водно-электролитного гомеостаза мы должны учитывать, что у здорового человека формирование адекватной жажды и солевого голода позволяют своевременно возмещать потери солей и воды. Любая причина нарушающая правильное формирование и реализацию жажды и солевого голода может привести к быстрому формированию водно-электролитных нарушений. Описаны варианты «водной интоксикации» у шизофреников, наркоманов («экстази») и спортсменов-марафонцев проявляющейся формированием гипонатриемии. При повреждении гипоталамуса может наблюдаться инверсия мотивации, когда пациент уже имеющий повышение концентрации натрия в крови и признаки обезвоживания категорически отказывается от приёма воды или, напротив, в состоянии гиперволемии и гипонатриемии продолжает пить воду. Оба варианта нарушения мотивации жажды, как правило, сочетаются с другими нарушениями поведения и психики.

Нарушение мотивации жажды и солевого голода приводит к водно-электролитным нарушениям.

При лечении пациентов в критических состояниях с угнетением сознания по любой причине (наркоз, прямое или опосредованное повреждение мозга) необходимо своевременно корригировать водно-электролитные нарушения, поскольку здесь рассчитывать на формирование адекватных мотиваций не приходится. В лучшем случае гипоталамус сохраняет способность управлять темпом диуреза и концентрированием мочи управляя выделением АДГ в кровь.

Мысленно возвращаясь к главе [II.5.10 АДГ – он же Вазопрессин] напомним: Среди ядер гипоталамуса выделяют четыре группы очень крупных клеток, это – два супраоптических и два паравентрикулярных ядра. Супраоптические ядра лежат над хиазмой, а паравентрикулярные в боковых стенках третьего желудочка. В супраоптических ядрах образуется в основном АДГ а в паравентрикулярных ядрах – окситоцин. Каждое из этих ядер может синтезировать второй гормон в количествах, равных 1/6 продукции первого.

Аксоны от нейронов образующих эти ядра проходят по ножке гипофиза в турецкое седло и образуют здесь заднюю долю гипофиза или нейрогипофиз. Антидиуретический гормон и окситоцин образуются в телах нейронов, а затем в гранулах по аксонам перемещаются в нейрогипофиз. АДГ и окситоцин хранятся в расширенных терминалях этих аксонов. Стимуляция ядер гипоталамуса приводит к секреции соответствующих гормонов. Электрический потенциал из супраоптического ядра по аксону передается в концевую структуру. В результате происходит секреция антидиуретического гормона путём экзоцитоза из гранул вкровеносную систему.

Регуляция продукции АДГ.

Регуляция продукции и секреции АДГ осуществляется двумя системами обратной связи. Осморецепторами и барорецепторами.

Соответственно выделяют два типа стимулов приводящих к формированию чувства жажды и питьевой мотивации и увеличению выделения АДГ в кровь:

1. Гиперосмолярность крови;
2. Дефицит объёма циркулирующей крови (ОЦК).

При возрастании осмотической концентрации внеклеточной жидкости используют термин «гиперосмотическая жажда». При сокращении объёма ОЦК используют термин «гиповолемическая жажда». Выделение АДГ и формирование жажды в ответ на повышение уровня ренина и ангиотензина, по существу, является гуморльно-опосредованным ответом на формирование абсолютной или относительной гиповолемии.

1. Гиперосмотическая жажда возникает при осмотическом сжатии клеток в области центральных осморецепторов, независимо от причин гиперосмолярности крови. Это может быть абсолютный или относительный дефицит воды. Абсолютный дефицит воды возникает при обильном потоотделении и длительной лихорадке, когда вода дополнительно теряется через легкие при дыхании. Относительный дефицит воды развивается при употреблении соленой пищи. Паравентрикулярное ядро сообщается с плазмой крови. Здесь отсутствует гематоэнцефалический барьер, а эндотелиальные стенки капилляров имеют практически такую же проницаемость как и капилляры большинства тканей. Основная сигнальная импульсация в ответ на гиперосмолярность плазмы распространяется из области переднебоковой стенки третьего желудочка. Здесь расположена зона, сигналы от которой приводят к выделению АДГ и одновременно формируют чувство жажды. Если повышение осмолярности интерстициальной жидкости стимулирует выделение АДГ, то снижение осмолярности, напротив тормозит секрецию АДГ. Осморецепторы высокочувствительны к уровню осмолярности крови, норма лежит в границах 280-300мосм/л. Увеличение концентрации натрия в крови лишь на 2 мэкв/л выше нормы активирует механизм жажды, одновременно усиливается секреция АДГ в кровь. Смещение осмолярности к верхним границам нормы приводит к выделению АДГ и одновременно формируется мотивация жажды, при этом секреция АДГ в кровь может увеличиваться в 20 раз по сравнению с базальным уровнем. При осмолярности плазмы 280мосм/л секреция АДГ почти прекращается. В ответ на изменение осмолярности концентрация АДГ в плазме изменяется за несколько минут. Осморецепторы гипоталамуса очень чувствительны и реагируют на изменение осмолярности в 1-2%.
Феноменом перенастройки осмостата называют реакции организма, когда осморецепторы поддерживают осмолярность, отличающуюся от средней физиологической нормы. При беременности границы поддерживаемой осмолярности смещаются до 260-280мосм/л, а при опухолевом или травматическом повреждении гипоталамической области могут смещаться в сторону повышения до 300-320мосм/л или даже выше.

При перенастройке осмостата осморецепторы поддерживают осмолярность, отличающуюся от средней физиологической нормы.

2. Барорецепторы, посылающие в ядра гипоталамуса сигналы секретировать АДГ, локализованы в каротидном и аортальном синусах, а волюморецепторы в предсердии. Благодаря барорецепторам осуществляется регуляция секреции АДГ, обеспечивающая повышение его концентрации в крови при вертикальном и снижение при горизонтальном положении тела (рефлекс Гауэ-

ра-Генри). Повышение давления подавляет секрецию АДГ, а снижение давления в сосудистом русле, увеличивает выделение этого гормона. Волюморецепторы посылают управляющие сигналы на изменение секреции АДГ в супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса при изменении объёма циркулирующей крови более чем на 10-15%.

В ответ на повышение уровня ренина и ангиотензина в крови ядра гипоталамуса отвечают чувством жажды, реализацией питьевой мотивации и выделением АДГ в кровь. Увеличение концентрации ренина и ангиотензина в крови – это либо нормальный ответ на снижение давления в приносящей артериоле почечного клубочка, либо результат симпатической стимуляции поступающей к клеткам юкстагломерулярного аппарата. Секреция ренина в кровь, по существу, является гуморально-опосредованным ответом на формирование абсолютной или относительной гиповолемии. При формировании застойной сердечной недостаточности уменьшение сердечного выброса приводит к снижению системного артериального давления и, соответственно, давления в артериолах клубочка, что приводит к усилению секреции ренина.

Формирование жажды и выделение АДГ при повышении уровня ренина и ангиотензина в крови – это гуморльно-опосредованный ответ на формирование абсолютной или относительной гиповолемии.

Поступление воды в организм и удаления воды из организма почками регулируется структурами гипоталамуса.

Иерархия сигналов.

Организм не оценивает напрямую, сколько в нем содержится воды. Это связано с тем, что в дикой природе от места кормления до водопоя приходится проходить значительные расстояния нередко по жаре. Количество воды в организме меняется в течение суток неоднократно и зависит от условий существования, источников воды и физической нагрузки. В условиях выживания в дикой природе просто технически невозможно поддерживать постоянное количество воды в организме. Всем животным пришлось бы постоянно находиться у источника воды. Первостепенными задачами гомеостаза являются поддержание осмолярности внеклеточной жидкости и наполненность сосудистого русла, или волемия. До тех пор пока по данным барорецепторов и волюморецепторов изменения объёма циркулирующей крови не более 10-15%, деятельность регулирующих систем гипоталамуса направлена на подержание стабильной осмолярности крови. При этих условиях осмоляность – это приоритетная задача. Напомним, что интерстициальное пространство для организма – это депо изотонической жидкости для пополнения ОЦК. Но когда сенсорные системы организма определяют снижение ОЦК более чем на 10-15%, задержка воды становится приоритетной задачей, усиливается выделение АДГ в кровь вне зависимости от уровня осмолярности плазмы.

Резюме по гипоталамусу, АДГ и регуляции количества воды в организме. Лозунг этой системы «Просто добавь воды!»

Эта система может только включать мотивацию жажды и задерживать воду в организме. Механизм действия – выделение АДГ в кровь. В результате почки задерживают воду, выделяют концентрированную мочу и одновременно возникает жажда. Система отвечает на два сигнала – это повышение осмолярности крови и уменьшение ОЦК более чем на 10-15%. Если система не получает сигнала она АДГ не выделяет. Возможны два варианта повреждения. Первый вариант. Нарушение выделения АДГ – это несахарный диабет проявляется полиурией и жаждой. Организм теряет воду. Если он не получает замещения потерь воды формируется гиповолемия и гипернатриемия. Второй вариант (встречается значительно реже) – это синдром избыточной секреции АДГ. Проявляется формированием гиперволемии и гипонатриемии.

Гипоталамус регулирует количество воды для поддержания нормальной осмолярности внеклеточной жидкости.

Регуляция выделения и задержки натрия.

Задержка и выделение натрия из организма регулируется активностью ренин- ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и активностью выработки натрийуретических пептидов. Эти вопросы подробно освещены выше [II.5.13 Альдостерон; II.5.14 Коррекция вторичного гиперальдостеронизма; II.5.15 Натрийуретические пептиды]

Взаимодействие систем ауторегуляции.

Если гипоталамус работает нормально, он поддерживает осмолярность крови в границах физиологической нормы и потому задержка натрия в организме приводит к задержке воды, а снижение концентрации натрия в крови приводит к удалению воды из организма. То есть вслед за тем как ренин-ангиотензин- альдостероновая система задержала натрий, – гипоталамус формирует жажду и выделяет АДГ – «добавляет воды в рассол» и, таким образом, вслед за задержкой в организме натрия задерживается вода. Если осмолярность крови снижается, мотивация жажды исчезает, и выделение АДГ прекращается. Организм выделяет низкоосмолярную мочу, – «сливает воду» и осмолярность крови возвращается к физиологической норме. И только в том случае, если гипоталамус получает сигнал о снижении ОЦК более чем на 10-15% реализуется задержка воды через интенсивное выделение АДГ вне зависимости от осмолярности крови.

II.7 Регуляция объёма клетки в норме и при патологии

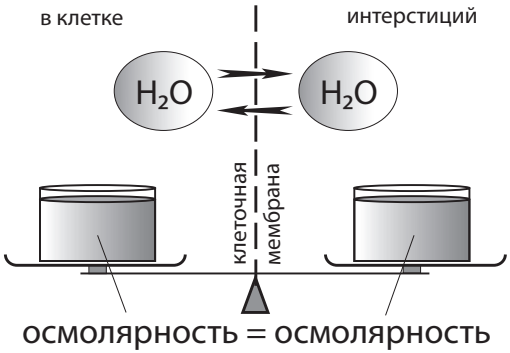
Насколько важна регуляция объёма клетки?

Современные представления об организации структурных элементов внутриклеточного пространства позволяют понять, как происходят повреждения при деформациях и быстрых изменениях объёма клетки. Повреждается цитоскелет и нарушается целостность и взаимная ориентация этих тончайших трубочек, канальцев и фиксированных органелл. Поэтому, поддержание постоянного объёма клетки при изменении осмолярности во внеклеточном пространстве – задача первостепенной важности.

Если клетка не поддерживает постоянство своего объёма – она погибает.

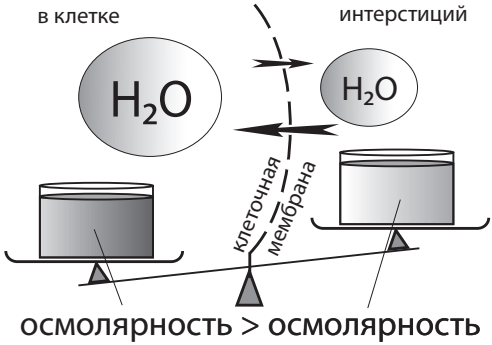
Важно понять что «сморщивание» гораздо опаснее для клетки чем «набухание». Это связано с тем, что многие органеллы, а так же трубочки и канальцы цитоскелета несут на своей поверхности активные ферменты и радикалы, и механическое их сближение приводит к взаимному повреждению. Проще говоря, происходит незапланированная матерью-природой химическая реакция. В норме такие реакции не происходят именно потому, что активные молекулы фиксированы на конструкциях цитоскелета и реагируют только с тем, что к ним доставляют «транспортёры». Именно поэтому, для клетки «безопаснее» при повышении осмолярности интерстициальной жидкости не «сморщиваться», а впустить в себя (а иногда закачать внутрь) осмотически-активные молекулы. Что чаще всего и происходит в природе.

Как клетка поддерживает неизменный объём?



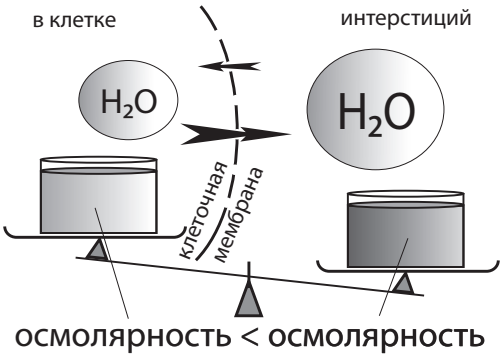
В норме осмолярность жидкости внутри и вне клетки одинакова. Клеточная мембрана проницаема для воды и возникновение осмотического градиента создает немедленное перемещение воды внутрь или наружу. В результате клетка либо набухает, либо сморщивается.

Вот так можно представить механизм набухания клетки



Когда осмолярность цитоплазмы клетки становится выше осмолярности интерстициальной жидкости вода поступает в клетку. Объём клетки увеличивается. Это – «набухание» или «swelling».

А так выглядит механизм сморщивания клетки



Когда осмолярность интерстициальной жидкости клетки становится выше осмолярности цитоплазмы вода уходит из клетки. Объём клетки уменьшается. Это – «сморщивание» или «shrink»

В ответ на изменения размеров клетки включаются механизмы поддержания постоянства объёма. Эти специфические метаболические и транспортные процессы, возвращающие объём клетки к норме необходимы для нормального функционирования и выживания всех клеток.

При изменениях осмотического давления в интерстиции объём клетки может регулироваться только в результате захвата или выброса осмотически-активных веществ. В первую очередь это неорганические ионы, а именно натрий, калий и хлор. Перемещение этих простых ионов – это реакция быстрого ответа.

Затем, с некоторым запаздыванием, начинается перемещение и внутриклеточный синтез органических молекул небольшого размера, которые называются органическими осмолитами.

Цель осмотической регуляции – поддержание постоянного объёма клетки.

Что такое осмолит?

Для понимания современных представлений о том, как клетки животных поддерживают постоянство объёма нужно дать определение понятию «осмолит». Осмолит – это вещество, которое влияет на перемещение воды через клеточную мембрану. В роли осмолитов может выступать любое водорастворимое вещество или ион. Простыми осмолитами являются неорганические ионы, такие как натрий, калий, хлор, магний, кальций, ионы фосфата, сульфата и гидрокарбоната. Натрий, калий и хлор играют наибóльшую роль в регуляции объёма клетки, поскольку это наиболее распространенные ионы. Все органические вещества, растворенные в цитоплазме также участвуют в поддержании осмотического равновесия в соответствии с законами осмоса. Большинство органических веществ, растворенных в цитоплазме, в первую очередь, являются ферментами, пластическими или энергетическими субстратами, транспортёрами, а осмотическое действие просто является их неотъемлемым природным свойством. Но в цитоплазме существуют ещё и органические осмолиты, главная роль которых – это поддержание стабильного осмотического состояния клетки и её размеров (объёма). Например, Бетаин – это один из наиболее известных органических осмолитов. Бетаин – это триметильное производное глицина – триметилглицин, или триметиламиноуксусная кислота. Представляет собой важный продукт в реакциях переметилирования, выступая донором метильных групп в гепатоцитах. Он быстро поглощается клеткой, не оказывая вредного воздействия и защищает клеточные макромолекулы от подавления их активности. Кроме того, что бетаин является донором метильных групп, большинством тканей он используется преимущественно в качестве осмолита.

Осмолит – это любое водорастворимое вещество, которое влияет на перемещение воды через клеточную мембрану.

Небольшие изменения объёма клетки безопасны.

Изменение объёма клетки вызывает изменение активности клетки. Небольшое набухание является признаком анаболического состояния или роста клетки, а обезвоженное состояние указывает на катаболическое состояние или разрушение клетки. Глюкоза также является веществом, влияющим на гидратацию клетки. Роль инсулина состоит в стимулировании клеточного поглощения глюкозы, что приводит к набуханию клеток. Так инсулин, увеличивая объём клетки, стимулирует ее активность.

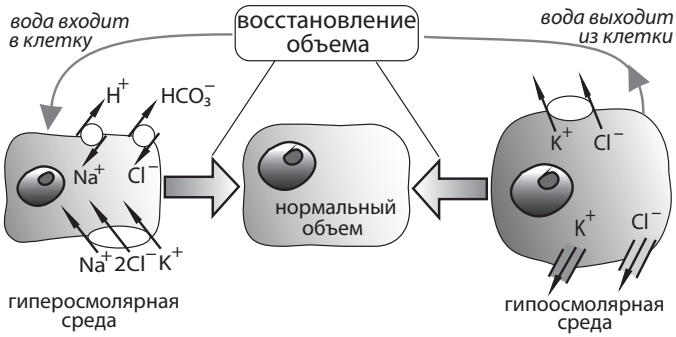
Небольшое изменение содержания воды в клетках является нормальным физиологическим явлением.

Активация транспорта элекролитов – это быстрый ответ на изменение объёма. Значительное изменение является потенциально вредным и вызывает стресс. При гиперосмотическом и гипоосмотическом стрессе перемещение воды через стенку клетки происходит в соответствии с суммарным градиентом концентрации растворенных веществ.

Важный способ управления движением воды в клетке – это использование ионных насосов. Ионные насосы помогают поддерживать водный баланс клетки только в условиях кратковременного стресса. Использование клеткой ионных насосов связано с большими затратами энергии. Кроме того, нарушение нормальных концентраций электролитов внутри клетки может приводить к изменению ферментной активности митохондрий и их способности создавать АТФ. Чем дольше продолжается стресс, тем сложнее клетке удовлетворять энергетические потребности ионных насосов.

Транспорт электролитов – самый быстрый и самый энергозатратный способ регуляции объёма.

Транспорт электролитов и регуляция объёма.



Захват или выброс электролитов, регулирующих объём клетки, определяется процессами транспорта через мембраны. Увеличение объёма клетки сопровождается потерей ионов хлора и калия, одновременно с ускорением изгнания натрия. Снижение объёма сопровождается захватом как хлорида натрия, так и хлорида калия в результате активации специфических каналов или транспортёра для натрия, калия и хлора одновременно. Эти ионы накапливаются в клетке в результате активации обменных каналов натрия на водород и ионов

хлора на гидрокарбонат или активации транспортёра для ионов натрия, калия и хлора. Система транспорта ионов в норме активно участвует в регуляции объёма клетки. Эти транспортные пути активируются сразу после изменения объёма. Каналы и транспортёры электролитов находятся либо на мембране клетки, либо внутри цитоплазматических цистерн, находящихся под мембраной.

Система транспорта ионов участвует в регуляции объёма клетки, и поддержании постоянства pH внутри клетки.

Но интрига заключается в том, что если бы клетка регулировала и поддерживала постоянство объёма только за счёт перемещения электролитов, риск погибнуть был бы крайне высок.

Критическое изменение концентраций электролитов повреждает структурные элементы и приводит к гибели клетки.

Альтернативным способом регулирования клетками движения воды является синтез или захват органических осмолитов.

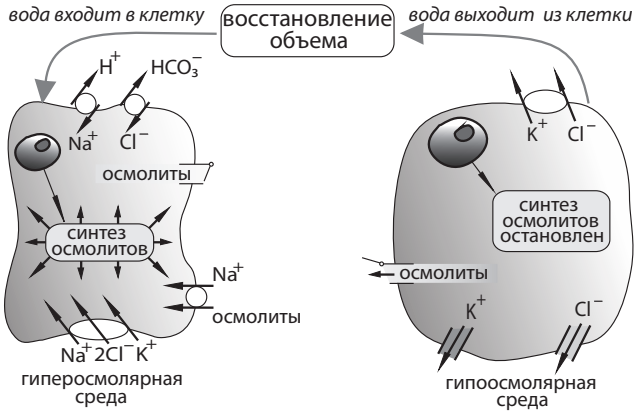
Органические осмолиты находятся в цитозоле всех животных в высоких концентрациях достигающих сотни миллимоль на литр. Эти вещества играют ведущую роль в объёмном гомеостазе клетки и действуют как основные цитопротекторы. В животных клетках органические осмолиты делятся на три основных класса: высокоатомные спирты (сорбитол и мио-инозитол), аминокислоты и их производные (таурин, аланин и пролин) и метиламины (бетаин и глицерофосфатхолин).

Органические осмолиты играют ведущую роль в объёмном гомеостазе клетки и действуют как основные цитопротекторы.

В чем достоинство и преимущество органических осмолитов?

Уникальные биофизические и биохимические свойства органических осмолитов позволяют им накапливаться в клетках в больших концентрациях. Это позволяет клеткам переживать значительные изменения их концентраций без существенного изменения гомеостаза структуры и функции клеток. Преимущество органических осмолитов перед электролитами состоит в том, что электролиты или мочевина, повреждают клетку, если они накапливаются в избыточных концентрациях. Критическое снижение концентрации электролитов тоже является повреждающим фактором. Например, высокая концентрация внутри клетки неорганических ионов может вызвать денатурацию или преципитацию

макромолекул клетки. Даже небольшие изменения концентрации электролитов внутри клетки изменяют ее мембранный потенциал, скорость ферментативных реакций и транспорт ионов через мембрану вследствие изменения ионного градиента.



Любая концентрация органических осмолитов безопасна для клеточных структур и не нарушает их функцию, потому что они не меняют pH и электрический потенциал цитозоля. Накопление органических осмолитов обеспечивается энергозатратным транспортом их из внеклеточной среды, или ускорением синтеза осмолитов. В ответ на увеличение объёма клетки происходит регуляция путём ускорения (за несколько секунд) пассивного выхода органических осмолитов из клетки. В клетках животных этот выброс происходит через неселективные мембранные каналы, которые активируются при набухании клетки и растяжении мембраны. Через эти же каналы выходят наружу ионы хлора и другие неорганические анионы. Торможение механизмов синтеза органических осмолитов и захвата их извне тоже вносит свой вклад в снижение их количества внутри клетки. Но этот процесс более инертный, он реализуется на генном уровне, как ответ на набухание клетки. При этом угнетается и синтез веществ-переносчиков органических осмолитов. Снижается скорость транскрипции РНК и количество функциональных белков уменьшается в течение нескольких часов или дней.

Любая концентрация органических осмолитов безопасна для клеточных структур и не нарушает их функцию.

Как клетка оценивает свой объём?

Пока нет окончательного представления о том, как именно сигналы об изменении размера клетки преобразуются в ответ, направленный на регуляцию клеточного объёма. Но установлено, например, что клетки эпителия канальцев почек способны реагировать на изменение объёма, составляющие менее трёх процентов от исходного. Утверждается, что целый ряд волемических сигналов, включая набухание или сморщивание клетки, вызывающие изменения в напря-

жении мембран, деформации цитоскелета, изменения концентрации ионов в клетке и концентрации цитоплазматических макромолекул, – всё это является сигналами для клеточных ответов. Однако ни один из этих сигналов в настоящее время не является доказанным механизмом включения ответа со стороны генетического аппарата клетки, канальных белков и транспортных систем в клеточной мембране. Более того сегодня уже установлено, что клетка отвечает не только на степень изменения объёма, но дает дифференцированный ответ в зависимости от причин объёмных изменений. Такая высокая селективность сенсоров и эффекторов позволяет клетке поддерживать одновременно стабильность внутриклеточного объёма, ионного состава и pH.

Патофизиология подержания стабильного клеточного объёма.

С тех пор как в 1919 году было установлено влияние осмолярности на содержание воды в мозге, внутривенное введение гипертонических растворов стало краеугольным камнем в лечении отёка мозга и внутричерепной гипертензии. До недавнего времени клиническое представление о внутричерепных объёмах покоилось на трёхкомпонентной модели, в которой внутричерепной объём складывался из суммы объёмов ликвора, паренхимы мозга и крови, находящейся в интракраниальных сосудах. (Доктрина Монро-Кели).

В этой модели объём мозга включает в себя клетки мозга, окружающий их матрикс и интерстициальную жидкость, заполняющую межклеточное пространство. Повышенное внутричерепное давление обычно лечили, воздействуя на объём внутримозговых сосудов, используя гипервентиляцию или уменьшая объём ликвора, выполняя ликворное дренирование или используя препараты тормозящие ликворопродукцию. В экстренных ситуациях проводилась терапия, направленная на снижение объёма мозга внутривенным введением гипертонических растворов, таких как манитол. Хотя и предлагались альтернативные механизмы, такие как снижение вязкости крови и вазоконстрикция в ответ на повышение системного артериального давления, снижение внутричерепного давления рассматривалось как уменьшение объёма клеток мозга в ответ на осмотическое воздействие. Однако было установлено, что реальное изменение объёма мозга при использовании гипертонических растворов существенно меньше расчётного для идеальной модели ответа. Недавние исследования с применением ионселективных микроэлектродов продемонстрировали, что в действительности количество внутриклеточной воды не снижается в клетках мозга экспериментальных животных при введении гипертонических растворов. Количество внутриклеточной воды удерживается на прежнем уровне за счёт активного поглощения клеткой ионов натрия, калия и хлора. Такое же быстрое увеличение объёма наблюдается в культурах глиальных клеток. Живая клетка активно противодействует попыткам уменьшить её объём за счёт осмотического воздействия. Эти научные результаты заставляют исследователей воздействия осмотерапии на объём мозга сегодня использовать четырехкомпонентную модель, в которой мозг рассматривается как сумма объёма клеток и интерсициальной жидкости. Быстрое компенсаторное увеличение объёма клетки происходит за счёт транспорта электролитов. Во многих типах клеток увеличение объёма может быть снижено или блокировано путём использования таких ингибиторов мембранного транспорта, как амилорид или фуросемид. (Петлевые диуретики блокируют мембранный белок-переносчик вторично-активного транспорта, кото-

рый перемещает внутрь клетки два иона хлора, один ион натрия и один ион калия во время каждого переноса). В связи с этим интересно, что такие препараты, как фуросемид часто используются в комбинации вместе с осмотическими диуретиками для того, чтобы надолго и надежно снизить повышенное внутричерепное давление. Хотя синергический эффект осмотерапии и петлевых диуретиков долгое время рассматривался как следствие увеличения диуреза, современные знания говорят об альтернативном или дополнительном механизме действия петлевых диуретиков за счёт блокирования механизмов быстрой компенсации объёма клетками мозга. Таким образом, при использовании четырехкомпонентной модели, позволяющей рассматривать раздельно суммарный объём клеток, и объём интерстициальной жидкости открываются перспективы, достоверно обосновать эффективность и действие различных методов лечения отёка мозга.

Коррекция гиперосмолярных состояний.

Такие болезни и патологические состояния как диабет, почечная недостаточность, дегидратация протекают с увеличением осмолярности плазмы крови. Хотя коррекция транзиторного повышения осмолярности обычно переносится без осложнений, нормализация осмолярности плазмы у пациентов с длительно существующей гиперосмолярностью может сопровождаться отёком мозга, дислокацией и вклинением с летальным исходом.

Клиническое различие между хроническими и острыми осмотическими нарушениями связано с тем, что клетки мозга реализуют разные механизмы регуляции объёма, с помощью которых адаптируются к длительным и кратковременным изменениям осмолярности. Как и в других типах клеток, клетки мозга на острое увеличение осмолярности реагируют быстрым изменением мембранного транспорта электролитов. При длительном повышении осмолярности плазмы, однако, большая часть избыточных электролитов замещается органическими осмолитами. Эти вещества в начале получили название "идиогенные осмолиты", поскольку в этот период их не могли идентифицировать и считалось, что их производят сами клетки мозга. Исследования на животных и культурах клеток показали, что "идиогенные осмолиты" – это те же органические осмолиты, которые обеспечивают объёмную осморегуляцию клеток у всех животных. Самыми важными органическими осмолитами мозга млекопитающих являются мио-инозитол, таурин, глицерофосфатхолин и бетаин, которые накапливаются в клетке путём захвата их из межклеточной жидкости в результате активации натрий-зависимых котранспортёров.

Когда клетка оказывается под воздействием гиперосмолярной внеклеточной жидкости и начинается уменьшение объёма клетки, быстрый ответ в виде поглощения электролитов приводит к тому, что в результате компенсаторного увеличения объёма клетка становится больше, чем в состоянии нормы, покоя или отсутствия осмотических стрессов. Вслед за этим немедленно включаются механизмы, направленные на восстановление исходного объёма клетки и запускается процесс удаления избыточных электролитов. Если клетки оказываются в гипертонической среде короткое время, а затем осмолярность внеклеточной жидкости возвращается к норме, их объём увеличивается за счёт поступления воды в клетку, но быстро сокращается, поскольку клетки быстро теряют накопленные электролиты. Однако в том случае, если период нахождения в гиперосмолярной среде длительный, то быстрый ответ (за счёт поглощения электролитов) сменяется адаптацией к существованию в гиперосмолярной

среде за счёт накопления в цитоплазме значительного количества органических осмолитов. Когда клетка длительно находилась в гиперосмолярной среде, и, после этого нормализация омолярности происходит быстро, клетка набухает, её объём увеличивается из-за избыточного количества органических осмолитов в цитоплазме. В данной ситуации возврат клетки к её нормальному, обычному объёму происходит медленно, поскольку органические осмолиты очень медленно выводятся из клеток. Медленная потеря клетками мозга органических осмолитов, в частности, мио-инозитола была доказана как в эксперименте на животных, так и при исследовании культуры глиальных клеток, а также было показано, что в ходе регидратационной терапии у педиатрических пациентов, в наибольшей степени у младенцев до года, мио-инозитол выводится из клеток мозга крайне медленно. Почему же удаление мио-инозитола из клеток мозга происходит столь медленно? На культуре глиальных клеток было показано, что набухание клетки активирует селективные каналы выброса органических осмолитов. Органические осмолиты выходят из клетки в основном по этим каналам. Мио-инозитол имеет самую большую молекулу, которая может проникнуть через этот канал и поэтому его выброс происходит так медленно. К тому же, натрий-зависимый котранспортёр мио-инозитола после продолжительного воздействия гипертонической среды остается активированным продолжительный период. Например, в культуре астроцитов коры головного мозга крысы торможение работы этих транспортёров было отмечено только через 16 часов после быстрой нормализации осмолярности интерстициальной жидкости. Этот характер регуляции значительно отличается от такового в почках, где торможение механизмов захвата в клетку органических омолитов происходит практически немедленно после нормализации осмолярности окружающей среды. К тому же, торможение активности натрий-зависимого котранспортёра мио-инозитола в клетках мозга in vivo происходит еще медленнее, потому что в условиях живого организма мгновенной нормализации осмолярности плазмы не происходит.

Общий эффект замедленного торможения активности этого котранспортёра проявляется в том, что в условиях нормализации осмолярности в интерстициальном пространстве, когда захват органических осмолитов в клетку уже не имеет смысла, и уже активированы каналы, удаляющие из клетки органические осмолиты, мио-инозитол продолжает поступать в цитоплазму. То есть, с точки зрения клинициста – это высокая вероятность продолжительного отёка мозга с увеличением суммарного объёма клеточной части.

Нами рассмотрен механизм защиты клеточного объёма в гиперосмолярной среде: первый этап – транспорт электролитов в клетку (максимально быстрая реакция); второй этап – транспорт в клетку и синтез «на месте» органических осмолитов. При нормализации осмолярности интерстициальной жидкости начинается движение осмолитов из клетки вовне. Электролиты выходят первыми, органические осмолиты вторым этапом.

Коррекция гипоосмолярных состояний.

При формировании гипоосмолярности в интерстиции включается этот же механизм поддержания стабильности объёма клетки:
первый этап – транспорт электролитов из клетки (максимально быстрая реакция); второй этап – транспорт из клетки и торможение синтеза органических осмолитов. Очень важно, что после периода адаптации к жизнедеятельности в гипоосмолярной среде клетка содержит в цитоплазме значительно меньшее,

чем в норме количество органических осмолитов. Именно поэтому такая клетка становится беззащитной к быстрой нормализации осмолярности. Здесь работают одновременно два механизма повреждения:

Первый механизм – быстрое уменьшение объёма клетки – «сморщивание» приводит к дезорганизации внутренних структур. Повреждается цитоскелет и нарушается целостность и взаимная ориентация этих тончайших трубочек, канальцев и фиксированных органелл.

Второй механизм – быстрое поступление в клетку большого количества неорганических осмолитов, то есть ионов электролитов. Основное количество этих ионов составляют натрий, калий и хлор, а избыточная концентрация внутри клетки неорганических ионов может вызвать денатурацию или преципитацию макромолекул клетки.

Недавно в практику исследования осмотического гомеостаза был введен новый метод – ядерно-магнитный резонанс. С помощью этого метода можно определить количество органических осмолитов и осмотический гомеостаз у больных, нуждающихся в регидратационной терапии. Знание концентрации органических осмолитов в мозге может очень пригодиться при выборе терапии у тех больных, у которых неизвестен период повышения осмолярности плазмы или в тех случаях, когда причина повышения осмолярности очень сложна, например, при сахарном диабете.

Резюме:

Понимание клеточных и молекулярных механизмов регуляции объёма клеток является важным для осознания сути многих патофизиологических процессов. Главное, что представление о двухкомпонентной системе регуляции клеточного объёма (неорганические и органические осмолиты), позволяет врачу не только следовать рекомендациям о недопустимости быстрой коррекции хронических гипо- и гиперосмолярных состояний, но и понимать механизмы повреждения мозга.

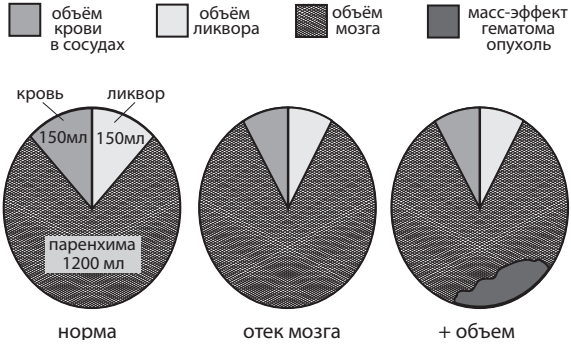
При быстрой нормализации осмолярности плазмы после длительного гиперосмолярного состояния высок риск отёка мозга с развитием дислокации и вклинения.

При быстрой нормализации осмолярности плазмы после длительного гипоосмолярного состояния существует риск развития осмотического демиелинизирующего синдрома. На сегодня наиболее изученный вариант этого синдрома – это синдром понтинного миелинолиза.

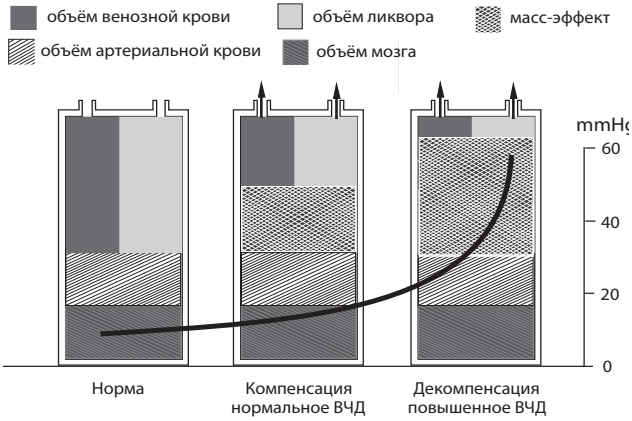
II.8 Гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры

Движение воды и электролитов через мозг.

Череп – особенное место. В черепе всё не так, как в остальном организме. Прежде всего, ограниченный объём. Мозг находится в черепе, а череп – это крепкий корпус неизменного объёма. Это накладывает жесткие ограничения на изменения объёма самого мозга. Любой другой орган может задерживать значительное количество жидкости в интерстиции и сохранять жизнеспособность до тех пор, пока давление в интерстиции не достигнет величины давления в капиллярах этого органа. Дальше микроциркуляция остановится и начнется гибель клеток, что бывает очень редко. У мозга очень мало места для изменения объёма. Доктрина Монро-Келли хорошо описывает взаимодействие внутричерепных объёмов. В черепе нет свободных пространств. Все внутреннее пространство черепа разделено между тремя компонентами. Это вещество мозга, кровь, находящаяся в кровеносных сосудах и ликвор в ликворных пространствах.

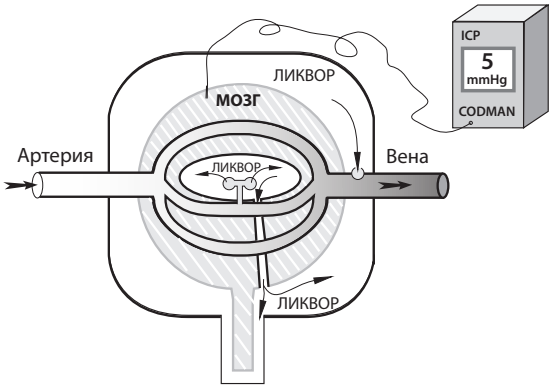


Если объём мозга увеличивается, из черепа вытесняется ликвор и сдавливаются кровеносные сосуды (преимущественно венозная сеть). Это перераспределение внутричерепного пространства позволяет мозгу не погибнуть.

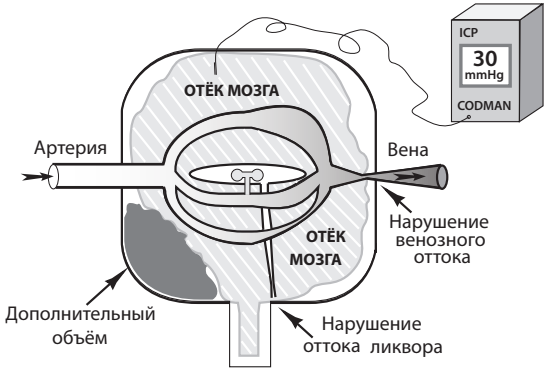


Но практически сразу начинает повышаться внутричерепное давление. Допустимая граница подъёма внутричерепного давления – это 20 mmHg.

Это давление равно среднему давлению в капиллярах. Дальнейшее повышение внутричерепного давления приведет к сдавливанию части капилляров, что повлечет за собой гибель нейронов. Можно представить распределение объёма черепа в норме так:



Формирование дополнительного патологического объёма в виде гематомы, опухоли или отёка приведет к повышению внутричерепного давления, нарушению кровоснабжения мозга и нарушению ликвороциркуляции.



Гемато-энцефалический барьер. Всё интерстициальное пространство играет роль резервуара, где организм запасает жидкость, при необходимости эта жидкость перемещается в кровеносное русло и пополняет ОЦК. Мозг не участвует в накоплении и мобилизации резервов жидкости. Для этого в черепе просто нет места. Поэтому сосуды головного мозга отличаются от остальных сосудов организма. Гемато-энцефалический барьер – это особое устройство капилляров мозга. В норме через стенки капилляров головного мозга не происходит свободной диффузии **ничего кроме:** кислорода, углекислого газа и воды. Все остальные растворенные вещества перемещаются через стенки мозговых капилляров только за счёт работы транспортных систем.

Через стенки капилляров головного мозга нет свободной диффузии растворенных веществ кроме: кислорода, углекислого газа и воды.

Строение мозговых капилляров. Во второй главе второй части мы рассматривали строение капилляров, представленных в органах и тканях всего организма [II.2.2.1 Устройство капилляра]. Капилляры мозговых сосудов имеют существенные отличия от остальных капилляров.

1. В эндотелиальных клетках нет фенестров.

2. Между эндотелиальными клетками мозговых капилляров нет межклеточных щелей.

3. Края эндотелиальных клеток «сшиты» между собой специальными нитями связующих белков. (плотные контакты или tight junctions).

4. Весь транспорт воды, электролитов и питательных веществ происходит через «тела» эндотелиальных клеток (не через щели и фенестры).

5. Весь транспорт через стенку мозговых капилляров управляемый.

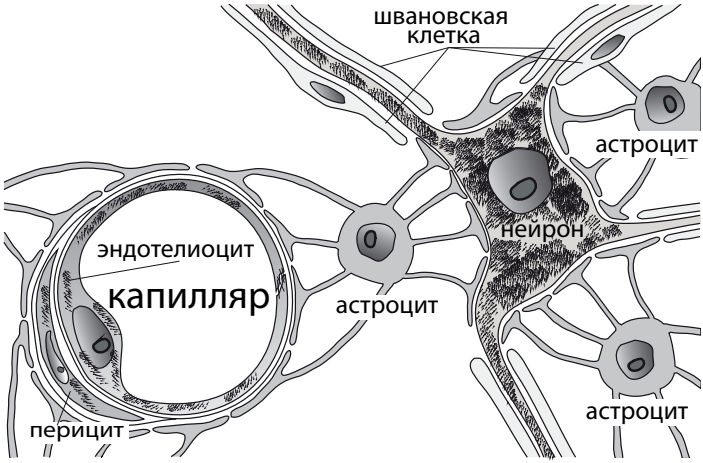
6. Количество перицитов в мозговых капиллярах самое большое в организме – один перицит на 2-4 эндотелиальные клетки.

7. Перицит и эндотелиальная клетка мозговых капилляров имеют контакты-каналы, позволяющие растворенным веществам из эндотелиальной клетки перемещаться в перицит или наоборот.

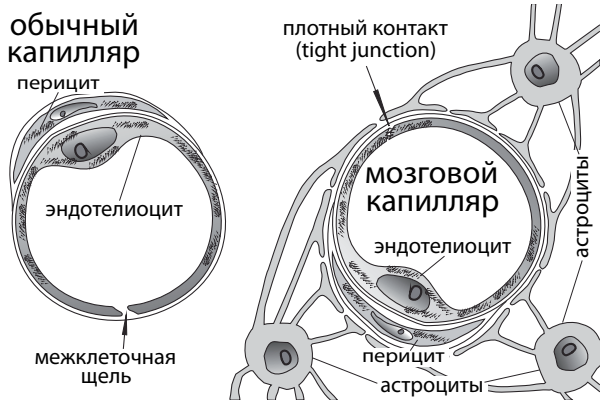
8. Мозговые капилляры охвачены выростами астроцитов (клетки нейроглии).

9. Астроцит контактирует одновременно с эндотелиальными клетками капилляра и с телами нейронов.

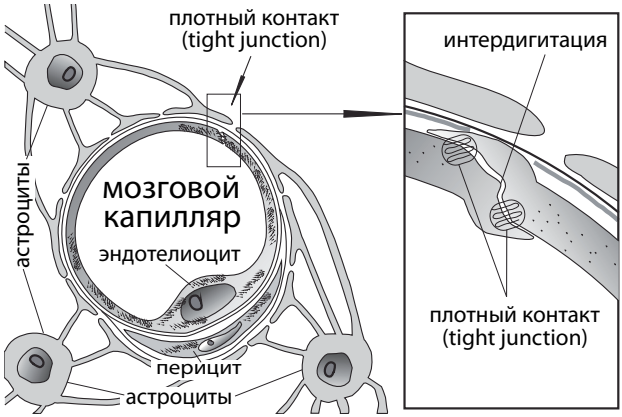
10.Через астроцит происходит обмен веществ и воды между нейроном и мозговым капилляром.



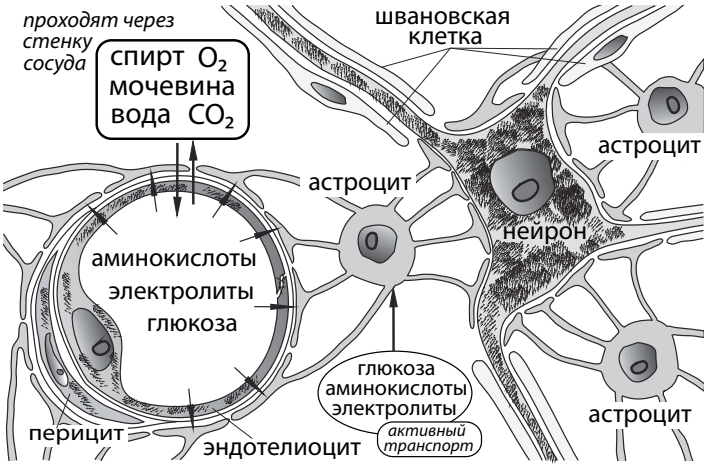
А теперь рассмотрим особенности гемато-энцефалического барьера в сравнении с обычными капиллярами.



Внутренняя поверхность всех сосудов выстлана эндотелиальными клетками. Это общее свойство. Края эндотелиальных клеток в местах соприкосновения «сшиты» белковыми мостиками. Количество мостиков и плотность примыкания эндотелиальных клеток определяют проницаемость капилляров для воды и растворенных веществ. Различие состоит в том, что в **большинстве тканей** эндотелиальные клетки имеют сквозные отверстия-окошки (фенестрации) диаметром около 5 нм и межклеточные щели шириной 6-7нм или 60-70Å. Такой размер щели не позволяет крупным молекулам, и, прежде всего альбуминам плазмы покидать капилляр. Но вода и растворённые в ней вещества (прежде всего кристаллоиды) через эти промежутки свободно циркулируют между кровью и межклеточным пространством. В сосудах центральной нервной системы между эндотелиальными клетками нет межклеточных щелей и в клетках нет фенестраций. Эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной, поскольку боковые поверхности клеток плотно притянуты друг к другу. Боковые поверхности эндотелиальных клеток «сшиты» между собой нитями белка многократно переходящими из одной мембраны в другую. Эти соединения между клетками называются плотные контакты (tight junctions) или десмосомы.



Плотные контакты образованы нитями трансмембранных белков, таких как окклюдин, разнообразные клаудины и замыкательные адгезионные молекулы. Особенностями этих белковых нитей является то, что они многократно входят в состав мембран близлежащих клеток, «сшивая» их боковые поверхности как лоскутное одеяло. Основными белками, обеспечивающими смыкание эндотелиальных клеток и формирование плотных контактов, являются клаудин-5 и клаудин-24. Плотные контакты не позволяют веществам, находящимся в просвете капилляра свободно проникать в межклеточные щели. Кроме того, в эндотелии мозговых капилляров крайне низкое содержание пиноцитозных пузырьков или везикул.



В результате единственный путь из мозгового капилляра ко всем другим клеткам – через тело эндотелиальной клетки. Никакой свободной диффузии. Все под контролем. Все вещества поступают через тело эндотелиальной клетки и весь этот активный и пассивный транспорт управляем. Транспорт – это энергозатратный процесс. Все системы первично- и вторично- активного транспорта потребляют АТФ, но даже и для того, чтобы происходил пассивный транспорт необходимо, во-первых, создать крупные белковые молекулы, которые встраиваются в клеточную мембрану и являются специфическими каналами для прохождения в клетку или из клетки определенных веществ, а во вторых, для обеспечения движения по каналам в клеточной мембране необходимо поддерживать градиенты концентраций. А это работа клеточных насосов и дополнительные затраты энергии. И потому в эндотелиальных клетках сосудов мозга количество митохондрий в 5-10 раз выше, чем в эндотелии периферических сосудов. Эндотелиальные клетки сосудов мозга потребляют больше энергетических субстратов, чем другие эндотелиальные клетки. Соответственно при значительном снижении доставки кислорода и глюкозы может меняться проницаемость гемато-энцефалического барьера.

Прохождение воды через клетки эндотелия, как через любую другую клеточную мембрану происходит через аквопорины (специальные каналы для прохождения воды). Аквопорин – это сложный белок, встраиваемый в клеточную стенку и имеющий канал для прохождения молекул воды.

Через эндотелиальную клетку в интерстициальное пространство мозга свободно проходят только кислород, углекислый газ, вода и спирт. И кроме того в интерстициальное пространство мозга из капилляра и обратно перемещается мочевина. Практически все мембраны в организме имеют белки-транспортёры мочевины, которые обеспечивают перемещение в любом направлении, не допуская формирования концентрационных градиентов.

Мочевина легко проходит через клеточные мембраны и стенки капилляров, поэтому не является осмотически-активным веществом в организме. (Если по обеим сторонам мембраны концентрация одинаковая – осмоса не возникает.) [II. 5.11 Рециркуляция мочевины]

Всё что имеют и не используют для своих нужд, эндотелиальные клетки передают «целевым потребителям» – это **перициты** капилляров и **астроциты.**

Перициты – это относительно маленькие, овальные клетки, расположенные с наружной стороны базальной мембраны капилляра. В системе мозговых сосудов их много. Они покрывают 20% поверхности эндотелиальных клеток церебральных капилляров. Если в капиллярах скелетной мускулатуры соотношение перициты: эндотелиоциты составляет 1:100, то в мозговых капиллярах – это 1:2 или 1:4. Перициты располагаются в местах контакта эндотелиальных клеток и, таким образом усиливают соединения эндотелиальных клеток.

Эндотелиоциты связаны с перицитами тремя типами контактов. Это щелевые соединения, фокальные адгезии и инвагинации мембраны одной клетки в полость другой. Щелевые соединения проницаемы для ионов и небольших молекул. Они связывают цитоплазму двух клеток. Фокальные адгезии создают прочную механическую связь перицитов и эндотелиоцитов. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают механическое связывание и межклеточный обмен веществ. Эндотелиоциты снабжают перициты всем необходимым для жизни, «кормят», а перициты усиливают каркасные и барьерные свойства капилляров. При этом клетки опосредованно влияют на митотическую активность, активацию генов и фенотип друг друга.

Как и во всех других тканях, перициты играют важную роль в ангиогенезе, так как синтезируют белки, из которых строится базальная мембрана сосудов. Они обладают способностью к сокращению, поскольку содержат большое количество белка актина. Это свойство позволяет изменять просвет капилляров и таким образом регулировать микроциркуляцию.

Макрофагальная активность характерна только для церебральных перицитов. В капиллярной сети мозга они выполняют защитную функцию. В цитоплазме церебральных перицитов много лизосом. Перициты мозговых капилляров способны к фагоцитозу и презентации антигенов. Таким образом, перициты обеспечивают защиту мозга от токсических молекул, которые преодолели барьер эндотелиальных клеток.

Астроциты – это крупные клетки нейроглии. Astra – по латыни звезда. Астроциты имеют большое количество отростков, и по своей форме напоминают сияющую звезду, от которой расходятся лучи. Часть отростков-лучей оплетает мозговые капилляры и плотно контактирует с эндотелиальными клетками. Пластинчатыми окончаниями этих отростков густо оплетена вся наружная поверхность капиллярной сети мозга. Остальные отростки-лучи астроцитов тянутся к телам нейронов. Поскольку через стенку мозгового капилляра кроме кислорода, углекислого газа, мочевины и воды ничего не проходит, астроциты доставляют нейронам практически все необходимое для жизни и поддержания гомеостаза.

Астроциты – это важнейшая транспортная система мозга, питающая нейроны.

Таким образом, если большинство клеток организма всё необходимое для жизни берет самостоятельно из интерстициального пространства, то нейрон имеет специальную систему снабжения. Эта система целевого транспорта от капилляра к нейрону имеет двойной контроль, вначале вещество забирается из просвета капилляра эндотелиальными клетками, а потом передается из эндотелиальной клетки астроциту и по отросткам астроцита доставляется нейрону. На всех этапах транспортируемое вещество проходит через мембраны клеток и перемещается за счёт действия специфических молекул переносчиков или регулируемых каналов.

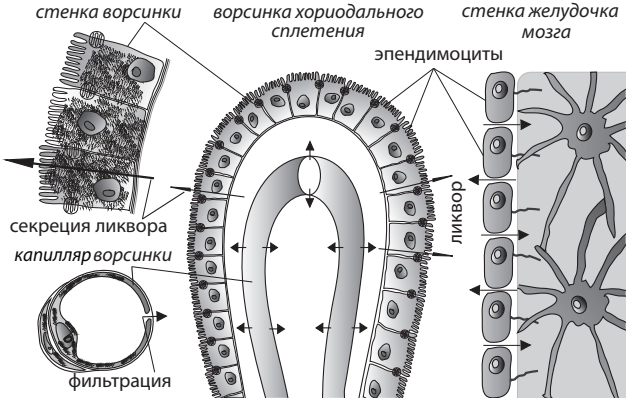
Астроциты – основная транспортная система мозга, питающая нейроны.

И на этом этапе у каждого внимательного читателя возникает вопрос: Если из мозгового капилляра в интерстиций почти ничего не проходит, откуда берется интерстициальная жидкость головного мозга со сбалансированным электролитным составом? Как формируется состав этой жидкости?

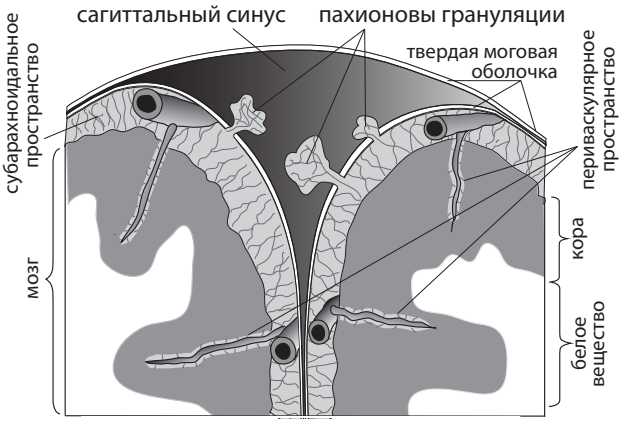
Гемато-ликворный барьер.

Сразу ломаем интригу: интерстициальная жидкость головного мозга – это ликвор. Ликвор производят хориодальные сплетения, расположенные во всех четырех желудочках головного мозга.

Ликвор движется по системе желудочков мозга. Из боковых желудочков через отверстия Монро в третий желудочек, дальше по Сильвиеву водопроводу в четвертый желудочек, а затем через два боковых отверстия Люшка и срединное отверстие Мажанди в нижнем парусе мозжечка течет в большую цистерну, и далее в субарахноидальные пространства и заполняет все свободное место между мозгом и черепом.



Но не менее важно то, что одновременно с этим движением, ликвор проходит через проницаемую эпендиму мозговых желудочков, как вода сквозь песок и заполняет всё межклеточное пространство мозга.



Лимфатической системы в мозгу нет. Но зато вокруг каждого кровеносного сосуда мозга есть периваскулярное пространство. Это пространство играет роль дренажной системы. Сюда выходит ликвор из ткани мозга и вдоль сосудов движется из глубины мозга наружу, к субарахноидальным пространствам. Из субарахноидального пространства ликвор всасывается в венозную систему специальными образованиями. Это Пахионовы грануляции, они расположены по средней и задней трети сагиттального синуса.

Ликвор, находящийся вокруг мозга в субарахноидальных пространствах играет роль гидроамортизатора, защищая мозг от повреждений при резких толчках, ударах и изменениях скорости. Поэтому не слишком интенсивный удар по голове, ведет к движению всего мозга одновременно, вместе с черепом без мгновенной деформации какой-либо его части при ударе. Но самое интересное даже не это. Представьте себе медузу, которая, не прилагая никаких усилий свободно «парит» в толще воды. Это возможно потому, что плотность тела медузы

не отличается от плотности морской воды и потому она не тонет и не всплывает. Медуза в океане находится в состоянии невесомости. Вес у медузы возникает, только когда её достали из воды. Плотность мозга почти не отличается от плотности ликвора. Разница плотностей не превышает 4%. В состоянии физиологической нормы каждая клетка мозга находится в состоянии невесомости как медуза в океане. Это конструктивное решение максимально экономично. Если бы аксоны и дендриты нейронов, и выросты клеток нейроглии должны были противостоять гравитации, это бы потребовало многократного усиления каркасных свойств клеток мозга. Возможно, для обеспечения надежной работы мозга пришлось бы дойти до плотности, сравнимой с плотностью костной ткани. Цельнокостяная голова добавила бы нам проблем, но к счастью всё обошлось. Мозг человека извлеченный из черепа, весит около 1,5кг, но внутри черепа, парящий в ликворе мозг весит всего 25г! Особенность травматических повреждений мозга обусловлена тем, что весь мозг вместе с ликвором движется при получении травмы как одно целое. ДАП или диффузное аксональное повреждение возникает при очень быстрых ускорениях, чаще всего связанных с транспортными происшествиями или минно-взрывными повреждениями. Между слоями серого и белого вещества существуют небольшие различия в плотности. Эти различия в плотности не приводят к смещению слоев друг относительно друга при обычных, бытовых повреждениях. При больших скоростях на автотранспорте, при железнодорожных крушениях высокоскоростных поездов и авиакатастрофах происходит мгновенная остановка движущегося мозга и смещение слоев серого и белого вещества друг относительно друга. При этом типе повреждения аксоны отрываются от тел нейронов. Другой вариант повреждения мозга – это «повреждение от противоудара» в международных публикациях принято использование французского термина coup-contrcoup (удар-противоудар). Принцип этого повреждения легко понять, если взять стеклянную банку с плотной крышкой и заполнить водой так, чтобы под крышкой оставалось свободное пространство. При плавных и медленных движениях банки уровень воды горизонтален и неподвижен. При резком, быстром движении банки вода «бултыхается». В момент начала движения вода смещается к задней, по ходу стенке, а в момент остановки накатывается на переднюю стенку. Можно представить, что вы стоите в вагоне поезда, не держась за поручни, и от вас протянуты две ниточки, одна к передней стенке, а вторая к задней. Если поезд резко тронется, вас отбросит назад и оборвется передняя ниточка, а когда быстро затормозит, вас швырнет вперед, вы стукнетесь о переднюю стенку, и порвется задняя ниточка. При ударе по голове, внезапное быстрое начало движения черепа приводит на стороне противоположной удару к его мгновенному «отрыву» от мозга, что создает разрежение между мозгом и черепом в зоне, противоположной удару. Затем, когда череп резко останавливается, мозг ударяется о внутреннюю поверхность черепа.

Возвращаясь к доктрине Монро-Келли: объём полости черепа – примерно 1600-1700 мл; около 150 мл этой ёмкости занимает ликвор, остальная часть пространства занята головным мозгом. Ликвор заполняет желудочки головного мозга, цистерны и субарахноидальное пространство вокруг головного и спинного мозга. Все эти пространства соединены друг с другом, поэтому давление жидкости ликвора распределяется равномерно. В норме выработка ликвора и его реабсорбция являются очень точной саморегулирующейся системой, и давление ликвора поддерживается на постоянном уровне.

Каждая клетка мозга находится в состоянии невесомости

**Масса мозга около 1,5кг,
но парящий в ликворе мозг весит всего 25г**

Хориоидные сплетения головного мозга.

Это сосудистые сплетения, расположенные во всех четырех желудочках. Хориоидные сплетения прилежат к стенкам желудочков мозга и не препятствуют движению ликвора по желудочковой системе. Образно говоря, сплетения сосудов помещены в «чехол» из особой ткани, которая называется «эпендима хориоидных сплетений». Поверхность хориоидных сплетений, обращенная в просвет желудочковой системы многократно увеличена за счёт огромного количества изгибов и складок эпендимы. Кроме того, вся поверхность эпендимы хориоидных сплетений покрыта ворсинками, по своему устройству похожими на ворсинки кишечного эпителия. Ворсинка эпендимы – это пальцевидный вырост, внутри которого проходит кровеносный капилляр, образующий петлю по форме соответствующую внутреннему пространству ворсинки. Задача хориоидных сплетений – вырабатывать ликвор. К ликвору природа предъявляет высокие требования, поскольку ликвор – это среда, в которой живут и работают нейроны головного мозга. Любое нарушение работы мозга в условиях дикой природы смертельно опасно. Эволюция быстро и безжалостно выбраковывает тех, кто не может обеспечить надежную работу мозга.

Сосудистая и капиллярная сеть хориоидных сплетений ничего особенного собой не представляет. В отличие от сосудистой сети головного мозга, где стенка капилляра является гемато-энцефалическим барьером и ничего кроме кислорода, углекислого газа и воды через себя свободно не пропускает, капилляры хориоидных сплетений похожи по своему устройству на большинство капилляров организма, описанных во второй главе второй части книги [II.2.2.1 Устройство капилляра]. Эндотелиальные клетки капилляров хориоидных сплетений имеют сквозные отверстия-окошки (фенестрации) диаметром около 5 нм и межклеточные щели шириной 6-7нм или 60-70Å. Такой размер щели не позволяет крупным молекулам покидать капилляр. Но вода и растворённые в ней вещества (прежде всего глюкоза и электролиты) через эти промежутки свободно циркулируют между кровью и межклеточным пространством. Вся ответственность за качество ликвора лежит на клетках эпендимы хориодиных сплетений.

Клетки эпендимы.

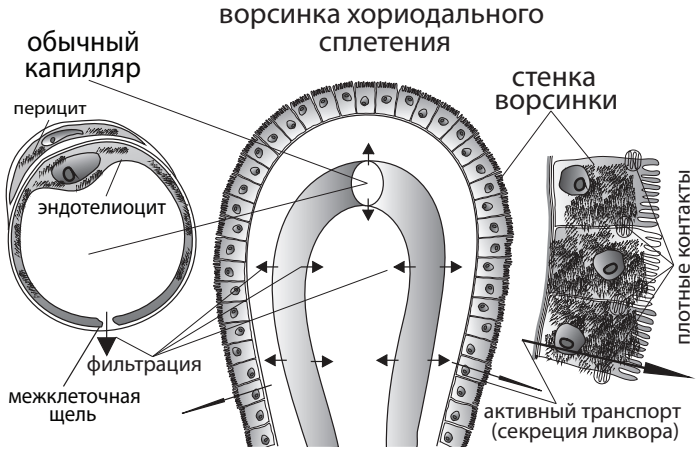
Клетки эпендимы – эпендимоциты по своим особенностям и эмбриональному происхождению являются клетками нейроглии. По своим функциональным задачам эпендима похожа на эпителиальную ткань, поскольку находится на границе сред и отделяет ликворные пространства желудочков от вещества мозга и покрывает сосудистые (хориоидные) сплетения. Почти везде эпендима – это один слой клеток цилиндрической формы. В области водопровода и прилежащих к нему зонах III и IV желудочков мозга она может быть многослойной.

Эпендима, покрывающая внутреннюю поверхность стенок желудочков мозга выполняет опорную и разграничительную функции. Здесь нет базальной мембраны и потому отличия эпендимы желудочков от эпителиальной ткани очевидны. Между соседними клетками есть связующие пояски, но плотные соединения отсутствуют. Щели между клетками позволяют ликвору проходить в межклеточное пространство мозга как вода в песок.

На боковых поверхностях дна третьего желудочка головного мозга находятся таниците – это особый тип эпендимоцитов. Эти клетки на конце, обращенном в сторону мозга, имеют ветвящийся отросток, примыкающий к нейронам и кровеносным сосудам. Эти клетки передают информацию о составе ликвора к ядрам диэцефальной области. Эпендима, покрывающая хориоидные (сосудистые) сплетения по своей структуре настолько похожа на однорядный цилиндрический эпителий, что между гистологами нет единства мнений и часть экспертов считают эпендиму хориоидных сплетений эпителием.

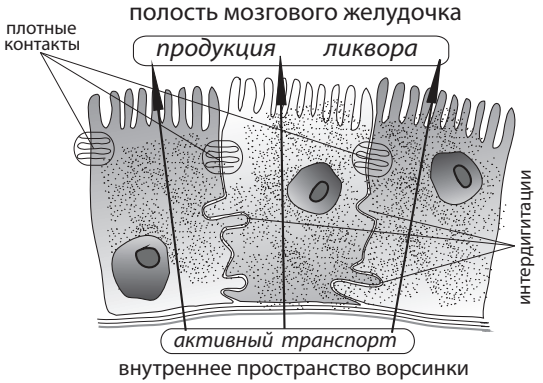
Гемато-ликворный барьер.

Гемато-ликворный барьер – это эпендима хориоидных сплетений. Принцип построения у эпендимы хориоидных сплетений такой же, как однорядного эпителия. На базальной мембране расположен один слой плотно прилежащих друг к другу клеток.



Базальная мембрана является преимущественно структурным элементом и высокопроницаема для воды и всех растворенных веществ. Клетки эпендимы хориоидных сплетений очень плотно прилежат друг к другу боковыми поверхностями и имеют интердигитации. Кроме того, боковые поверхности ближе к апикальной поверхности плотно сшиты между собой белковыми нитями. Эти соединения клеток называются плотные контакты (tight junctions) или десмосомы. Мы уже встречали такой тип соединения клеток у всасывающего эпителия кишечника и эндотелиальных клеток мозговых капилляров и эндотелия почечных канальцев. Природа «сшивает» клетки всасывающих и секретирующих поверхностей всегда, когда требуется строгий контроль качества секретируемой или всасываемой жидкости. Кроме того, со стороны базальной мембраны клетки эпендимы образуют переплетающиеся выросты (базальный лабиринт). По поверхности эпендимы сосудистых сплетений перемещаются уплощенные отрост-

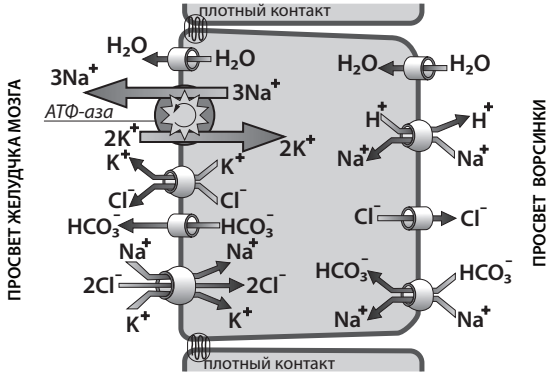
чатые клетки Кольмера. Клетки Кольмера имеют большое количество лизосом, которые позволяют им выполнять функцию макрофагов.



Апикальная поверхность клеток эпендимы сосудистых сплетений покрыта микроворсинками, увеличивающими поверхность, через которую происходит секреция ликвора. Эпендимоциты, покрывающие поверхность сосудистых сплетений содержат большое количество митохондрий, развитый синтетический аппарат, многочисленные пузырьки и лизосомы. Цитоплазма эпендимоцитов содержит развитую эргастоплазму и различные включения.

Секреция ликвора.

Секреция ликвора – это активный энергозатратный процесс. В основе лежит работа калий-натриевых насосов, которые перемещают натрий из клеток эпендимы сосудистых сплетений в пространство желудочков мозга. Вслед за натрием следуют ионы хлора, вода, и все остальные составляющие.



Для того чтобы системы первично- и вторично-активного транспорта работали, расходуется АТФ, но и пассивный транспорт тоже требует затрат энергии: во-первых, нужно синтезировать крупные белковые молекулы, которые встраиваются в клеточную мембрану и являются специфическими каналами для прохождения в клетку или из клетки определенных веществ, а кроме того, для обеспечения движения по каналам в клеточной мембране необходимо поддер-

живать градиенты концентраций, которые создаются работой клеточных насосов и требуют дополнительных затрат энергии. Поэтому в клетках эпендимы хориоидных сплетений содержится большое количество митохондрий. Эти клетки потребляют большое количество энергетических субстратов. Соответственно при значительном снижении доставки кислорода и глюкозы может меняться скорость ликворопродуции. Прохождение воды через клетки эпендимы, как через любую другую клеточную мембрану происходит через аквопорины (специальные каналы для прохождения воды).

Скорость секреции ликвора около 500 мл/сут, а ёмкость ликворной системы 150мл. Равновесие между продукцией и реабсорбцией ликвора достигается за счёт работы Пахионовых грануляций в средней и задней третях сагиттального синуса.

Состав ликвора и плазмы

Концентрация (mEq/Kg H_2O)		
вещество	плазма	ликвор
Na	150,0	147,0
K	4,63	2,86
Mg	1,61	2,23
Ca	4,70	2,28
Cl	99,0	113,0
Фосфаты неорганичн.	4,70	3,40
Аминокислоты	2,62	0,72
Осмоляльность	289,0	289,0
pH	7,397	7,307
PCO_2 mmHg	41,1	50,5

Гемато-энцефалический барьер и метаболизм мозга.

Все позвоночные имеют гемато-энцефалический барьер и это определяет отличия в организации метаболизма мозга в сравнении с метаболизмом других тканей и органов. Главное отличие – это механизм доставки нутриентов. У всех остальных тканей клетки получают питание из окружающего пространства, Для большинства клеток это интерстициальное пространство, а клетки эпителия тонкого кишечника и проксимального извитого канальца почек и из химуса и фильтрата. Доставкой нутриентов и поддержанием нормального ионного состава интерстициальной жидкости вокруг нейронов заняты глиальные клетки и, в первую очередь астроциты. Астроциты через свои «лапки-щупальца» забирают все необходимое для жизни нейрона из мозговых капилляров и по специальным отросткам доставляют к телам нейронов.

По отношению к своей массе мозговая ткань потребляет огромное количество энергии. Мозг – это 2% от массы тела и 20% минутного объёма кровотока и 20% потребления кислорода. Значительная часть энергии расходуется на электрическую активность мозга. После каждого импульса-сигнала требуется восстановление потраченного мембранного потенциала, а это энергозатратная

работа K-Na насосов. По современным данным энерготраты мозга не очень сильно изменяются при активной работе по сравнению со средним уровнем в периоды покоя и отдыха. По данным позитронно-эмиссионой томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии при интенсивной мыслительной работе удается выявлять максимально активированные зоны коры и зоны относительного покоя в зависимости от типа решаемых задач. Основным источником энергии для мозга является аэробный гликолиз. Важно помнить, что для утилизации глюкозы мозгу инсулин не нужен. В критических условиях, например при голодании мозг может использовать альтернативные источники энергии. Это прежде всего кетоны, лактат, ацетат, жирные кислоты средней длины (8-10 атомов углерода в цепи) и, возможно некоторые аминокислоты.

Часть III

Водно-электролитные нарушения и синдромы

III.1 Отёк мозга или «Что позволено Юпитеру, – не позволено быку»

Любой отёк – это увеличение количества внесосудистой жидкости. Возможны два варианта или их сочетание, 1 – избыток жидкости в интерстициальном пространстве, и это наиболее частый вариант, 2 – набухание клеток, этот вариант может наблюдаться при ишемии, отравлениях и интоксикациях. Возможно и сочетание двух вариантов. Избыток жидкости в интерстициальном пространстве – это наиболее физиологичное состояние и, наверное, любое активное сухопутное животное многократно проходит через эти состояния без ущерба для здоровья. Можно вспомнить верблюдов перед походом, жителей жарких степей и саванн, пришедших на водопой или нас во время долгого и приятного чаепития.

В определенных пределах любая ткань, кроме мозга может безопасно накапливать жидкость в интерстициальном пространстве. Мозг не может. Из-за того, что мозг в черепе. Ткань мозга может безнаказанно увеличить свой объём совсем-совсем немного, и то за счёт вытеснения ликвора из ликворных пространств и некоторого сдавления сосудистой системы, в основном венозной части. В этом суть доктрины Монро-Кели.

Отёк мозга – это угроза повышения внутричерепного давления или дислокации и вклинения вещества мозга. В обоих случаях нарушится капиллярный кровоток и произойдет гибель нейронов. Именно поэтому у мозга особое строение капилляров, гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры.

По механизму формирования отёка мозга можно выделить четыре типа. Очевидно, что в условиях болезни возможно сочетание нескольких механизмов.

- вазогенный	- цитотоксический	- интерстициальный	- осмотический

У разных видов отёка мозга отличаются скорость развития, локализация и методы лечения.

Вазогенный отёк мозга.

Самый частый вариант отёка мозга – это вазогенный отёк. Причина – нарушение свойств гемато-энцефалического барьера, то есть повышение проницаемости мозговых капилляров. Как только через стенку капилляров во внеклеточное пространство выходят любые растворенные в плазме вещества, количество воды в интерстиции мозга увеличивается, а это недопустимо. Если в мозге взаимодействие системы капилляр-интенстиций становится таким же, как в других тканях организма – это угроза для жизни. Опасность зависит от количества поврежденных капилляров, или капилляров с возникшей проницаемостью для *<u>любых</u>* растворенных веществ. Вазогенный отёк обычно более выражен в белом веществе головного мозга.

Гидростатический отёк мозга – это один из вариантов вазогенного отёка. Этот вариант отёка мозга может наблюдаться при острой злокачественной артериальной гипертензии. Возникает в результате прямой передачи гидростатического давления на капилляры головного мозга. В основе патогенеза гипертензионной энцефалопатии лежит срыв ауторегуляции тонуса мозговых артериол и формирование вазогенного отёка мозга. При эклампсии беременных в структуре смертности 40% составляет формирование гипертензионной энцефалопатии, приведшей к отёку мозга и нарушению мозгового кровообращения. В контексте данной книги обращаем Ваше внимание, что гидростатический отёк мозга чаще всего развивается на фоне гиперволемии. В первую очередь это относится к

эклампсии беременных. Гидростатический отёк мозга может формироваться при нарушении венозного оттока в результате нейрохирургических операций или тромбоза крупных венозных коллекторов. Наиболее опасными зонами в этом плане являются передняя треть сагиттального синуса, вена Галена и вена Лабе. Перитумарозный отёк мозга тоже по механизму развития является вазогенным. Этот вариант отёка наиболее характерен для быстро растущих глиальных опухолей. Быстрый рост опухоли создает потребность в васкуляризации вновь образуемой ткани. При этом выделяется особый белок «эндотелиальный фактор роста сосудов» (vascular endothelial growth factor или VEGF). Этот фактор в норме вырабатывается в ходе эмбриогенеза везде, где происходит рост тканей. У взрослых этот фактор в норме выделяется там, где восстанавливается кровоснабжение при заживлении ран, при увеличении мускулатуры у тренирующихся спортсменов и при формировании коллатерального кровообращения ишемизированных областей. Присутствие этого фактора, во- первых нарушает состояние плотных контактов между эндотелиальными клетками, а во вторых инициирует рост новых капилляров, не обладающих свойствами гемато-энцефалического барьера. Перитумарозный отёк мозга – это единственный вариант отёка мозга, при котором эффективность глюкокортикоидных гормонов считается доказанной. Рекомендуемый препарат – дексаметазон.

Цитотоксический отёк.

Цитотоксический отёк – это набухание клеток мозга. Причина – «поломка» калий-натриевого насоса. Напомним – живая клетка непрерывно, днём и ночью выкачивает из себя ионы Na^+, а ионы K^+ нагнетает внутрь, создавая градиент концентраций и электрическую разность потенциалов. Эти градиенты – основа работы вторично-активного транспорта в клетку и из клетки. Для электрически возбудимых клеток работа калий-натриевого насоса, иначе называемого Na^+-K^+- АТФазой, является ещё и основой для генерации и передачи импульса. Разность потенциалов и градиент концентраций ионов калия и натрия по сторонам мембраны внутри и снаружи клетки – это необходимое условие для генерации импульса. Как только нарушается работа Na^+-K^+-АТФазы в клетке начинают накапливаться ионы натрия и вместе с ними вода. Каждое действие Na^+-K^+- АТФазы по выбрасыванию из клетки трёх ионов натрия – это энергозатратный процесс превращения АТФ в АДФ. Для восполнения запасов АТФ постоянно требуется энергия. Поэтому основная причина цитотоксического отёка это острый дефицит энергии, связанный с гипоксией или с ишемией клеток мозга. Дефицит энергии может возникнуть и при непрерывной генерации нервных импульсов во время эпилептического статуса. Цитотоксический отёк локализуется в основном в сером веществе головного мозга. То есть там, где расположены тела нейронов – самых энергозависимых клеток. Следует помнить, что в норме у человека мозг берет на себя 20% минутного объёма кровообращения и потребляет не менее 20% кислорода (от общего потребления организма). Метаболизм мозговой ткани высокий, а способность переживать гипоксию крайне низкая.

Интерстициальный отёк.

Интерстициальный отёк еще называют гидроцефальным, поскольку он развивается при гидроцефалии головного мозга. Выделяют два основных варианта гидроцефалии: арезорбтивная и окклюзионная. При арезорбтивной гидроцефалии нарушается всасывание ликвора в пахионовых грануляциях венозных синусов черепа. Для арезорбтивной гидроцефалии больше характерны хрони-

ческие атрофические процессы в ткани мозга. При окклюзионной гидроцефалии возникает препятствие на пути ликвора в желудочковой системе. Чаще всего на уровне отверстий Монро, сильвиева водопровода или отверстий Люшка и Мажанди. Препятствием может быть опухоль мозга, рубцовые поствоспалительные спайки, или тромбы при кровоизлияниях в желудочковую систему. Затруднение оттока приводит к местному или диффузному повышению давления ликвора. Под действием этого давления происходит усиленная фильтрация ликвора в ткань мозга, окружающую желудочки. Поэтому существует ещё одно название этого варианта отёка мозга, – фильтрационный. При формировании высокого давления ликвора в желудочках мозга фильтрация ликвора через рыхлый слой эпендимы желудочков усиливается. При компьютерной томографии выявляется перевентрикулярное снижение плотности мозгового вещества.

Осмотический отёк мозга.

В норме осмолярность ликвора и интерстициальной жидкости мозга не отличается от осмолярности плазмы. Когда происходит разведение плазмы и формируется гипонатриемия и осмолярность ликвора и интерстициальной жидкости мозга становится выше осмолярности плазмы, происходит перемещение воды из сосудов в ткань мозга. То есть развивается осмотический отёк мозга. Такой патологический градиент осмолярностей может возникать за счёт избыточного потребления воды или при развитии синдрома избыточной секреции АДГ (SIADH), в условиях гемодиализа или при быстром снижении уровня глюкозы при лечении гиперосмолярно-гипергликемического состояния.

Вот один из вариантов развития отёка мозга и присоединения дополнительных патогенетических механизмов.

Сначала вследствие ишемии мозга возникает цитотоксический отёк, первыми набухают преимущественно астроциты, расположенные вокруг капилляров, несколько позже нейроны. На фоне ишемии набухают также эндотелиальные клетки капилляров. Быстрое восстановление кровоснабжения может привести к регрессу этих изменений. Если ишемия продолжается, то из-за набухания астроцитов и эндотелиальных клеток просвет капилляров суживается настолько, что даже после восстановления кровоснабжения кровь не может поступать в капилляры. Формируются зоны ишемического некроза. Вслед за цитотоксическим отёком на фоне ишемии развивается вазогенный отёк. Повышается проницаемость стенки капилляров. Это происходит в результате нарушения плотных контактов между клетками эндотелия. Чем дольше и тяжелее ишемия, тем сильнее отёк. После восстановления кровотока проницаемость гематоэнцефалического барьера еще больше увеличивается и отёк прогрессирует.

На фоне продолжающегося нарушения кровоснабжения развивается некроз. Глия и нейроны в большей степени подвержены некрозу по сравнению с эндотелием. По мере их гибели в межклеточном веществе мозга накапливаются осмотически активные вещества, что приводит к еще большему выходу воды из капилляров.

На 2-4-е сутки после инфаркта ишемический отёк достигает максимума и регрессирует к концу второй недели. В зоне погибших клеток мозга развивается воспалительная реакция, включая фагоцитоз. В течение нескольких недель некротические массы рассасываются, а отёк исчезает. Прогрессирующий отёк может вызывать ишемию и, таким образом, увеличивать зону инфаркта.

Подходы к лечению отёка мозга.

Прежде всего, важно понимание того, что наибольшую угрозу представляет не отёк мозга сам по себе, а увеличение объёма мозгового вещества, которое приведет к дислокации, вклинению и, в конечном счёте, к нарушению кровоснабжения мозга, несовместимому с жизнью. Из этого следует, что главная задача не допустить дислокации и вклинения в тенториальное отверстие или в большое затылочное отверстие.

Не менее важным является учёт фактора времени. Сегодня считается, что остановка кровообращения более чем на 6 минут может с высокой вероятностью приводить к гибели нейронов коры головного мозга. Поэтому при угрозе вклинения и/или критическом нарастании внутричерепной гипертензии врач должен действовать быстро и решительно.

С точки зрения доктрины Монро-Кели возможно два пути решения – это, во-первых, уменьшение объёмов внутричерепных компонентов (мозг, ликвор, количество крови в сосудах), а во-вторых увеличение пространства для отекающего мозга.

Наиболее понятны хирургические действия, – это дренирование ликворной системы и декомпрессионная трепанация черепа.

Действия врача интенсивиста – это:

1. Во всех вариантах предотвращение гипоксии мозга: вентиляция, оксигенация, нормализация гемодинамики
2. Во всех вариантах – устранение причин, нарушающих венозный отток из полости черепа, подъем головного конца кровати на 30° (если нет противопоказаний)
3. Использование факторов напрямую или косвенно снижающих метаболические потребности мозга
   - устранение двигательного возбуждения и судорог
   - предупреждение и устранение болевых и ноцицептивных реакций
   - поддержание нормальной температуры тела
   - использование индуцированной гипотермии
4. При перитуморозном отёке применение глюкокортикоидных гормонов (дексаметазон)

Использование осмотически активных препаратов (маннитол, гипертонический раствор NaCl) эффективно и возможно, если у пациента концентрация Na не превышает 155мосм/Л и если нет синдрома длительной гипонатриемии.

Проведение гипервентиляции сегодня рекомендовано только как кратковременное действие, когда нужно выиграть время при транспортировке пациента или подготовке операционной для экстренной хирургии. Гипервентиляция не рекомендуется как профилактическое средство.

При лечении гипертензионного отёка мозга, в том числе и у беременных с эклампсией первостепенной задачей является нормализация артериального давления и волемического статуса.

Важнейшим аспектом лечения отёка мозга любой этиологии является мониторинг количества вводимой и выделяемой жидкости и анализ водно- электролитного статуса.

Недопустимо использование осмотически-активных препаратов в условиях гипернатриемии и гиперосмолярных синдромов.

Группу особого риска составляют пациенты с хронической гипонатриемией, поскольку быстрая коррекция концентрации натрия в крови может привести к миелинолизу и это повреждение может рассматриваться как ятрогения.

III.2 Два типа фатального повреждения клеток при нарушениях осмолярности

Shrink (сморщиване) и swelling (набухание).

Осмотический стресс – это адаптация клетки к изменениям осмотического состояния окружающей среды. Острое осмотическое повреждение – это критическое изменение объёма приводящее к гибели клетки в условиях осмотического воздействия.

Сохранение объёма и внутренней структурной организации клетки – необходимое условие жизни.

В главе II.7 мы рассмотрели, как клетка адаптируется к изменениям осмолярности окружающей среды. Обязательным условием выживания клетки является сохранение объёма и внутренней структурной организации.

В первой части, в главе I.11 мы вспоминали опыт из курса физиологии, когда взвесь эритроцитов помещают в изотонический раствор, в дистиллированную воду и в гипертонический раствор, после чего рассматривают результаты опыта под микроскопом. В дистиллированной воде эритроциты быстро набухают и лопаются, а в рассоле сморщиваются. И «сморщивание» и набухание – это гибель вследствие осмотического повреждения клетки. До тех пор пока клетка не погибла можно говорить об осмотическом стрессе.

Для того чтобы выжить в условиях осмотического стресса клетка использует два механизма ответа. Немедленный ответ – это перемещение электролитов через мембрану. Отсроченный ответ – это перемещение через мембрану органических осмолитов и изменение скорости их синтеза. Для немедленного ответа у клетки все готово. Более того непрерывный управляемый активный и пассивный транспорт электролитов – это основа жизнедеятельности клеток. При изменении осмолярности внешней среды для немедленного ответа ничего специально включать не требуется, уже все работает. Просто изменяются настройки и регулировки транспортных систем и каналов клеточной мембраны.

При каких условиях клетка не успевает адаптироваться к изменениям осмолярности внешней среды?

Во-первых клетка не успевает адаптироваться к быстрым изменениям осмолярности, если эти изменения значительные. То есть, изменение больше 15-20 мосм/л одномоментно. Но понятно, что эта цифра (15-20 мосм/л) условная, поскольку получена in vitro. Реальный живой организм, даже у небольшого лабораторного животного обладает инерцией гомеостаза и активно противодействует водно-электролитным нарушениям. Поэтому переносить экспериментальный результат в клиническую практику не вполне корректно. Вторая причина, по которой клетка оказывается не в силах адаптироваться к осмотическому стрессу – это недостаток энергии. Именно поэтому наиболее тяжелые осмотические повреждения клеток описаны у истощенных пациентов, у хрони-

ческих алкоголиков и в раннем послеоперационном периоде при трансплантации печени. Не менее опасны сочетание грубых осмотических нарушений внеклеточной среды с гипоксией и нарушением перфузии тканей и микроциркуляции при шоке любой этиологии.

Если клетки погибают в гипоосмолярной среде, при гистологическом исследовании ткани выявляется отёк-набухание (клетки увеличены в размерах). Очень похоже на цитотоксический отёк, развивающийся при гипоксии или ишемии ткани. Этот вариант осмотического отёка некоторые исследователи не отделяют от цитотоксического. Основанием для такого объединения служит то, что при обоих вариантах клеточные насосы оказываются не в состоянии удалить из клетки избыток электролитов. Для клинициста различие принципиально, поскольку различны лечебные действия. В одном случае успех определяет нормализация доставки клеткам кислорода и энергетических субстратов, а во втором нормализация осмолярности интерстициальной жидкости. Все вышесказанное относится к острым, быстроразвивающимся клиническим ситуациям.

Если речь идет о хроническом изменении осмолярности внеклеточной жидкости и клетки адаптировались к новому уровню осмолярности за счёт накопления органических осмолитов (при гиперосмолярности окружающей среды) или выведения органических осмолитов из клетки (при гипоосмолярности окружающей среды), быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости окажется новым осмотическим стрессом и, возможно, с фатальным результатом.

Для того чтобы произошло осмотически-обусловленное набухание клетки определяющее значение имеет градиент осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. Если клетки долго существовали в условиях хронической гиперосмолярности и произойдет быстрая нормализация внешней среды, ответом будет отёк-набухание клеток – swelling. Это случится потому, что в клетке накоплено большое количество органических осмолитов, которые она не может быстро удалить из цитоплазмы.

Теперь поговорим о резком осмотически-обусловленном уменьшении объёма клетки или о сморщивании (shrink). Механизм такой: клетка в гиперосмолярной среде оказывается не в состоянии закачать в себя извне осмотически активные вещества, теряет воду, сморщивается и погибает. И здесь тоже, как и в случае с набуханием, определяющее значение имеет градиент осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. В современной литературе представлено большое количество клинических наблюдений понтинного миелинолиза и осмотического демиелинизирующего синдрома, развивающегося при неоправданно быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Но есть и ряд публикаций о клинических наблюдениях, когда аналогичные повреждения мозга формировались при остром развитии тяжелой гипернатрииемии Na >170 мосл/л при исходно нормальной осмолярности и концентрации Na плазмы.

Таким образом: сегодня выделяют два типа осмотического стресса и осмотического повреждения клеток – сморщивание (shrink) и набухание (swelling). Главной повреждающей силой для клеток является осмотическое давление, а величина этого давления, – это следствие градиента осмотических концентраций по сторонам клеточной мембраны. Именно поэтому с позиций сохранения и

поддержания объёма и структуры клетки при коррекции осмотических нарушений важно не быстро привести осмотическое состояние внеклеточной жидкости к состоянию среднестатистической физиологической нормы, а ликвидировать повреждающий градиент осмотических концентраций, таким образом, снижая осмотическое давление на стенку клетки.

Из этого следует:

При острых нарушениях осмолярности, чтобы защитить клетки от повреждения следует быстро вернуться к исходному уровню осмолярности внеклеточной жидкости.

При хронических сдвигах осмолярности, когда произошла адаптация цитоплазмы клеток к новым условиям, темп нормализации осмолярности внеклеточной жидкости должен давать клеткам достаточно времени, чтобы они успевали приспособиться к новым условиям.

III.3 Понтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром

Термин «осмотический демиелинизирующий синдром» (ОДС) используется для описания повреждения мозга за счёт осмотического градиента приводящего к сморщиванию клеток (shrink), за счёт вытягивания воды из клеток. В современной научной литературе используется обобщающее понятие osmotic demyelination syndromes, включающее в себя понтинный миелинолиз (central pontine myelinolysis CPM) и экстрапонтинный миелинолиз (extrapontine myelinolysis EPM). Такое разделение на разные синдромы по локализации процесса связано с историей изучения данной проблемы. Термин «центральный миелинолиз моста» был впервые сформулирован в 1959 году (Adams et al), описавших миелинолиз в основании моста ствола головного мозга. Позднее, когда Endo Y et al. (1981) и Chalea J et al (1999) продемонстрировали, что миелинолиз может захватывать покрышку, таламус и скорлупу появились термины экстрапонтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром. В этой главе использованы аббревиатуры ОДС, CPM и EPM.

Патофизиология процесса.

Наибольшее количество литературных данных касается клинических наблюдений, связанных с осмотическим повреждением в области вентральных отделов моста (понтинный миелинолиз CPM). При развитии осмотических нарушений возможен и экстрапонтинный миелинолиз при интактности моста. Однотипные повреждения структур мозга могут быть изолированными или сочетанными. Концепция «потери осмолей» клетками головного мозга описывает двухфазный ответ на снижение осмолярности плазмы – быстрый и отсроченный. Целью этого ответа является поддержание изоосмолярности вне- и внутриклеточной жидкости. Быстрый ответ заключается в выходе электролитов из внутриклеточной жидкости в межклеточное пространство. Он «работает» в течение нескольких часов. Если сохраняется гипосмолярность интерстициальной жидкости, то из клетки начинают выходить органические осмотически активные соединения: фосфокреатин, креатин, мио- инозитол, глицерофосфорилхолин, таурин, глутамат, глутамин и бетаин. Эти вещества носят общее название «органические осмолиты».

Синдром миелинолиза развивается при быстрой нормализации осмолярности после длительно существовавшей глубокой гипонатриемии. Приспосабливаясь к существованию в условиях гипонатриемии, клетка удаляет из цитоплазмы органические осмолиты и прекращает их синтез. Затем быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости создает такой градиент осмотических концентраций, к которому клетка не успевает адаптироваться, теряет воду и сморщивается. Клетка, адаптированая к существованию в гипоосмолярной среде, оказывается «беззащитна» при быстрой нормализации осмолярности из-за малого количества органических осмолитов в цитоплазме. Осмотическое повреждение клеток по типу сморщивания (shrink) возможно и при исходно нормальной осмолярности внеклеточной жидкости. Условием формирования такого повреждения является быстрое развитие гипернатриемии Na >170 ммоль/л. Механизм сморщивания клеток тот же, что и при неоправданно быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Клетку повреждает и сморщивает осмотическое давление, возникающее на фоне градиента осмолярно-

стей по сторонам клеточной мембраны. Особенностью является то, что клетка, исходно находившаяся в условиях осмотической нормы, имеет в цитоплазме значительное количество органических осмолитов и нормальный темп синтеза осмотически активных молекул. Поэтому такая клетка более устойчива к повреждающему действию гиперосмолярной среды.

Устойчивость разных зон мозга к осмотическому стрессу различная. Наиболее подвержены осмотическому повреждению сложно организованные области центральной нервной системы. Это участки, где нейронная сеть наиболее сложная, морфологически это «пестрые участки», поскольку в этих зонах чередуются участки серого и белого вещества. Здесь миелизированные волокна аксонов находятся между телами нейронов. Это области, где скопления нейронов именуемые «ядрами» (участки серого вещества) протягивают аксоны (участки белого вещества) к соседним ядрам (участки серого вещества). Эти зоны в анатомии и физиологии называют ядрами подкорки и ствола головного мозга.

Приводим названия анатомических образований мозга, где может развиваться миелинолиз по мере снижения частоты встречаемости.

Мост	Pons
Мозжечок	Cerebellum
Латеральное коленчатое тело	Corpus geniculatus lateralis
Наружная капсула	Capsula externa
Крайняя капсула	Capsula extrema
Гиппокамп	Hippocampus
Скорлупа	Putamen
Кора/подкорка мозга	Cortex/subcortex
Таламус	Thalamus
Хвостатое ядро	Nucleus caudatus
Менее 10% осмотических повреждений	
Ограда	Claustrum
Внутренняя капсула	Capsula interna
Средний мозг	Mesencephalon
Внутренняя мозговая пластинка (таламуса)	Laminae medullaris thalami
Сосцевидное тело	Corpora mamillare
Продолговатый мозг	Medulla oblongata

Мост делят на основание моста (basis pontis) и покрышку моста (tegmentum). Понтинный миелинолиз первично и преимущественно поражает основание моста, распространяясь к покрышке. Процесс распространяется от средней линии базальной поверхности по направлению к покрышке моста как «языки пламени» в прилежащие структуры моста. Повреждение может распространяться вверх, к среднему мозгу и, значительно реже к продолговатому мозгу.

При обширных повреждениях описаны симметричные повреждения пирамид, начиная от места выхода тройничного нерва. Центр зоны повреждения находится на равном удалении от ликворных пространств ствола мозга (субарахноидальные пространства и полость IV желудочка). Считается, что эта зона ствола мозга (мост) наиболее подвержена миелинолизу потому, что здесь максимальное «перемешивание» элементов серого и белого вещества. Все остальные зоны мозга, подверженные миелинолизу (ядра подкорки) также имеют подобную «пеструю» структуру. Наиболее подвержены осмотическому повреждению олигодендроциты, образующие обширную сеть волокон, в которую также включены нейроны моста, коры мозга, таламуса, скорлупы, наружного коленчатого тела и других подкорковых структур. При осмотическом демиелизирующем синдроме гистологическое исследование выявляет в первую очередь дегенерацию и гибель олигодендроцитов и сохранность аксонов. Характерной особенностью всех вариантов осмотического миелинолиза является симметричность поражения подкорковых и стволовых структур. Авторы, описавшие СРМ впервые, Adams, Victor и Mancall сделали акцент на повреждении базальных отделов ствола, чтобы увязать наиболее частые клинические проявления (тетрасиндром) с морфологией повреждения. Отказ от термина «демиелинизация» в пользу «миелинолиза» был сделан для того, чтобы не возникало смешения демиелинизирующих заболеваний воспалительного генеза (таких как рассеянный склероз) с осмотическим повреждением мозга. Несколько позже появился термин «осмотическая демиелинизация» также противопоставленный воспалительным и иммунным повреждениям мозга.

Динамика клинической симптоматики ОДС зависит от фазы процесса.

Выделяют два основных клинических сценария, приводящих к развитию осмотического демиелинизирующего синдрома.

В первом варианте вначале формируется **хроническая** (более 24 часов), выраженная гипонатриемия (Na в плазме < 120 ммоль/л). Следует понимать, что **хроническая,** гипонатриемия – это длительность более 24 часов, условно и клетка может потерять органические осмолиты раньше. Затем, когда выполняется неоправданно быстрая коррекция гипонатриемии (ятрогения) начинает формироваться осмотическое повреждение клеток мозга (рекомендованный темп коррекции не быстрее 8 ммоль/л в сутки). При этом в течение первых двух суток может наблюдаться некоторое улучшение самочувствия, а затем отмечаются клинические проявления стойких стволовых и подкорковых поражений с возможным угнетением сознания вплоть, до коматозного.

Второй вариант сценария – это быстрый переход (в течение суток или быстрее) из состояния нормальной осмолярности плазмы и нормальной концентрации Na к состоянию выраженной гипернатриемии (Na >170 ммоль/л). Для второго варианта характерно прогредиентное нарастание угнетения сознания вплоть до комы.

Клинические проявления и диагностика.

При развитии осмотического демиелинизирующего синдрома на фоне гипонатриемии выделяют три этапа.

1) Период формирования хронической гипонатриемии характеризуется общей слабостью, вялостью и сомнолентностью. Довольно часто в этот период наблюдается тошнота и рвота. Понижение уровня Na в плазме ниже 110 ммоль/л приводит к формированию коматозного состояния и клонико-тонических судорог.

2) Второй этап связан с неоправданно быстрой коррекцией гипонатриемии, когда темп превышает 10 ммоль/л в сутки. Нередко после нормализации осмолярности плазмы наблюдается период временного улучшения состояния, повышается уровень бодрствования и активности пациента, но длительность этого периода не превышает 48 часов.

3) Третий период начинается обычно не позднее 48 часов после быстрой нормализации осмолярности и концентрации Na в плазме крови. У пациента наблюдается нарастание стволовой и подкорковой симптоматики в сочетании с угнетением сознания вплоть до комы.

Добиться регресса неврологических нарушений удается не всегда и, как правило, не в полной мере, а смертность при ОДС в раннем периоде (первые 14 суток) достигает 50%.

При формировании осмотического повреждения мозга на фоне остро развившейся выраженной гипернатриемии (Na >170 ммоль/л) наблюдается быстро прогрессирующее угнетение сознания и нарастание подкорковой симптоматики без какой-либо этапности.

Клиническими проявлениями ОДС являются: псевдобульбарный синдром (расстройства глотания), парез лицевой мускулатуры, тетрапарез. Слабость мускулатуры при тетрасиндроме может быть больше выражена в верхних конечностях, и также может выявляться асимметрия по типу гемисиндрома. Классический СРМ протекает без выраженных глазодвигательных нарушений. Однако при распространении миелинолиза более дорсально к покрышке моста развиваются нарушение конвергенции, нистагм, парез отводящего нерва, миоз. При тяжёлом течении СРМ может проявляться «locked-in» синдромом. ОДС может проявляться изолированными нарушениями поведения, эмоциональной лабильностью. Психомоторное беспокойство и кататония могут являться единственными проявлениями ОДС.

Характерной особенностью ОДС при быстрой коррекции хронической гипонатриемии является наличие «светлого промежутка».

В этом главное коварство заболевания. Когда после коррекции выраженной гипоосмии с помощью натрий-содержащих, гипертонических растворов сразу восстанавливается бодрствование и сознание пациента, и сохраняется только головная боль и тошнота, у клинициста может сформироваться ложное ощущение, что успех достигнут и основные трудности позади. Но затем в течение не-

скольких суток развиваются генерализованные судорожные припадки и вновь формируется коматозное состояние, которое может сохраняться в течение длительного времени. Поэтому в условиях дефицита или отсутствия данных о сроках и длительности гипонатриемии рекомендовано лечить пациента как с хронической гипонатриемией. Коррекцию гипонатриемии следует проводить под строгим контролем концентрации Na в плазме, чтобы не превысить целевой темп нормализации – не более 8ммоль/л в сутки.

Диагностика ОДС.

Диагноз осмотического миелинолиза является гистологическим. Клиницист при диагностике опирается на анамнез, клинические проявления, лабораторные данные и результаты инструментальных исследований. Важнейшую роль в постановке диагноза и оценке риска развития ОДС играет выявление, оценка длительности и динамики водно-электролитных нарушений. Результаты исследования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) высоко информативны и позволяют визуализировать очаги повреждения в головном мозге. Основным недостатком МРТ является некоторое запаздывание. Нередко в период формирования и первичной манифестации клинических проявлений МРТ- картина ещё малоинформативна и становится отчетливой, когда катастрофа уже состоялась.

При МРТ-исследовании выявляются симметричные, овальной формы очаги в больших полушариях мозга и повреждения в виде трезубца или бабочки в мосте, потому что преимущественно вовлекаются поперечные пучки моста, а вертикальные остаются интактны. Эти очаги имеют гипоинтенсивный сигнал в Т1- режиме в острой стадии заболевания, а затем, в подострой стадии очаги становятся гиперинтенсивными и отчетливо верифицируются в Т2-режиме. Очаги выявляются без контрастного усиления. Очаги повреждения, выявляемые при МРТ, могут появиться спустя дни и даже недели после появления клинической симптоматики, а регрессировать спустя месяцы. Накопление контраста в очагах повреждения может наблюдаться в течение первых 4 недель после начала клинических проявлений ОДС. Прогностическая ценность МРТ незначительна, поскольку в настоящее время не установлено четкой корреляции между МРТ-картиной и исходами заболевания. Перспективным для ранней инструментальной диагностики считается метод диффузно взвешенной МРТ (diffusion weighted imaging DWI), позволяющей выявлять очаги, неопределяемые в Т2-режиме в ранние сроки заболевания.

Исследование вызванных акустических потенциалов сегодня используется как дополнительный метод для оценки функционального состояния стволовых структур. КТ-исследование головного мозга малоинформативно при миелинолизе, но все-таки, нередко позволяет выявить уже сформировавшиеся очаги поражения.

Диагноз ОДС ставится на основе оценки длительности и динамики водно-электролитных нарушений.

Заболевания ассоциированные с ОДС (CPM/EPM).

Первые описания CPM/EPM были сделаны у алкоголиков с дефицитом питания. Поскольку для формирования синдрома CPM/EPM нужно чтобы произошли очень значительные сдвиги осмолярности внеклеточной жидкости, CPM/EPM в обычной клинической практике наблюдается редко. Несмотря на то, что гипонатриемия – это часто встречаемое в клинической практике электролитное нарушение,– количество клинических ситуаций, приводящее к осмотическим повреждениям ЦНС ограниченно. Связь с хроническим алкоголизмом была указана при первом описании данного синдрома и по данным современных публикаций выявление CPM/EPM достигает 40% в клинике данного заболевания. Авторы, описавшие синдром CPM/EPM указывали на морфологическую схожесть с другим осложнением алкоголизма – это демиелинизация в структурах мозолистого тела по автору «заболевание Marchiafava-Bignami».

CPM – известное осложнение при пересадке печени, но по данным литературы, составляет менее 2% от всех неврологических осложнений при данном хирургическом вмешательстве.

Формирования синдрома осмотической демиелинизации не бывает у пациентов, которым проводится диализ в связи с хронической почечной недостаточностью. Установлено, что высокие концентрации мочевины в организме оказывают протективное действие на клетки в условиях осмотического стресса. Наиболее вероятный механизм таков. В норме мочевина в организме животного не является осмотически-активным веществом. Это связано с тем, что практически во всех клеточных мембранах есть белки-переносчики, которые обеспечивают быстрое прохождение мочевины через мембрану в любом направлении и выравнивание концентраций. (Если концентрации по обе стороны мембраны равны, – это вещество в осмосе не участвует.) Но возможно, в момент критического осмотического стресса возникает временное угнетение работы белков-переносчиков мочевины. Это приводит к тому, что мочевина начинает работать, как осмотически-активное вещество и защищает клетку от фатального «сморщивания».

Даже при тяжелых формах сахарного диабета при быстрых и весьма значительных сдвигах осмотических градиентов в организме осмотический демиелинизирующий синдром не возникает. Здесь объяснение в том, что клетки мозга осуществляют транспорт глюкозы без участия инсулина.

Приводим заболевания и патологические состояния, при которых, по данным литературы, тяжелые осмотические повреждения ЦНС наблюдаются наиболее часто.

- Алкоголизм;
- Голодание, истощение, кахексия;
- Длительное бесконтрольное использование диуретиков;
- Ранний послеоперационный период при пересадке печени;
- Психогенная полидипсия;
- Состояния после урологических/гинекологических операций;
- Ожоги с поражением больших поверхностей;
- Нейрохирургия опухолей диэнцефальной области и гипофиза (возможны гипернатриемические состояния при формировании центрального несахарного диабета и гипонатриемические состояния при разных вариантах полигормональной недостаточности);
- Онкологические, сосудистые и травматические поражения ЦНС с поражением диэнцефальной области.

Исходы ОДС и прогноз заболевания.

Смертность при ОДС достигает 50% в течение первых 2 недель и 90% в течение 6 месяцев. У большинства выживших больных сохраняются грубые неврологические расстройства. Наихудший прогноз у пациентов с развитием ОДС после трансплантации печени.

Профилактика и лечение ОДС.

Успех лечения ОДС определяется методами мониторинга водно-электролитных нарушений и их своевременной коррекцией. Наиболее опасны глубокая хроническая гипонатриемия и выраженная острая гипернатриемия. Жизненно важно чтобы темп коррекции хронической гипонатриемии не превышал 8ммоль/л в сутки. Острую гипернатриемию с уровня > 170 ммоль/л до уровня 155 мосм/л следует проводить быстро.

Если темп коррекции хронической гипонатриемии превысил 8мосм/л в сутки, то следует использовать гипотоничные растворы. (Говоря военным языком: «Чтобы не повредить, нужно немного отступить назад») Без риска повреждения мозга можно снижать уровень натрия до тех минимальных значений, которые были зафиксированы у этого пациента. Риск развития миелинолиза крайне высок, если уровень натрия повышается более, чем на 10-15 ммоль/л в сутки. При остро развившейся гипонатриемии максимальный темп ее коррекции составляет 1 ммоль/л в час. Если у пациента верифицирована острая гипонатриемия, как например, у спортсменов-марафонцев или у молодых людей после употребления «экстази» и развития водной интоксикации, коррекцию следует проводить быстро, учитывая высокую вероятность развития отёка легких и отёка мозга. Хроническую гипонатриемию следует купировать медленно, давая клеткам время, чтобы удалить из цитоплазмы органические осмолиты. Чтобы не возникало путаницы следует запомнить: острые нарушения водно-электролитного гомеостаза следует купировать быстро, а хронические медленно. Логическим ключом к запоминанию этого положения является то, что и накопление органических осмолитов в цитоплазме и их удаление – это процесс длительный.

Необходимое условия профилактики и лечения ОДС – мониторинг водно-электролитного состояния крови.

Лечить развившийся синдром осмотического повреждения ЦНС крайне сложно и терапия сводится к замещению утраченных функций (ИВЛ, протекция дыхательных путей от аспирации и поддержка стабильной гемодинамики), коррекции нарушений гомеостаза, адекватной нутритивной поддержке и реабилитационным мероприятиям. В современной литературе есть сообщения о хорошем восстановлении утраченных функций после перенесенного ОДС.

Острые нарушения водно-электролитного гомеостаза следует купировать быстро, а хронические медленно.

III.4 Варианты нарушения гомеостаза воды и натрия

Прежде всего, эти нарушения представляют серьезную опасность для жизни и здоровья пациента. В первой строке таблицы приведены нормальные значения концентрации натрия в крови. Далее мы видим как по мере отклонения от нормы в сторону гипо- или гипернатриемии нарастает неврологическая симптоматика.

Na плазмы мосм/л	Клиника
135 –145	Норма
<125 или >170	Сопор
<120 или > 180	Кома и судороги
<110 или >200	Смерть

Сколько вариантов водно-электролитных нарушений может быть связано с нарушением обмена натрия и воды?

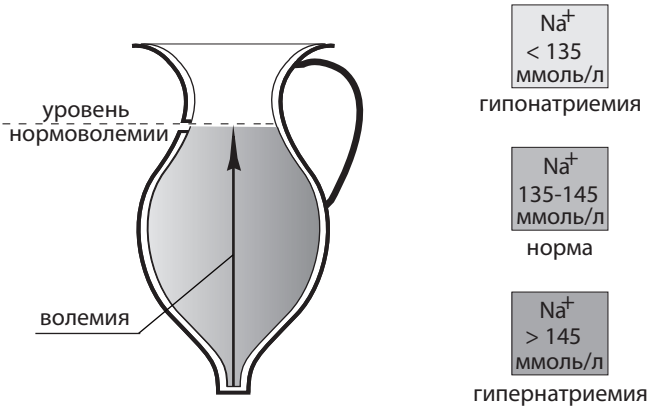
Для того чтобы ответить на этот вопрос отметим, что количество жидкости в сосудистом русле может быть нормальным (нормоволемия), увеличенным (гиперволемия) и сниженным (гиповолемия). Концентрация натрия в плазме тоже может быть высокой (гипернатриемия), сниженной (гипонатриемия) и нормальной. Это знание позволяет нам создать таблицу-матрицу 3х3 где по горизонтали мы расположим уровень волемии, а по вертикали концентрацию натрия в плазме крови.

	Уровень волемии		
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na > 145	нормоволемия Na > 145	гиперволемия Na > 145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	нормоволемия Na = норма	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Эту таблицу-матрицу мы будем использовать при рассуждении о нарушениях обмена воды и натрия для того, чтобы Вам было легче ориентироваться и запоминать основные варианты нарушений соотношения натрия и воды в организме. Из девяти возможных сочетаний 8 патологических состояний. Мы начнем с середины этой таблицы-матрицы. Средняя ячейка (строго посредине) это норма, то есть такое состояние, к которому при благоприятном течении болезни и удачном лечении должно все возвращаться.

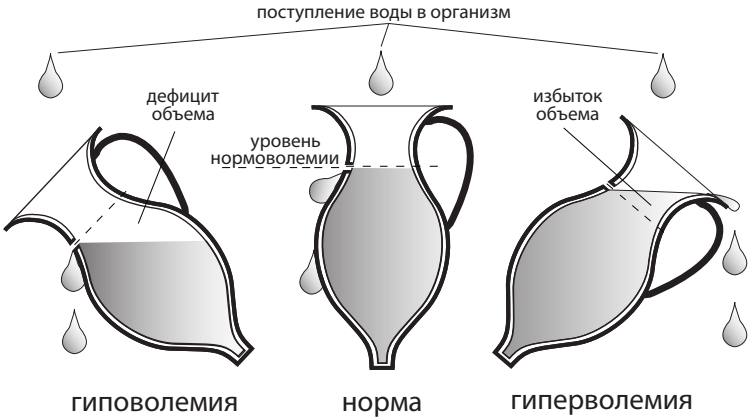
	Уровень волемии		
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na > 145	нормоволемия Na > 145	гиперволемия Na > 145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Для облегчения восприятия материала добавим такую картинку:

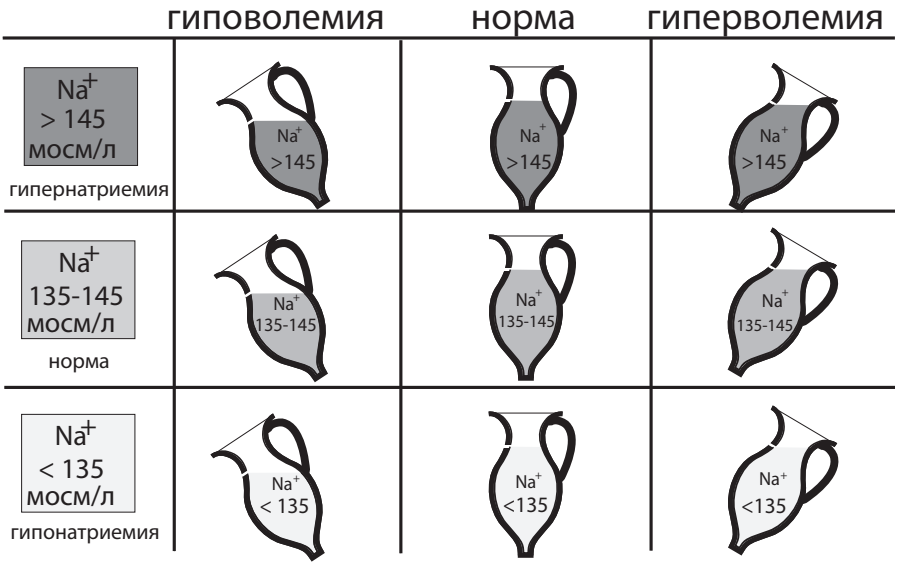


Амфора символизирует сосудистое русло, слева напротив ручки есть отверстие, которое определяет уровень нормоволемии. Цвет жидкости в сосуде отражает концентрацию натрия в крови.

Если амфору наклонить влево часть воды будет выливаться через боковое отверстие, и в результате, количество воды в сосуде уменьшится. Это – гиповолемия. Если амфору наклонить вправо, то общий объём заполнения увеличится. Это – гиперволемия.



Посмотрите как выглядит наша таблица если в ячейках расставить амфоры отличающиеся по концентрации натрия и заполнению



Теперь рассмотрим среднюю полосу таблицы – это состояния, при нормальной концентрации натрия в плазме и при нормальной осмолярности.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	нормоволемия Na = норма	гиперволемия Na = норма

С точки зрения поддержания клеточного гомеостаза эти состояния не требуют от клеток дополнительных затрат энергии для поддержания стабильного объёма и внутренней среды. Клиницисты в таких случаях говорят о потере или задержке жидкости в организме. Гиповолемические состояния, как варианты физиологической нормы достаточно легко и быстро компенсируемые организмом мы пе-

реживаем довольно часто. Например, когда мы долго и стремительно катаемся на лыжах в зимнем лесу или несколько часов подряд купаемся и загораем на берегу соленого моря. Нам хочется пить. Эту мотивацию реализует гипоталамус. Первым, самым чувствительным сигналом является еще не опасное повышение осмолярности плазмы и на это изменение среагируют клетки паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса и прикажут: «Иди, попей!». И вот здесь уже нас подстерегает опасность. Опасность в том, что если потери жидкости и солей велики и жажда сильная, употребление большого количества родниковой (бессолевой) воды может привести к формированию острой гипонатриемии. Этот неприятный феномен был описан у спортсменов-марафонцев, но впоследствии, было установлено, что такая опасность есть у каждого, кто подвергает себя длительным физическим нагрузкам. Очевидно, что когда в жарких степях и пустынях гостеприимные хозяева предлагают усталому путнику зеленый чай с солью – это не экзотическая причуда, а вековая мудрость, направленная на профилактику острой гипонатриемии.

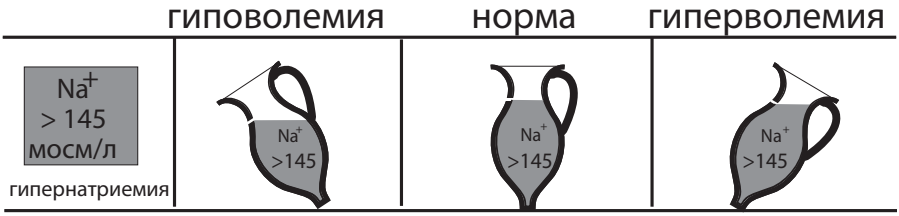
Задержка изоосмолярной жидкости может наблюдаться, после праздничного застолья, когда на столе в изобилии были и грибочки, и огурчики, и икорка, и рыбка и все это соленое и маринованное, то есть, с большим количеством хлорида натрия. Вслед за большим количеством такой вкусной еды следует задержка соли в организме. Но организм никак не хочет уподобляться соленой селёдке и в ответ на задержку соли немедленно происходит обильное питьё и задержка воды. А уж потом организм выделит избыток соли и воды, но так, чтобы не нарушать осмолярность внутренней среды. Нам хорошо известны гиперволемические и отечные синдромы при хронических заболеваниях, например при хронической сердечной недостаточности. Здесь первична задержка натрия в связи с активацией выработки альдостерона. Но до тех пор, пока сохранны механизмы поддержания изоосмолярности плазмы, одновременно с задержкой натрия происходит задержка воды. При лечении таких состояний жизненно важно удаляя воду и натрий из организма не нарушить осмотический гомеостаз. Теперь перейдем к рассмотрению гипернатриемии.

III.5 Гипернатриемия

Термин гипернатриемия трактуется однозначно – это повышенная концентрация натрия в крови или в плазме крови. В цифровом выражении – это более 145 мосм/ л, более 145 ммоль/л или более 145 мэкв/л. (Для натрия концентрация измеренная в миллимолях, миллиосмолях и в миллиэквивалентах не отличается). Посмотрим на нашу таблицу-матрицу. Это верхняя строка.

	Уровень волемии		
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия** **Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Сразу можно видеть, что повышенной концентрации натрия в крови может сопутствовать разный уровень волемии.



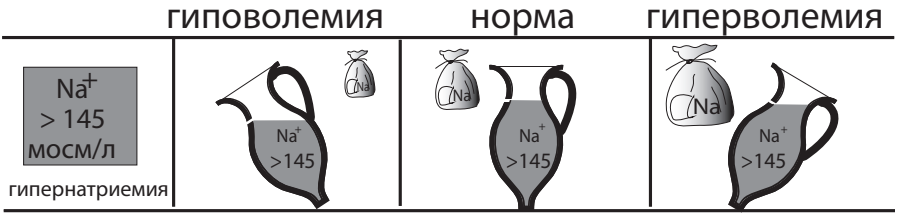
Волемия это очень важная информация необходимая врачу для выбора правильной тактики лечения, или, как минимум коррекции гипернатриемии. Информация о волемическом статусе пациента позволяет врачу сделать принципиальный выбор. При синдроме «гипернатриемия-гиперволемия» основная задача удалить избыток воды и натрия.

При коррекции этого синдрома (гипер- гипер-) мы стремимся к тому, чтобы темп выведения натрия превышал темп удаления избыточной воды. Темп коррекции гипернатриемии определяется длительностью существования проблемы. (Для острой ситуации не быстрее чем 1ммоль/час, для хронической не быстрее чем 8ммоль/сутки)

В случае «гипернатриемия-гиповолемия» основная задача аккуратно доставлять пациенту гипоосмолярные растворы. Причем в зависимости от клинической ситуации способ доставки может быть и пероральный, и зондовый, и внутривенный. И здесь мы должны понимать, что высокий темп коррекции синдрома «гипернатриемия-гиповолемия» может привести не только к неоправданно быстрой нормализации осмолярности, но и к «проскакиванию» нормальной осмолярности и переходу к гипонатриемии. При выборе тактики коррекции гипернатриемии следует помнить, что количество натрия в организме и концентрация натрия в плазме – это разные понятия. Хорошо известный вариант «проскакивания» это гипонатриемия марафонцев. У здоровых спортсменов в результате

длительной и очень интенсивной физической нагрузки развивается гиповолемия с умеренной гипернатриемией. Естественный регуляторный ответ – это жажда. Если такому атлету предложить родниковую воду (бессолевую), высок риск развития гипонатриемии. Правильное решение – это минеральная вода со сбалансированным электролитным составом.

Количество натрия в организме
и концентрация натрия в плазме – это разные понятия.



Для правильного лечения гипенатриемии нужно знать ответы ещё на два вопроса. Какова длительность существования, и какой механизм развития гипенатриемии у данного пациента.

Продолжительность гипернатриемии.
Почему нам важно знать какова длительность существования гипернатриемии у данного пациента?

Мы подробно разбирали в главе о регуляции объёма клетки [II.7] механизмы поддержания объёма клетки в условиях гиперосмолярности. Напомним, что при острой гипернатриемии, в период быстрой адаптации клетка спасется от «сморщивания» закачивая в себя ионы электролитов. Считается, что этот период составляет примерно 24 часа (хотя возможны индивидуальные различия). Если в этот период происходит быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости, клетка быстро удаляет из цитоплазмы избыточные ионы электролитов и, таким образом избегает набухания. Если гиперосмолярный синдром присутствует долго (более 24 часов), клетка накапливает в цитоплазме значительное количество органических осмолитов. Эти вещества позволяют клетке функционировать в условиях гиперосмолярности интерстициальной жидкости. Важнейшие свойства органических осмолитов – это то, что эти вещества не меняют pH и электрический потенциал цитоплазмы вне зависимости от концентрации. Но, поскольку органические осмолиты – это крупные молекулы при быстрой нормализации осмолярности внешней среды клетка не успевает от них избавляться и набухает.

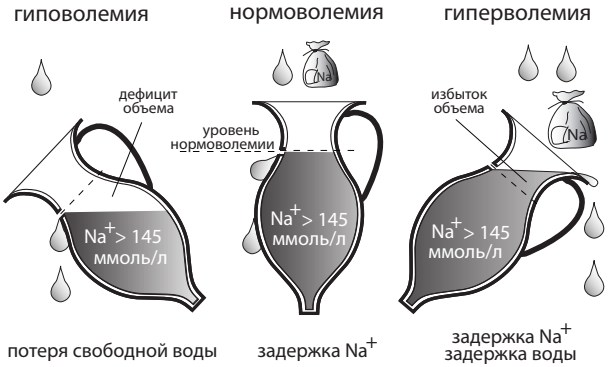
Острую гипернатриемию можно купировать быстро.

Если быстро купировать хроническую гипернатриемию развивается отёк-набухание клеток мозга.

Скорость коррекции хронической гипернатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки.

Причины и механизмы формирования гипернатриемии.

Если говорить о формальных причинах развития гипернатриемии, то их две. Потеря чистой воды организмом и избыточное поступление в организм натрия. Возможно и сочетание двух причин. Во всех этих случаях формируется высокая концентрация ионов натрия в плазме.



В естественных условиях у здорового человека формирование дефицита воды может быть связано со следующими причинами:

- Экстремальные условия, когда питьевой (пресной) воды нет: (кораблекрушение, землетрясение и завалы зданий, военные действия);
- Сочетание отсутствия воды и высокой температуры окружающей среды (переход через пустыню);
- Обильное потоотделение, физическая нагрузка и отсутствие воды (марафон).

В клинических условиях к непропорциональным потерям воды приводят:

- Избыточное потоотделение (пот всегда гипотоничен);
- Потери через дыхательные пути (гипервентиляция);
- Потери через ЖКТ (рвота, диарея);
- Использование осмотических диуретиков;
- Несахарный диабет.

Неполное восполнение потерь воды – фактор усиливающий гипернатриемию

- Нарушение механизма жажды (психические заболевания и поражения ЦНС);
- Невозможность реализовать жажду (наркоз, глубокая седация, кома);
- Недоучёт потерь воды и неадекватная инфузионная терапия (у пациента в отделении интенсивной терапии).

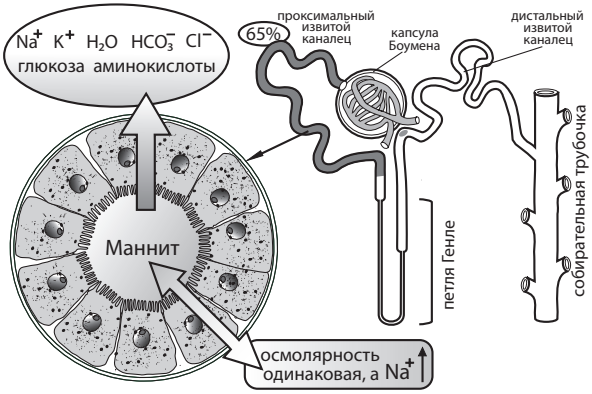
Поступление натрия при невозможности компенсировать избыток натрия дополнительным потреблением воды в наибольшей степени относится к пациентам в отделении интенсивной терапии.

- Использование для инфузии гипертонических растворов хлорида натрия;
- Поступление избытка соли в ходе нутриционной поддержки (недоучёт солевого состава питательных смесей).

Из сказанного следует, что у любого пациента в тяжёлом состоянии, при угнетении сознания или проявлении психической неадекватности необходимо вести учёт вводимой и выделяемой жидкости и контролировать водно-электролитное состояние.

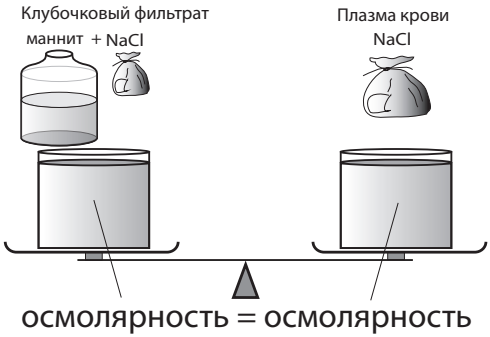
Манитол.

То, что использование манитола приводит к формированию гипернатриемии факт общеизвестный. Давайте вспомним механизм этого явления. В главе II.5.16 описывая действие манитола, мы говорим следующее:в почках на протяжении всего проксимального извитого канальца осмолярность фильтрата не меняется. Манитол, прошедший через клубочковый фильтр, уже не реабсорбируется из фильтрата. За время прохождения по проксимальному канальцу в кровь возвращается 65% объёма клубочкового фильтрата, полностью реабсорбируются глюкоза и аминокислоты, но фильтрат остаётся изоосмолярным плазме, поскольку стенки проксимального канальца высокопроницаемы для воды.



Именно здесь и происходит формирование гипернатриемии поскольку за счёт повышения концентрации ионов натрия в реабсорбируемой плазме поддерживается та осмолярность которую удалось получить за счёт инфузии манитола. Происходит мгновенное выравнивание осмолярности между фильтратом в канальце, интерстициальной жидкостью вокруг канальца и перитубулярными капиллярами. Но в канальце осмолярность будет в значительной степени определяться маннитом, а в перитубулярных капиллярах реабсорбированым натрием.

В зоне проксимального извитого канальца осмолярность крови в перитубулярных капиллярах равна осмолярности клубочкового фильтрата.

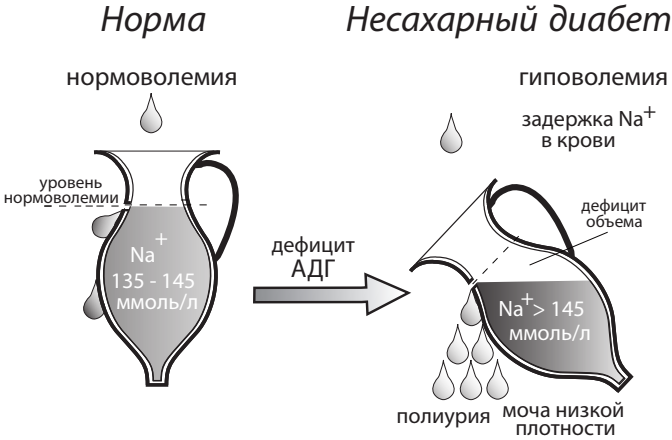


Из этого следует, что применение осмотических диуретиков при гипернатриемии Na > 155 мосм/л недопустимо.

При гипернатриемии манитол не использовать!

Несахарный диабет

Мы подробно описали действие антидиуретического гормона (АДГ) в главе II.5.10 там же описана патофизиология несахарного диабета.



Несахарный диабет – Diabetes insipidus – это заболевание или синдром, при котором пациент выделяет большое количество низкоосмолярной мочи. Причина – дефицит АДГ или нечувствительность аквопориновых каналов дистального отдела нефрона к АДГ. Врачи общей практики редко сталкиваются с этим заболеванием. В общей популяции встречаемость этого заболевания составляет примерно 3 на 100000. Вместе с тем в хирургии хиазмально-селлярной области и у других пациентов нейрореанимации это осложнение не редкость.

Для развития клинических проявлений центрального НД необходима утрата 85% клеток секретирующих антидиуретический гормон. Основное место синтеза АДГ – супраоптическое ядро гипоталамуса. Затем АДГ транспортируется вдоль аксонов супраоптико-гипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), где выделяется в системный кровоток. Антидиуретический эффект АДГ развивается в результате его связывания со специфическими рецепторами, находящимися в клетках мишенях дистальных почечных канальцев. Повышается реабсорбция свободной воды из фильтрата и, соответственно, выделяется концентрированная моча. Наиболее сильный физиологический стимул для выделения АДГ в кровоток – это повышение осмолярности плазмы, менее значимый стимул – уменьшение внутрисосудистого объёма.

Выделяют два варианта несахарного диабета *центральный* и *нефрогенный***.**

Центральный несахарный диабет развивается при повреждении гипоталамо- гипофизарной области и может быть следствием травмы, кровоизлияния, опухолевого процесса или инфекции.

Нефрогенный несахарный диабет – следствие повреждения АДГ-рецепторов в почках. Причина нефрогенного несахарного диабета – воздействие нефротоксичных веществ. На первом месте по частоте находится алкоголь на втором препараты лития. Употребление алкоголя проявляется синдромом нефрогенного несахарного диабета. После значительных приёмов алкоголя отмечается гиповолемия, гипернатриемия и полидипсия.

Клинически несахарный диабет проявляется полиурией (выделение 6-15литров мочи в сутки максимально – 25литров) и полидипсией (жажда). С точки зрения безопасности пациента очень важно понимать, что при несахарном диабете жажда является следствием полиурии – попытка ограничить приём жидкости может быстро привести к формированию гипернантриемии и гиповолемии.

Центральный несахарный диабет – это дефицит АДГ, проявляется полиурией и жаждой.

По длительности и стойкости заболевания в нейрореанимации выделяют транзиторный, перманентный несахарный диабет и трёхфазный несахарный диабет.

Транзиторный несахарный диабет – это умеренно выраженная полиурия и полидипсия, не сопровождающиеся дегидратацией и гипернатриемией, которые регрессируют в течение 12-36 часов после операции

Перманентный несахарный диабет. Клинические проявления несахарного диабета выявляются в течение нескольких месяцев или остаются постоянными. Только у трети из этих пациентов в течение 12 месяцев проявления несахарного диабета спонтанно регрессируют

Трёхфазный несахарный диабет – наиболее редкая форма. Первая фаза – это снижение продукции АДГ в течение 4-5 суток вследствие повреждения диэнцефальных структур (полидипсия и полиурия). Вторая фаза начинается когда гибель клеток гипоталамуса приводит к высвобождению АДГ в течение последующих 4-5 суток. В это время наблюдается транзиторный регресс проявлений несахарного диабета, или даже, синдром избыточного выделения АДГ.

В этой фазе плановое введение синтетических аналогов АДГ приведет к выраженной задержке воды (гиперволемия и гипонатриемия). В третьей фазе на фоне значительного снижения или отсутствия продукции АДГ вновь наблюдается картина несахарного диабета, нередко перманентного типа.

Центральный несахарный диабет.

Несвоевременное выявление несахарного диабета у пациента с нарушением сознания, в седации или с нарушенной мотивацией жажды крайне опасно, поскольку гипернатриемия и гиповолемия могут привести к фатальным последствиям.

Действительно нарушение питьевой мотивации или невозможность её реализовать является ключевым фактором в формировании гипернатриемии при несахарном диабете. И напротив сохранная питьевая мотивация (жажда) спасает пациента от водно-электролитных нарушений. Нам приходилось наблюдать пациентов с несахарным диабетом и сохранной жаждой. В условиях, когда у одного пациента просто физически не было синтетического аналога АДГ (он использовал назальные капли «Адиуретин» и не смог вовремя купить в аптеке) полиурия достигала 12 литров в сутки, но пациент выпивал такое же количество воды и водно-электролитных нарушений не возникало.

Сохранная питьевая мотивация защищает пациента с несахарным диабетом от гипернатриемии и гиповолемии.

Питьевая мотивация может отсутствовать при повреждении диэнцефальной области у пациентов с онкологическими, травматическими или сосудистыми заболеваниями ЦНС. При отсутствии питьевой мотивации у пациента с несахарным диабетом на фоне полиурии быстро формируется гиповолемия и гипернатриемия. К таким же неблагоприятным последствиям может привести и невозможность реализовать мотивацию жажды. Это угнетение сознания, психические нарушения наркоз и глубокая седация. Поэтому у пациента с несахарным диабетом необходимо вести строгий учёт вводимой и выделяемой жидкости и контролировать водно-электролитное состояние.

Теперь рассмотрим три варианта и три сценария развития гипернатриемии у пациента с центральным несахарным диабетом. Эти варианты в верхней строке нашей таблицы-матрицы.

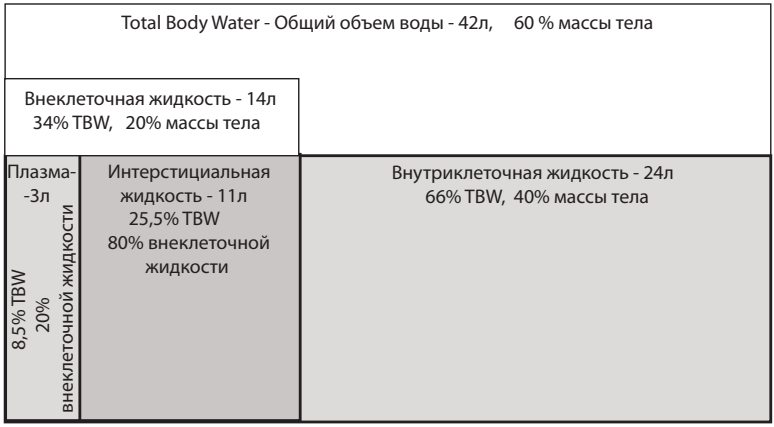
Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145

I) Сценарий развития гипернатриемии и гиповолемии у пациента с несахарным диабетом очевиден – это потеря свободной воды. Наиболее часто – это ситуация, когда полиурия в течение некоторого времени оставалась незамеченной.

	Уровень волемии		
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Лечение включает в себя: 1) возмещение дефицита АДГ синтетическими аналогами и 2) возмещение дефицита воды.

И здесь очень важно иметь в виду, что плазма составляет только 20% процентов внеклеточной жидкости, а 80% составляет интерстициальная жидкость. Поскольку интерстициальная жидкость обменивается с плазмой водой и электролитами, удаление воды из плазмы и повышение концентрации электролитов не может не отражаться на составе интерстициальной жидкости.



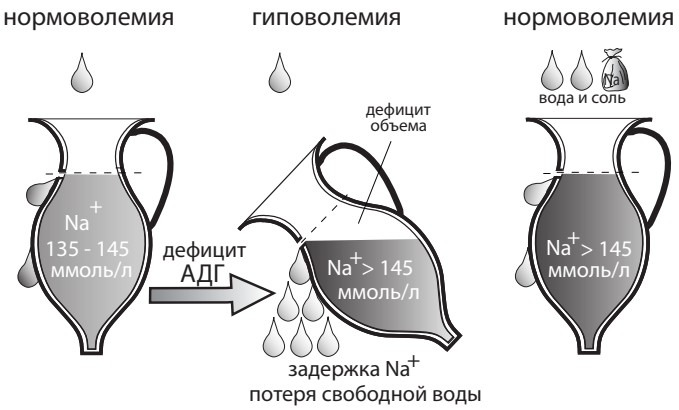
Таким образом, когда почки, в условиях дефицита АДГ удаляют воду из плазмы, осмолярность плазмы растет, и гиперосмолярная плазма «тянет» на себя воду из интерстициального пространства. В результате у пациента вместе с гиповолемией формируется дегидратация тканей (обезвоживание). Сегодня у нас нет методов, позволяющих оценить и точно выразить в цифрах степень обезвоживания организма и дефицит воды в интерсициальном пространстве. Расчёты по формулам дают приблизительные и весьма неточные результаты. Поэтому, наиболее безопасно с практической точки зрения, добиться снижения темпа диуреза и получения концентрированной мочи, применив синтетические аналоги АДГ, и вести пациента, в положительном водном балансе, возмещая дефицит жидкости гипоосмолярными растворами или смесью 5% раствора глюкозы с 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 50/50, подбирая окончательный объём инфузии по клиническому эффекту и результатам динамики

анализов водно-электролитного состава плазмы. Пероральное (энтеральное) введение жидкости предпочтительно в связи с меньшим количеством ятрогенных осложнений лечения гипернатриемии. Если вспомнить, что делает пациент с несахарным диабетом и сохранной жаждой, когда ему не проводится заместительная терапия синтетическими аналогами АДГ можно сказать, что его лозунг: «Просто добавь воды!». Он просто возмещает потери чистой воды. И последнее, при данном сценарии, компенсируя дефицит чистой воды важно не проскочить «точку равновесия» и не создать гипонатриемию. Не забывайте о марафонцах! У этих пациентов концентрация натрия в крови повышена, а общее количество натрия в организме обычное (нормальное). Скорость коррекции хронической гипернатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки. Коррекция острой гипернатриемии не быстрее чем 1ммоль/час.

II) Сценарий развития гипернатриемии и нормоволемии у пациента с несахарным диабетом – это потеря чистой воды и возмещение потерь солевыми растворами (например, физиологическим раствором).

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия** **Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Сам факт возмещения потерь указывает на наличие врача. Здесь налицо ошибочная оценка клинической ситуации и, как следствие неправильная тактика лечения. Да, у пациента проводится учёт вводимой и выделяемой жидкости, установлен факт полиурии, но нет оценки того, какова плотность выделяемой мочи. Моча при несахарном диабете низкой плотности, осмолярность мочи ниже осмолярности крови и, как правило, визуально моча прозрачная как вода и не имеет обычной желтоватой окраски. Выполнение анализа крови с оценкой осмолярности и концентрации основных электролитов могло бы прояснить ситуацию и помочь принять правильное решение.



При таком сценарии организм теряя чистую воду, получает взамен изотонический раствор хлорида натрия и продолжает терять чистую воду. В результате происходит накопление хлорида натрия в организме. Важно отметить, что именно в организме, а не просто в крови. Диффузия ионов хлора и натрия из сосудистого русла в интерстициальное пространство происходит быстро. То, что гиповолемия не развивается – это хорошо, не страдает гемодинамика и перфузия тканей. Но то, что организм накапливает натрий – это плохо.

При формировании синдрома гипернатриемии и нормоволемии тактика лечения усложняется. Врач должен обеспечить удаление хлорида натрия из организма, сохраняя волемический статус.

Лечение включает в себя 1) возмещение дефицита АДГ синтетическими аналогами и нормализацию темпа диуреза 2) при возмещении потерь жидкости следует использовать гипоосмолярные растворы или смесь 5% раствора глюкозы с 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 50/50. Очень важно, что такому пациенту необходимо обеспечить строгое соответствие количества вводимой жидкости и жидкости удаляемой из организма. Если количество вводимой гипоосмолярной жидкости окажется избыточным возникает угроза развития отёка легких и отёка мозга. Если напротив, пациент будет испытывать дефицит жидкости, возникает угроза развития нарушений гемодинамики и микроциркуляции (при значительной выраженности – это шок). Опять важнейшим аспектом лечебной тактики является учёт того, что перемещения жидкости и соли происходят не только в пределах сосудистого русла, но и в интерстициальном пространстве. Скорость коррекции хронической гипернатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки. Коррекция острой гипернатриемии не быстрее чем 1ммоль/час. Если придумать лозунг для лечения этого синдрома он будет таким: *«Сохрани воду, но удали лишнюю соль»*

III) Когда всего в избытке. Сценарий развития гипернатриемии и гиперволемии у пациента с несахарным диабетом обычно имеет два этапа. Первый этап – это потеря чистой воды и возмещение потерь изотоническими солевыми растворами (например, физиологическим раствором) или, даже гипертоническими растворами. Второй этап – это продолжение инфузии изотоническими солевыми растворами одновременно с возмещением дефицита АДГ синтетическими аналогами. На втором этапе происходит инфузия физиологических растворов на фоне резкого снижения темпа диуреза.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия** **Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

В этом сценарии объём возмещения превышает количество жидкости теряемой организмом. В реальной клинической ситуации может быть так: у пациента выявлена полиурия, и вначале, как во втором сценарии объём воды теряемой с мочой (а моча низкоосмолярная) возмещают изотоническим раствором натрия хлорида. Таким образом, сохраняется нормоволемия, но растёт концентрация натрия во внеклеточной жидкости. Дальше врач видит, что темп диуреза

высокий, а моча гипоосмолярная и в качестве заместительной гормональной терапии применяет синтетический аналог АДГ. Темп диуреза значительно снижается, но в силу каких-то причин не производится коррекция темпа и структуры инфузионной терапии. У пациента сформировался синдром гипернатриемии и гиперволемии. И здесь, как говорится: «Чем дальше в лес, тем дольше вылезать». Если думать только о волемии может прийти в голову такая мысль: «Оставить пациента на некоторое время без заместительной терапии синтетическими аналогами АДГ. Тогда через некоторое время вновь начнется полиурия, и пациент удалит избыток жидкости». Так поступать нельзя – это ошибка! У нашего пациента уже гипернатриемия, если он удалит низкоосмолярную мочу (потеряет чистую воду), то концентрация натрия в плазме ещё больше возрастет.

Для того, чтобы выбрать правильную тактику лечения, нам нужно четко определить задачу. Поскольку, в конечном счёте, мы должны привести пациента к нормализации осмолярности и волемии, мы должны удалить избыток воды и натрия. Пусть пациент выделит значительное количество концентрированной мочи. Результат получают в три хода: 1) Продолжить заместительную терапию синтетическими аналогами АДГ (потеря чистой воды недопустима), 2) Ограничить приём жидкости перорально и в инфузии (у пациента уже есть гиперволемия), 3) Если темп мочевыделения неудовлетворительный – применить салуретики, препараты выбора – это антагонисты альдостерона: верошпирон, альдактон, спиронолактон, но если нужно добиться более эффективного диуреза используют гипотиазид и даже фуросемид(осторожно и немного). 4) Для того, чтобы не получить осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде стресс-язв и эрозий слизистой оболчки, нужно вводить ограниченное количество гипоосмолярных растворов или пищевых смесей с пониженным содержанием соли перорально или через зонд.
Если придумать лозунг для лечения этого синдрома он будет таким: *«Удали лишнюю соль и воду и сохрани нормоволемию»*

При этом необходим строгий мониторинг вводимой и выделяемой жидкости и анализ динамики водно-электролитного состояния. Скорость коррекции хронической гипернатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки. Коррекция острой гипернатриемии не быстрее чем 1ммоль/час.

Нефрогенный несахарный диабет.

При этом варианте несахарного диабета проявления те же, что и у центрального несахарного диабета: полиурия и полидипсия, при нарушении питьевой мотивации быстро формируется гиповолемия и гипернатриемия. Причина другая, гипофиз и диэнцефальая область не повреждены, уровень АДГ в крови даже выше нормы, но в почках, в дистальных отделах нефрона специфические рецепторы, реагирующие с АДГ блокированы. В результате, аквапориновые каналы в дистальных отделах нефрона закрыты или отсутствуют и та вода, которая должна реабсорбироваться на последнем этапе прохождения фильтрата по нефрону «убегает» в мочу. Причина нефрогенного несахарного диабета – воздействие нефротоксичных веществ. На первом месте по частоте находится алкоголь на втором препараты лития на третьем тетрациклины. Употребление алкоголя проявляется синдромом нефрогенного несахарного диабета. После значительных приёмов алкоголя отмечается гиповолемия, гипернатриемия и полидипсия. Это транзиторный нефрогенный несахарный диабет, который исчезает по мере разрешения синдрома интоксикации.

При нефрогенном несахарном диабете АДГ не работает единственный путь поддержания нормального соотношения воды солей в организме – это возмещение потерь воды.

Гипернатриемия может развиваться и без несахарного диабета. И в экстремальных жизненных ситуациях, и в клинике причиной развития гипернатриемии является недостаток потребления воды по отношению к потребляемой или вводимой в организм соли. Возможен вариант формирования гипернатриемии при неправильном проведении экстракорпоральных методов очистки крови, например при гемодиализе.

Диагностические критерии несахарного диабета.

- Осмолярность мочи < 200 мосм/л, (обычно 50 – 150), удельный вес < 1.003
- Отсутствие концентрации мочи выше 300 мосм/л, в условиях дегидратации.
- Полиурия: темп диуреза превосходит 250 мл/час (у детей > 3 мл/кг/час).
- Нормальный или повышенный уровень натрия плазмы крови
- Жажда и полидипсия при сохранном сознании и отсутствии психических нарушений
- Развитие дегидратации и гипернатриемии, при отсутствии возмещения потерь воды и адекватной терапии
- Отсутствие надпочечниковой недостаточности. Несахарный диабет не проявляется в условиях первичной надпочечниковой недостаточности, потому что для продукции гипоосмолярной мочи необходима хотя бы минимальная минералокортикоидная активность.

Центральный несахарный диабет характеризуется развитием полиурии, что требует дифференциальной диагностики с:

- нефрогенным несахарным диабетом;
- психогенной полидипсиией;
- осмотическим диурезом (последствия осмотерапии, глюкозурия);
- использованием диуретических препаратов (фуросемид, гипотиазид и т.д.).

NB! При использовании больших доз маннитола высокий темп диуреза сопровождается выделением мочи с осмолярностью большей, чем 300 мосм/л.

Лечение гипернатриемии.

Принципы лечения

- Во-первых, профилактика лучше любого лечения, и задача врача уловить тенденции к развитию водно-электролитных нарушений, поэтому обязателен мониторинг водного баланса. А для того, чтобы правильно лечить, тем более необходимо обеспечить строгий учёт количества вводимой и выделяемой жидкости. В зависимости от степени нестабильности состояния может потребоваться, не только суточная или двенадцатичасовая оценка количества вводимой жидкости и темпа диуреза, но даже и почасовой учёт.
- Во вторых, анализы концентраций основных электролитов крови. Без этого лечение почти невозможно.
- Третье, нужно определиться есть или нет у пациента дефицит АДГ. Критерии диагностики несахарного диабета приведены выше. Если у пациента выявлен центральный несахарный диабет, то в нестабильном состоянии нужно подбирать и при необходимости менять дозу синтетических аналогов АДГ. В ходе лечения пациент может вновь начать вырабатывать собственный АДГ и тогда необходимость в заместительной терапии отпадет. Может меняться чувствительность рецепторов к вводимому АДГ. И может меняться состояние слизистых оболочек (носа и рта) на которые наносится препарат. Поскольку ответ на вводимый АДГ развивается быстро (10-15мин), при наличии мочевого катетера, мы титруем дозу вводимого препарата по эффекту.
- Четвертое – оценить отношение концентрации Na в плазме к волемии. Это важное знание, которое определяет выбор тактики. Если у пациента гипернатриемия и гиповолемия нужно возмещать дефицит чистой воды. Если у пациента гипернатриемия и нормоволемия нужно удалять натрий, поддерживая нормоволемию. Если у пациента гипернатриемия и гиперволемия нужно удалять избыток натрия и воды.
- Пятое – это темп коррекции. Скорость коррекции хронической гипернатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки. Коррекция острой гипернатриемии не быстрее чем 1ммоль/час.

Синтетические аналоги АДГ в виде лекарств имеют непатентованное международное наименование, рекомендованное ВОЗ - **дезмопрессин**

Приводим торговые названия этих препаратов: Адиуретин, Адиуретин СД, Десмопрессин, Десмопрессин-Апо, Минирин, Пресайнекс, Эмосинт, Вазомирин, DDAVP, DesmoMelt, Minirin, Minirin Melt, Octim, Stimate.

Лекарственные формы выпуска: таблетки, капли, назальный спрей и инъекционная форма.
Целевая дозировка для назальных и пероральных форм от 10мкг до 40мкг в зависимости от эффекта. Всегда рекомендуется подбор дозировки по эффекту. При использовании назальных и пероральных форм полный эффект в виде снижения темпа диуреза достигается через 20-30 минут длительность действия 6-8 часов.

Эмосинт – инъекционная форма – ампулы 0,5мл-4мкг и ампулы 1,0мл-20мкг. Действующее вещество: Десмопрессина ацетата тригидрат.

Синтетический аналог 8-аргинин вазопрессина, обладает свойствами естественного антидиуретического гормона.

Нередко на фармакологическом рынке позиционируется как гемостатический препарат поскольку используется при лечении болезни Виллебранда. Гемостатическое действие обусловлено способностью десмопрессина повышать концентрацию в плазме крови фактора свертывания VIII, способствовать освобождению активатора плазминогена в крови.

В условиях раннего послеоперационного периода у пациентов оперированных по поводу аденом гипофиза, краниофарингеом, менингеом области бугорка турецкого седла и других опухолей или сосудистых заболеваний хиазмально-селлярной области рекомендовано:

- Контроль объёма введенной жидкости и выделенной мочи каждый час;
- Контроль удельного веса мочи каждые 4 часа или при повышении темпа диуреза свыше 250 мл/час;
- Контроль уровня Na плазмы, осмолярности плазмы каждые 6 часов;

При развитии полиурии до развития гипернатриемии восполнение потерь жидкости осуществляется раствором 0,9% натрия хлорида, строго по объёму потерь.
NB! Пациенты, получившие значительный объём внутривенной инфузиии во время операции могут иметь адекватное повышение темпа диуреза в первые часы после операции. В этой ситуации возмещается 2/3 объёма мочи раствором 0,9% натрия хлорида.
Если темп диуреза превосходит 300 мл/час, используются препараты вазопрессина. Десмопрессин назальный спрей или таблетки (в зонд) 20-40мкг, но наиболее удобны и эффективны инъекции 2-4мкг, до эффективного снижения темпа диуреза < 250 мл/час.

Для коррекции гипернатриемии проводится инфузия раствора состоящего из 5% глюкозы и 0,9% натрия хлорида в соотношении 50/50 с добавлением KCL по 20ммоль/л с постоянной скоростью 75-100 мл/час.

При восстановлении сознания, основной объём жидкости вводится перорально при сохранной жажде. Доза препаратов вазопрессина подбирается по эффекту специалистом эндокринологом.

Сравнительная характеристика препаратов десмопрессина представленных на российском рынке:

свойства препаратов	**Натива/Минирин**	**Вазомирин**
лекарственная форма	таблетки	спрей назальный дозированный
способ введения	Per os	впрыск в носовые ходы или сублингвально
дозировка	0,1 и 0,2 мг в таб	10мкг/1впрыск (доза)
начало действия	30 мин -1 час	15-30 мин
максимальная концентрация в плазме	через 4-7 часов	через 1 час
биодоступность препарата	5%	10%

Вазомирин (десмопрессин) назальный спрей возможно использовать:

- во время операции;
- в раннем послеоперационном периоде;
- при продленной седации и послеоперационной тошноте (при транссфеноидальном доступе препарат наносится на слизистую ротовой полости) Вазомирин предпочтителен у детей, из-за высокой вероятности диспепсии и негативизма к таблетированным препаратам

Формулы расчёта дефицита свободной воды.

Все эти формулы расчёта дефицита воды построены на принципе разведения индикатора. Предполагается, что у реального пациента в ситуации гормональных нарушений и полиурии можно рассчитать нормальное для него количество общей воды и внеклеточной жидкости по массе тела. Затем используя идеальную концентрацию Na=140ммоль/л и реальную, измеренную в плазме крови рассчитать дефицит свободной воды. Мы не советуем использовать эти формулы для назначения инфузинонной терапии. Даже в том случае если это остро развившаяся полиуря на фоне повреждения диэнцефальной области вероятность ошибки велика, поскольку мы не знаем исходного состояния пациента. Если же по мере развития полиурии дефицит жидкости уже возмещался растворами содержащими электролиты, ошибка просто неизбежна. Следуя формулам у пациента с синдромом гипернатриемии и нормоволемии мы будем вводить воду когда нужно выводить из организма соли. Еще опаснее доверяться формулам, если у нашего пациента гипернатриемия и гиперволемия. Назначая инфузию гипоосмолярных растворов по формулам у такого пациента можно получить в результате ещё большую гиперволемию (особенно если уже пошли в дело синтетические аналоги АДГ). Получим и отёк легких, и отёк мозга.

Следует лечить не анализы, а пациента, поэтому обязателен мониторинг введенной и выделенной жидкости регулярный анализ электролитов крови и клиническая оценка состояния пациента.

III.6 Гипонатриемия

Гипонатриемия – это снижение концентрации натрия в крови или в плазме крови. В цифровом выражении – это меньше 135 мосм/л, меньше 135 ммоль/л или меньше 135 мэкв/л. (Для натрия концентрация, измеренная в миллимолях, миллиосмолях и в миллиэквивалентах не отличается.)

Остро развивающаяся гипонатриемия – это серьёзная опасность для жизни нашего пациента, посмотрите на эту таблицу.

Na плазмы мосм/л	Клиника
135 –145	Норма
<125 или >170	Сопор
<120 или > 180	Кома и судороги
<110 или >200	Смерть

Быстрое снижение концентрации Na в крови создает осмотический градиент по сторонам клеточной мембраны, и вода устремляется внутрь клетки. Клетка набухает (swelling). Осмотическое давление может даже «взорвать» клетку. Вспомните, как лопаются эритроциты, если их поместить в дистиллированную воду. Первая угроза – это отёк-набухание клеток мозга и если у нашего пациента недостаточно резервных пространств в черепе – это угроза дислокации мозга и вклинения или развития внутричерепной гипертензии, которая нарушит кровоснабжение мозга. Второй патофизиологический механизм – это изменение концентраций ионов по сторонам клеточной мембраны, в результате нарушаются условия работы нервной клетки (поляризация-деполяризация-реполяризация). Клетка не может нормально передавать импульсы – поэтому мы и наблюдаем угнетение сознания и судороги. Третий механизм повреждения реализуется при быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Механизм повреждения связан с тем, что приспосабливаясь к существованию в условиях гипонатриемии, клетка удаляет из цитоплазмы органические осмолиты и прекращает их синтез. Затем быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости создает такой градиент осмотических концентраций, к которому клетка не успевает адаптироваться, теряет воду и сморщивается (shrink). Клетка, адаптированая к существованию в гипоосмолярной среде, оказывается «беззащитна» при быстрой нормализации осмолярности из-за малого количества органических осмолитов в цитоплазме. Этот, третий механизм может привести к развитию разных вариантов осмотических демиелинизирующих синдромов или osmotic demyelination syndromes, включающих в себя понтинный миелинолиз (central pontine myelinolysis CPM) и экстрапонтинный миелинолиз (extrapontine myelinolysis EPM).

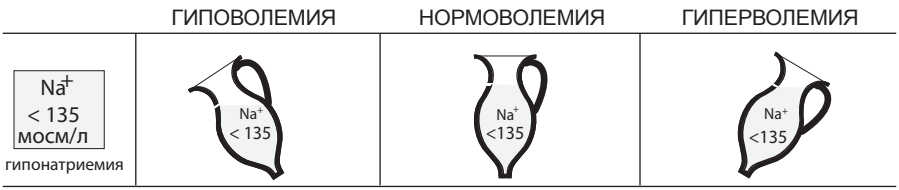
Волемия. Это очень важная информация необходимая врачу для выбора правильной тактики лечения, или, как минимум коррекции гипонатриемии. Гипонатриемия может быть как результатом снижения содержания натрия в организме, так увеличения общего объёма воды.

Количество натрия в организме
и концентрация натрия в плазме – это разные понятия.

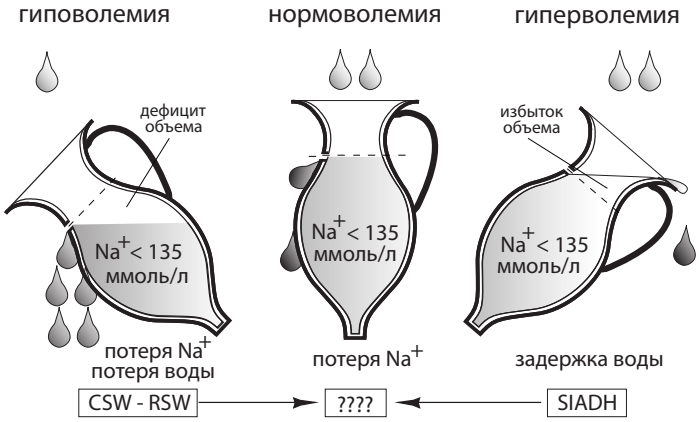
Информация о волемическом статусе пациента позволяет врачу сделать предположение о причинах формирования этого синдрома. Причинами гипонатриемии может быть избыточное потребление чистой воды (водное отравление), ошибки в инфузионной терапии, ошибки в терапии замещения дефицита АДГ, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) – нормоволемия. Кроме того причиной гипонатриемии может быть или потеря соли и воды при сольтеряющем синдроме cerebral salt-wasting syndrome (CSW) – гиповолемия.

Посмотрим на нашу таблицу-матрицу. Гипонатриемия в нижней строке. Сразу можно видеть, что низкой концентрации натрия в крови может сопутствовать разный уровень волемии.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135



Представим это в виде рисунков-схем. Отметим, что «гипонатриемия-гиповолемия» храктерна для сольтеряющего синдрома, «гипонатриемия-гиперволемия» – для избытка АДГ, а «гипонатриемия-нормоволемия» требует наиболее сложной дифференциальной диагностики.



В зависимости от уровня волемии меняется целевая установка при выборе тактики лечения. В случае «гипонатриемия-гиповолемия» основная задача пред-

полагает восстановление нормальной осмолярности и восполнение утраченного объёма жидкости. То есть аккуратно доставлять пациенту гиперосмолярные растворы, контролируя динамику изменения концентрации электролитов крови. Причем в зависимости от клинической ситуации способ доставки может быть и пероральный, и зондовый, и внутривенный. При лечении пациента с гипонатриемией и нормоволемией задача увеличивать концентрацию натрия в крови приближаясь к нормальным значениям и при этом не дестабилизировать волемический статус пациента. При синдроме «гипонатриемия-гиперволемия» основная задача удалить избыток воды. Ошибкой при этом синдроме будет попытка просто добавлять в организм пациента соль стремясь нормализовать концентрацию натрия во внеклеточной жидкости. При коррекции этого синдрома мы стремимся к тому, чтобы выведение избытка воды не приводило к потерям натрия.

Продолжительность гипонатриемии.

Почему это так важно? Потому что мы не забываем о возможности осмотического повреждения клеток.

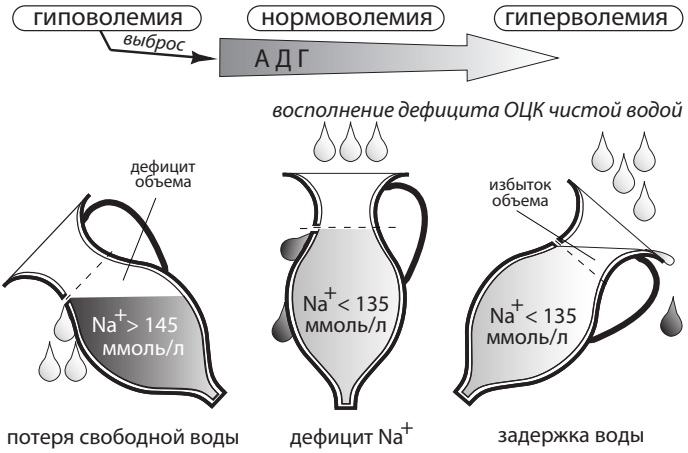
Мы подробно разбирали в главе о регуляции объёма клетки [II.7] механизмы поддержания объёма клетки в условиях гипосмолярности. Напомним, что при развитии гипонатриемии, в период быстрой адаптации клетка спасется от «набухания» удаляя из цитоплазмы ионы электролитов. Считается, что этот период составляет примерно 24 часа (хотя возможны индивидуальные различия). Если в этот период происходит быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости, клетка быстро возвращает (закачивает) в цитоплазму ионы электролитов и, таким образом избегает дегидратации или «сморщивания». Если гипоосмолярный синдром присутствует долго (более 24 часов), клетка удаляет из цитоплазмы значительное количество органических осмолитов и, кроме того, замедляет или останавливает синтез этих веществ. Это позволяет клетке функционировать в условиях гипоосмолярности интерстициальной жидкости. Важнейшие свойства органических осмолитов – это то, что наличие или отсутствие этих веществ в цитоплазме не меняет pH и электрический потенциал цитоплазмы. Поскольку органические осмолиты – это крупные молекулы при быстрой нормализации осмолярности внешней среды клетка не успевает их синтезировать в достаточном количестве и закачать в себя извне. Единственным способом поддержать объём остается быстро «закачать в себя» электролиты. Если этого ресурса не хватает, клетка сморщивается и погибает.

Темп коррекции гипонатриемии определяется длительностью существования проблемы. (Для острой ситуации не быстрее чем 1ммоль/час, для хронической не быстрее чем 8ммоль/сутки)

Ошибки лечебной тактики, которые могут приводить к формированию гипонатриемии.

«Проскакивание» из гипернатриемии в гипонатриемию. При выборе тактики коррекции гипернатриемии следует помнить, что количество натрия в организме и концентрация натрия в плазме – это разные понятия. Хорошо известный вариант «проскакивания» это гипонатриемия марафонцев. У здоровых спортсменов в результате длительной и очень интенсивной физической нагрузки развивается гиповолемия с умеренной гипернатриемией. Естественный регуляторный ответ – это жажда. Если такому атлету предложить родниковую воду

(бессолевую), высок риск развития гипонатриемии. Правильное решение – это минеральная вода со сбалансированным электролитным составом.



Почему так получилось? Потому, что объём чистой воды доставленный пациенту с синдромом гипернатриемия-гиповомемия был избыточным. Врач опять не учел, что количество натрия в организме и концентрация натрия в плазме – это разные понятия.

Использование больших объёмов 5%раствора глюкозы при снижении темпа диуреза. В момент инфузии 5%раствор глюкозы изоосмолярен, затем глюкоза поглощается клетками, и если почки не успевают удалять избыточную воду, происходит разведение плазмы и за счёт этого понижение концентрации натрия.

Избыточная заместительная терапия синтетическими аналогами АДГ и одновременно с этим избыточная инфузия гипоосмолярных растворов.

Дефицит минералокортикоидных гормонов. У пациента с НД, пангипопитуитаризмом, надпочечниковой недостаточностью и выраженным дефицитом минералокортикоидных гормонов обязательно следует проводить заместительную терапию АДГ с учётом гипоальдостеронизма. Нужны препараты ГКС с минералокортикоидной активностью (гидрокортизон, солюкортеф). Для полноценной заместительной терапии могут потребоваться препараты с высокой минералокортикоидной активностью (флудкортизон, кортинеф, флоринеф).

Переходим к разбору трёх вариантов гипонатриемии отличающихся уровнем волемического статуса организма и наполненности сосудистого русла.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na <135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

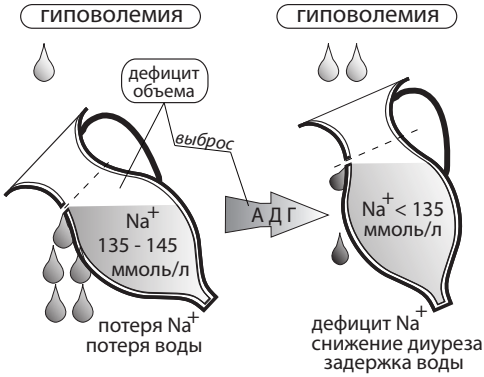
При рассуждении о механизмах формирования этих синдромов очень важно вспомнить, о роли антидиуретического гормона (АДГ). Название «антидиуретический» означает «останавливающий выделение мочи». То есть чем выше концентрация АДГ тем меньше темп диуреза и тем выше осмолярность (концентрированность и удельный вес) мочи. Происходит задержка воды в организме. Гипоталамус выделяет АДГ в ответ на два стимула. Первый по чувствительности – это ответ на повышение осмолярности плазмы (чаще всего обусловленной повышением концентрации натрия). Второй менее чувствительный, но не менее важный сигнал – это ответ на наполнение сосудистого русла. Этот сигнал поступает с баро- и волюморецепторов ёмкостных и резистивных участков сосудистой системы. Второй вариант сигнала направлен уже не на поддержание нормальной осмолярности крови, а на спасение организма от обезвоживания в критических обстоятельствах. Важно иметь в виду, что гипоталамус выделяет АДГ не только в условиях истинной гиповолемии, но и тогда, когда происходит депонирование крови в ёмкостных частях сосудистого русла, как бывает при дистрибутивном шоке или хронической сердечной недостаточности. Гипотоламус не «знает» о реальном количестве жидкости в сосудистом русле, он не получает такой информации. Он «слышит» сигналы с рецепторов. Если быть пунктуальным, гипоталамус перестает получать подтверждение от баро- и волюморецепторов о нормальном наполнении сосудистого русла. Для описания снижения наполненности сосудистого русла в условиях перераспределения и снижения тонуса ёмкостных сосудов, есть термин – «относительная гиповолемия».

Гиповолемическая гипонатриемия.

Гиповолемическая гипонатриемия формируется, когда потери натрия в организме превышают потери воды.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Эта клиническая ситуация когда активируются механизмы сохранения (задержки) воды в организме в ответ на снижение наполненности сосудистого русла, вне зависимости от концентрации натрия в плазме. Выделение АДГ происходит в ответ на уменьшение внутрисосудистого объёма или давления вне зависимости от осмолярности плазмы. Как только гипоталамус получает сигнал об опасном уменьшении внутрисосудистого объёма, информация о гипоосмолярности плазмы теряет свое значение. Для спасения организма в данной ситуации необходимо сохранять объём циркулирующей крови (ОЦК). Сигналы осморецепторов гипоталамуса (о гипоосмолярности крови) перестают тормозить выделение АДГ. Это иерархия значимости сигналов получила название «закон ОЦК», поскольку в острой ситуации для выживания ОЦК важнее осморегуляции. Таким образом, целый ряд клинических сценариев приводящих к снижению эффективного ОЦК, может приводить к развитию гиповолемической гипонатриемии.



Концентрация натрия в моче позволяет предположить, связана ли потеря жидкости с нарушением функции почек или причина другая. Когда потеря жидкости происходит через желудочно-кишечный тракт или за счёт перемещения жидкости в третье пространство (панкреатит, кишечная непроходимость, ожоги и др.), концентрация натрия в моче обычно низкая (<20 mEq/L). Если почки функционируют нормально, включается механизм задержки натрия связанный с активизацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одновременно снижается выработка натрийуретических пептидов. Исключением является кли-

ническая ситуация, когда причина потери жидкости обусловлена рвотой и у пациента формируется метаболический алкалоз включающий выделение с мочой бикарбоната с одновременным увеличением потерь натрия. Тогда концентрация натрия в моче может превышать 20 mEq/L. При этом низкое содержание в моче ионов хлора (<10 mEq/L) является суррогатным показателем «стремления» организма задержать натрий. Отсутствие маркеров задержки натрия (натрий в моче >20 mEq/L без рвоты) позволяет говорить о почечной причине потери жидкости и гиповолемии. Часто в основе этого явления лежит использование диуретиков.

Риск формирования гипонатриемии при использовании диуретиков повышается с возрастом, при снижении массы тела и чаще наблюдается у женщин. Пациенты пожилого возраста попадают в зону риска из-за сниженной способности выделять с мочой избыток воды, этот дефект усиливается на фоне приёма тиазидовых диуретиков. Гипонатриемия обычно проявляется в первые две недели лечения. Тиазидовые дуретики всегда следует рассматривать, как фактор способный привести к формированию гипонатриемии. В отличие от петлевых диуретиков (лазикс, урегит, этакриновая кислота), тиазиды препятствуют реабсорбции электролитов в дистальном извитом канальце, не позволяя почкам продуцировать максимально разведенную мочу (то есть удалять преимущественно воду). Кроме того, если активная терапия диуретиками приводит к снижению эффективного ОЦК, активируется выделение АДГ и, как следствие задержка свободной воды. Петлевые дуретики блокируют реабсорбцию электролитов в восходящем колене петли Генле. В результате снижается осмотический градиент между мозговым слоем почки и фильтратом в собирательных трубочках нефрона. Этот феномен дополнительно повышает диуретический эффект этих препаратов. Когда высокий темп диуреза приводит к снижению эффективного ОЦК, активируется выделение АДГ. Но, для того, чтобы АДГ мог в полной мере проявить свой эффект нужен высокий осмотический градиент между мозговым слоем почки и фильтратом в собирательных трубочках нефрона. АДГ «открывает» аквопориновые каналы, но для эффективной реабсорбции воды нужен осмотический градиент. Нет градиента – нет реабсорбции воды.

Когда осмолярность интерстициальной жидкости в мозговом слое почки снижается – эффект АДГ тоже пропорционально снижается.

Поэтому при использовании петлевых диуретиков можно быстро добиться удаления значительных объёмов жидкости из организма, но формирование реактивной гиповолемической гипонатриемии маловероятно.

Истощение запасов калия может способствовать формированию гипонатриемии на фоне использования диуретиков и дефицита эффективного ОЦК. Снижение концентрации калия во внеклеточной жидкости может привести к выходу калия из клетки. Невозможность для клетки восстановить потери калия приведет к дополнительному вхождению натрия внутрь клеток, что приведет к ещё большему снижению концентрации натрия во внеклеточной жидкости и, как

следствие в крови. Напомним, что объём интерстициальной жидкости в четыре раза превышает объём плазмы, а объём внутриклеточной жидкости превышает объём плазмы в восемь раз. Поэтому небольшие изменения концентрации электролитов в интерстиции и в клетке могут приводить к более резким колебаниям концентраций электролитов в плазме.

Дефицит эффективного ОЦК не позволяет гипоталамусу затормозить синтез АДГ, чтобы нормализовать осмолярность, удалив свободную воду, поскольку сигнал о снижении ОЦК имеет приоритет над сигналом о снижении осмолярности.

Эта модель усиления гипонатриемии на фоне гипокалиемии получила косвенное подтверждение в эксперименте и в клинике, когда при лечении синдрома гипонатриемия-гипокалиемия восполнение дефицита калия приводило к нормализации натрия в плазме. Практический вывод здесь очень логичный: при выявлении сочетания гипонатриемии и гипокалиемии оправдана и целесообразна их сбалансированная коррекция.

При выявлении сочетания гипонатриемии и гипокалиемии необходима их сбалансированная коррекция.

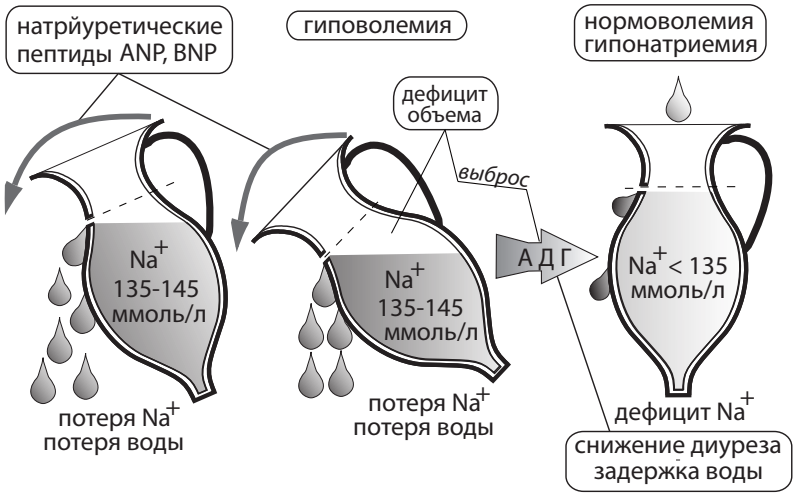
Другие причины, приводящие к потере электролитов почками при одновременном повышении концентраци АДГ в крови – это:

- минералокортикоидная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;
- осмотический диурез;
- сольтеряющий синдром.

Если у пациента с несахарным диабетом есть надпочечниковая недостаточность нужно замещать и дефицит АДГ и дефицит кортикостероидных гормонов.

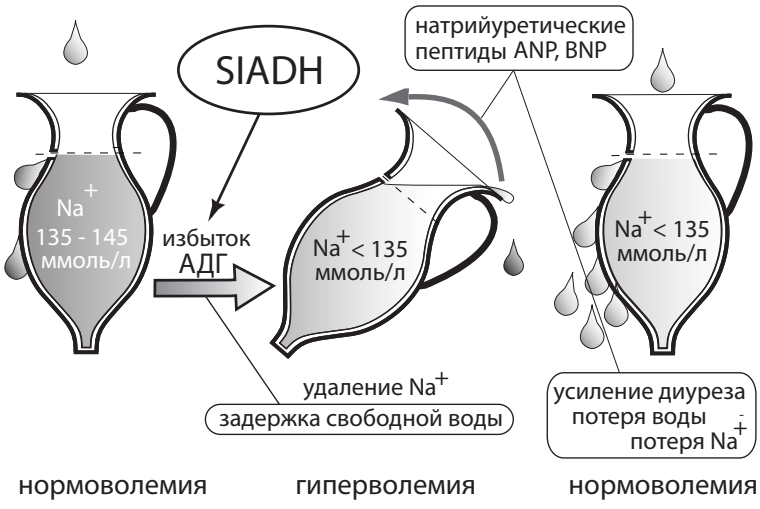
Сольтеряющий синдром.

Феномен полиурии с потерей натрия – это синдром, имеющий несколько названий и ожидающий более четких номенклатурных определений.
В научных публикациях и руководствах можно встретить два термина описывающих одно и тоже явление. Это «мозговой сольтеряющий синдром» (cerebral salt wasting CSW) и «почечный сольтеряющий синдром» (renal salt wasting RSW). Термин «почечный сольтеряющий синдром» (RSW) наиболее часто используют врачи в клинике внутренних болезней.
Термин «мозговой сольтеряющий синдром» (cerebral salt wasting CSW) чаще используется в нейрохирургии и нейрореанимации при проведении дифференциального диагноза между сольтеряющим синдромом (CSW) и синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона или syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Для того чтобы облегчить восприятие материала далее мы будем использовать универсальный термин «сольтеряющий синдром» и латинскую аббревиатуру RSW соответствующую термину «renal salt wasting» (почечный сольтеряющий синдром).



Патофизиология развития сольтеряющего синдрома (RSW) такова:

1. Уровень натрийуретических пептидов (любых) превышает норму и почки удаляют из организма избыточное количество натрия и воды;
2. Формируется гиповолемия и эффективный артериальный объём крови снижается;
3. Усиливаются сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла;
4. Это является неосмотическим стимулом для усиления секреции АДГ и усиления жажды, что приводит к задержке свободной воды и формированию гипонатриемии. При сольтеряющем синдроме формируется гиповолемическая гипонатриемия.



Патофизиология развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) такова:

1. В силу любых причин происходит неадекватное повышение уровня антидиуретического гормона в крови;
2. Усиливается реабсорбция свободной воды в почках и формируется тенденция к гиперволемии и понижению концентрации электролитов плазмы;
3. В ответ на увеличение ОЦК усиливаются сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла, говорящие о гиперволемии;
4. И это являются стимулом для усиления секреции натрийуретических пептидов, что приводит к потерям натрия и, вместе с натрием удаления избытка воды. При SIADH формируется нормоволемическая гипонатриемия.

Если резюмировать различия между RSW и SIADH то:

- При RSW процесс начинается с натрийуреза на фоне избытка натрийуретических пептидов, и организм спасается от фатального обезвоживания, выделяя в кровь АДГ. И все равно в результате – гиповолемическая гипонатриемия.
- При SIADH процесс запускается избыточной секрецией АДГ, и организм спасается от «наводнения» секретируя натрийуретическе пептиды и включая натрийурез. В результате нормоволемическая гипонатриемия.

Почему так важны эти различия в волемическом статусе пациента?
Потому, что в зависимости от синдрома принципиально меняется терапия. При SIADH (нормоволемическая гипонатриемия) – это ограничение приёма воды, а при RSW (гиповолемическая гипонатриемия) – это возмещение потерь натрия и воды.

Общие черты для SIADH и RSW
- Связь с внутричерепным заболеванием или повреждением головного мозга
- Гипонатриемия
- Сохранная функция почек, надпочечников, щитовидной железы
- Нет отёков

Различия между SIADH и RSW:
- Для SIADH при остром развитии характерно внезапное снижение темпа диуреза и повышение концентрации Na в моче; для RSW характерно наличие периода высокого темпа диуреза, когда может выделяться 3 - 5л мочи за несколько часов.
- Для SIADH типична нормоволемия или умеренная гиперволемия, без отёков и тенденции к повышению артериального давления, а для RSW характерна гиповолемия, которая может проявляться снижением артериального давления, снижением центрального венозного давления, повышением частоты сердечных сокращений и ростом общего периферического сопротивления сосудов.
- Концентрированная моча характерна для SIADH
- Нормальная плотность мочи более характерна для RSW

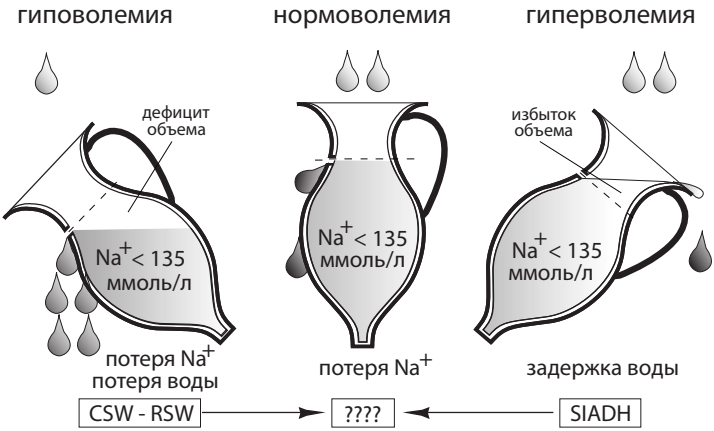
Лечение и коррекция гиповолемической гипонатриемии рассматривается как экстренная и важнейшая задача интенсивной терапии. Следует помнить, что попытка возместить дефицит ОЦК без адекватной коррекции гипонатриемии может привести к фатальным последствиям. Это связано с тем, что быстрое прогрессирование гипонатриемии может приводить к отёку легких, отёку мозга и дислокации, коматозному состоянию и судорогам.

При выявлении гиповолемической гипонатриемии необходимо одновременно компенсировать дефицит ОЦК и дефицит натрия.

Нормоволемическая (эуволемическая) гипонатриемия

Нормоволемическая гипонатриемия развивается наиболее часто у пациентов находящихся в условиях клиники. В основе этого синдрома лежит общий патофизиологический механизм – это высвобождение АДГ которое возникает без связи с осмотическими или неосмотическими стимулами. Наиболее хорошо изученным вариантом нормоволемической гипонатриемии является «Синдром избыточной секреции АДГ» или syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), который считается наиболее частой причиной формирования гипонатриемии.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135



Причин приводящих к развитию нормоволемической гипонатриемии много, но знать о них необходимо, поскольку представление об этиологии поможет при дифференциальной диагностике с сольтеряющим синдромом. В зависимости от диагноза принципиально меняется терапия гипонатриемии. Сольтеряющий синдром (RSW) – это потеря воды и натрия (гиповолемия и гипонатриемия) и терапия – это возмещение потерь соли и натрия. Синдром избыточной секреции АДГ (SIADH) – это задержка чистой воды и терапия – это строгое ограничение поступления воды в организм.

Причины избыточной секреции АДГ и задержки свободной воды в организме:

- Злокачественные новообразования (особенно легких);
- Менингиты, энцефалиты особенно у пациентов детского возраста;
- Черепно-мозговая травма (SIADH выявляется в 4,6% наблюдений)
- Внутричерепная гипертензия;
- Опухоли мозга, воздействующие на гипоталамо-гипофизарные структуры;
- Субарахноидальное кровоизлияние *;
- Рассеянный склероз;
- Синдром Гийена-Барре
- Алкогольный делирий
- Анемия;
- Стресс, артериальная гипотензия, болевой синдром;

**При субарахноидальном кровоизлиянии может развиваться и мозговой сольтеряющий синдром.*

- Надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз;
- Заболевания легких (пневмония, абсцесс, туберкулез, аспергиллез, астма;
- Искусственная вентиляция легких с высоким давлением
- Лекарственные средства (Хлорпропамид, Окситоцин, Тиазидовые диуретики; Карбамазепин, химиопрпараты, антипсихотические препараты, НПВС, Карбамазепин)

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) и синдром неадекватного антидиуреза (SIAD).

SIAD – синдром неадекватного антидиуреза. Этот синдром включает все варианты задержки воды, приводящей к гипонтариемии, включая SIADH. Также этот синдром включает состояния, повышенной чувствительности рецепторов к эндогенному АДГ, побочные эффекты от ряда препаратов и т.д.
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) обычно является следствием избыточного выделения АДГ в тех условиях, когда в норме выделение АДГ снижается. У этих пациентов не развиваются отёки по двум причинам. Во-первых, потому, что две трети воды в организме находится внутри клеток и такой вариант задержки жидкости не проявляется отёками. То есть при SIADH значительная часть воды задерживается во внутриклеточном пространстве. Вторая причина состоит в том, что увеличение ОЦК активирует баро- и волюморецепторы, которые включают нейрогуморальные механизмы, активирующие натрийурез (в частности выработку натрийуретических пептидов). Таким образом после задержки чистой воды на фоне натрийуреза формируется нормоволемия и усиливается гипонатриемия.

В условиях хронически повышенной концентрации АДГ в крови со временем может формироваться снижение чувствительности аквопориновых каналов в дистальных отделах нефрона (AQP2) к АДГ, но гипонатриемия у таких пациентов сохраняется до тех пор, пока им не предписывается ограничение приёма воды. Повышение уровня АДГ в крови может активировать мотивацию жажды.

Диагноз SIADH ставится методом исключения. Диагностическими критериями является гипоосмолярная и нормоволемическая гипонатриемия при неадекватно высокой концентрации натрия в моче.

При сохранной ауторегуляции водно-электролитного гомеостаза, при возникновении гипонатриемии организм будет задерживать натрий и, соответственно концентрация натрия в моче низкая (<20 mEq/L). Выявление триады 1) гипонатриемия, 2) нормоволемия, 3) высокая концентрация натрия в моче у пациента не получающего диуретиков, побуждает врача с высокой вероятностью предполагать SIADH при проведении дифференциального диагноза с другими возможными причинами нормоволемической гипонатриемии. Исключение гипотиреоидизма и надпочечниковой недостаточности позволяет ставить диагноз SIADH. После постановки диагноза SIADH следует искать причины и источники избыточной секреции АДГ.

Идиопатический SIADH относительно редкое явление и встречается преимущественно у пожилых пациентов. Тот факт, что и гипонатриемия, как явление в целом, и идиопатический SIADH чаще всего встречаются у пожилых, позволяет считать, что регуляция выделения АДГ меняется по мере старения.

Фактом, подтверждающим данную точку зрения, является более высокая чувствительность к осмотическим стимулам у пожилых людей.

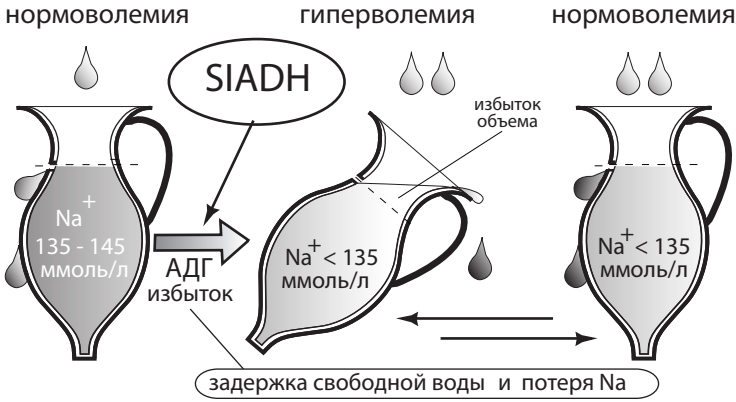
Когда SIADH выявлен у пациента любого возраста для того, чтобы иметь моральное право поставить диагноз: «идиопатический SIADH» необходимо исключить все возможные причины гипонатриемии и, прежде всего онкологические заболевания. В то время как идиопатический SIADH – это редкость, вторичный SIADH часто встречается при злокачественных онкозаболеваниях. Бронхогенная карцинома легких, особенно мелкоклеточный рак, осложняется SIADH в 11% всей популяции этих больных и у 33% пациентов с распространенным заболеванием. При раке головы и шеи, а также поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки может наблюдаться вторичный SIADH. При этих онкозаболеваниях могут формироваться эктопические очаги синтеза АДГ в ткани опухоли.

Заболевания ЦНС, такие как кровоизлияния, опухоли и инфекция также нередко осложняются SIADH. Повышение выделения АДГ может провоцироваться патологическим процессом в непосредственной близости от гипоталамуса и/или гипофиза или опосредовано за счёт нарушения сложных нейрогуморальных реакций.

Дыхательная недостаточность разной этологии может приводить к формированию SIADH, наиболее часто это острая пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез.

Кроме этих известных причин, SIADH нередкое осложнение у пациентов с синдромом вирусного иммунодефицита. Гипонатриемия выявляется у 38% госпитализированных пациентов.

Стресс, боль, и послеоперационный период также может спровоцировать развитие SIADH.



Триада SIADH (эффект АДГ)
1) гипонатриемия, 2) нормоволемия, 3) концентрированная моча

Четыре варианта SIADH.

Вне зависимости от причины вызвавшей SIADH при этом синдроме выделяют четыре варианта избыточного выделения АДГ.

Вариант «А» проявляется так: АДГ выделяется неуправляемо и нет никакой зависимости между интенсивностью выделения АДГ и осмолярностью плазмы. В результате нарушается осмотическая ауторегуляция и формируется стойкая гипонатриемия.

Вариант «В» называется «reset osmostat» или «перенастройка осмостата» проявляется так: механизмы ауторегуляции сохранены и между осмолярностью плазмы и темпом выделения АДГ сохраняется линейная зависимость. При этом варианте SIADH стабильно повышен уровень АДГ и снижен уровень осмолярности плазмы. Как и у здоровых людей, у этих пациентов осморецепторы реагируют на определенный пороговый уровень осмолярности плазмы, но порог реагирования ниже чем в норме. В результате у пациента стабильно поддерживается уровень осмолярности ниже средней нормы. Этот феномен (перенастройка осмостата) обычно наблюдается при беременности и является нормой для данного состояния. Кроме того вариант «В» или «перенастройка осмостата» может наблюдаться у пациентов с многофакторной психогенной гипонатриемией. Осмолярность мочи при SIADH варианте «В» может быть сниженной или нормальной – это зависит от порога чувствительности осморецепторов и осмолярности плазмы.

Вариант «С» проявляется так: при нормальном и при повышенном уровне осмолярности плазмы происходит адекватное выделение АДГ, но гипоталамус оказывается неспособен снизить выделение АДГ ниже определенного базального уровня секреции при водной нагрузке. Соответственно организм оказывается неспособен избавиться от лишней воды и формируется гипонатриемия.

Вариант «D» проявляется так: на уровне гипоталамуса и гипофиза есть адекватная зависимость выделения АДГ в ответ на изменение осмолярности, но чувствительность V2 аквоприновых рецепторов к АДГ выше, чем в норме. Есть определение этого варианта SIADH как «мутации, приводящие к усилению функции V2 рецепторов» что проявляется в виде нефрогенного синдрома неадекватного диуреза или nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis SIAD.

Необходимое уточнение о SIAD и SIADH. Этот синдром имеет названия связанные с авторством первого описания «синдром Пархона» и «Schwartz-Bartter syndrome», а также «синдром избыточного антидиуреза» (syndrome of immoderate antidiuresis SIAD)

Синдром Пархона назван по имени автора, выделившего в 1938 году симптомокомплекс, обусловленный избыточной секрецией вазопрессина (АДГ), при снижении онкотического и осмотического давления плазмы крови, при наличии гипонатриемии (Румынский эндокринолог Константин Ион Пархон). Позднее синдром неадекватной секреции вазопрессина был детально описан в 1957 году В. Швартцем и Ф. Бартером и в ряде публикаций носит название по имени авторов. Постараемся быть пунктуальными: название «синдром избыточного антидиуреза» (syndrome of immoderate antidiuresis SIAD) более универсально и, «академично» Собственно синдромом SIADH можно назвать только варианты «А» и «С» При варианте «А» – избыточная, нерегулируемая секреция АДГ, а при варианте «С» – отсутствие торможения выработки АДГ в ответ на водную нагрузку. Вариант «В» – это перенастройка осмостата, а вариант «D» – это повышенная чувствительность аквопориновых каналов в дистальных отделах нефрона (AQP2) к

АДГ. То есть регуляция выделения АДГ при вариантах «B» и «D» не нарушена. Вместе с тем термин SIADH наиболее употребим и в современных публикациях, и используется наравне с SIAD в отношении всех вариантов данного синдрома.

Гипонатриемия и эндокринные нарушения.

В добавление к SIADH существует ещё ряд причин приводящих к развитию нормоволемической гипонатриемии. Прежде всего, гипонатриемия нередкое явление у пациентов с надпочечниковой недостаточностью особенно часто наблюдается во время Аддисонова криза.

Дефицит минералокортикоидов наблюдаемый при некоторых видах надпочечниковой недостаточности могут приводить к значительной потере солей и воды почками. Развивается натрийурез на фоне минералокортикоидной недостаточности. Дальше формируется гиповолемия, создающая неосмотический стимул для секреции АДГ. Вслед за этим формируется гиповолемическая гипонатриемия (как при сольтеряющих синдромах). Этот механизм был подтвержден в эксперименте на животных, у которых на фоне минералокортикоидной недостаточности удавалось нормализовать исходно низкий уровень натрия в плазме только за счёт дополнительно вводимого с пищей хлорида натрия.

В эксперименте у животных с пангипопитуитаризмом приводящем к дефициту тропных гормонов и, в том числе, к дефициту АКТГ может формироваться гипонатриемия даже при незначительной минералокортикоидной недостаточности. Установлено, что глюкокортикоидная недостаточность, в контексте надпочечниковой недостаточности, вносит самостоятельный вклад в развитие гипонатриемии.

Во-первых глюкокортикоиды имеют прямой подавляющий эффект на выделение АДГ. Для того чтобы происходила полная остановка выработки АДГ при снижении осмолярности крови необходим нормальный уровень глюкокортикоидных гормонов в крови. Дефицит глюкокортикоидов приводит к тому, что, несмотря на снижение осмолярности и концентрации натрия в крови продолжается выделение АДГ приводящее к углублению гипонатриемии.

Во-вторых, выделение АДГ в кровь может быть ответом на неосмотический стимул получаемый с баро- и волюморецепторов при снижении сердечного выброса и артериального давления на фоне глюкокортикоидной недостаточности.

В третьих помимо этих двух механизмов связанных с продукцией АДГ есть данные, что при дефиците глюкокортикоидных гормонов формируется больше аквопориновых каналов AQP2 в дистальных отделах нефрона. То есть для эффективного закрытия аквопориновых каналов AQP2 в дистальных отделах нефрона необходимо не только соответствующее выделение АДГ, но и отсутствие дефицита глюкокортикоидных гормонов в крови. Обобщая три перечисленные позиции понятно, что дефицит глюкокортикоидных гормонов может приводить к гипонатриемии с повышенным содержанием натрия в моче, что делает данный синдром трудноотличимым от SIADH, но достижение полной нормализации показателей при заместительной терапии только лишь глюкокортикоидными гормонами позволяет с уверенностью говорить о причине электролитных нарушений.

Нормоволемическая гипонатриемия может также проявляться при гипотиреозе, особенно в случаях тяжелого первичного гипотиреоза с микседемой. Механизм приводящий к формированию гипонатриемии – это выделение АДГ в ответ на неосмотический стимул получаемый с баро- и волюморецепторов

при снижении сердечного выброса и артериального давления и одновременно увеличение количества формируемых аквопориновых каналов (AQP2) в собирательной трубочке. Этот, второй, механизм наблюдается у пациентов на фоне гипотиреоза, когда при водной нагрузке не происходит полного прекращения выделения АДГ в кровь.

Предполагается, что у пациентов с гипотиреозом нарушение перфузии и микроциркуляции в почках вносит свой вклад в формирование гипонатриемии. На экспериментальных моделях у животных со сниженной продукцией АДГ удаление щитовидной железы приводило к формированию гипонатриемии на фоне гипотиреоза, а проведение заместительной терапии тиреоидными гормонами приводило к нормализации концентрации натрия в плазме и воостановления нормального темпа экскреции свободной воды почками. Такие же результаты получены у пациентов с гипонатриемией на фоне гипотиреоза. При подборе адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами гипонатриемия и задержка воды регрессируют, и восстанавливается нормальный водно- электролитный баланс.

Гипонатриемия у спортсменов.

Гипонатриемия развивающаяся после длительных и интенсивных физических тренировок сегодня привлекает особое внимание врачей. Этот тип гипонатриемии является внезапным осложнением экстремальных по длительности и тяжести физических нагрузок, таких как марафон и может приводить к летальным исходам. Патогенез многофакторный. Первый фактор это употребление большого количества чистой (бессолевой) воды на фоне жажды после длительной и интенсивной физической нагрузки и развитие гипонатриемии. Поступление воды в организм происходит уже на фоне значительных потерь жидкости в виде пота. Относительная гиповолемия включает сильную жажду, одновременно происходит выделение в кровь АДГ под действием трёх стимулов 1) снижение ОЦК, 2) повышение натрия в плазме, 3) физическая нагрузка. На фоне обильного питья чистой воды при повышенном уровне АДГ возникает гипонатриемия и гиперволемия, нередко сочетающаяся с гипогликемией. При неблагоприятном течении происходит отёк легких, отёк мозга, судороги, утрата сознания и возможен летальных исход. К факторам, повышающим риск данного осложнения, относят: длительность непрерывной нагрузки более 4 часов, потребление за время пробега более 3 литров бессолевой воды, сниженный индекс массы и женский пол.

Гипонатриемия у наркоманов (экстази).

По своему патогенезу этот вариант гипонатриемии похож на гипонатриемию у спортсменов. Причина – употребление психотропного препарата «экстази». Обычно этот препарат используют посетители ночных клубов и дискотек. Препарат создает ощущение, что принявший стал неутомимым танцором, то есть нередко, человек, не имеющий хорошей спортивной подготовки, подвергает себя значительным физическим нагрузкам. Побочным действием препарата «экстази» является чувство жажды, превышающее реальные потребности в жидкости. В результате может формироваться гипонатриемия. Выраженность и быстрота развития гипонатриемии у этих пациентов может представлять угрозу для жизни. Поводом для госпитализации может быть утрата сознания и судороги.

Гипонатриемия у пациентов с психиатрическими заболеваниями.

Синдром психогенной полидипсии может наблюдаться у пациентов с психиатрическими заболеваниями. Прежде всего – это шизофрения и психозы. Питьё воды может иметь характер навязчивых действий. Выраженность синдрома психогенной жажды может быть столь значительной, что приводит к формированию гипонатриемии представлящей угрозу для жизни пациента (отёк легких, отёк мозга, кома, судороги). В литературе нередко, как синоним, используется термин «водная интоксикация». Кроме того, следует помнить, что ряд препаратов используемых в психиатрической практике обладают стимулирующим действием на ядра гипоталамуса и повышает выделение антидиуретического гормона в кровь. Этими препаратами являются:

1. Антидепресанты
   Трициклические (амитриптилин, протриптилин, дезипрамин) Селективные ингибиторы захвата серотонина
   Ингибиторы моноаминоксидазы
2. Нейролептики фенотиазинового ряда – Тиоридазин (Thioridazinum, Меллерил, Сонапакс, Тиорил), и Трифлуоперазин (Trifluoperazine, Трифтазин, Стелазин, Тразин, Апо-трифлуоперазин. Флуфеназин) и бутерофенонового ряда – Галоперидол (Haloperidol)
3. Противосудорожные препараты –
   Карбамазепин, Оксакарбазепин Вальпроаты, Левитирацетам

Медикаментозно обусловленная гипонатриемия.

Медикаментозно обусловленная гипонатриемия – это важная причина формирования эуволемической гипонатриемии. Механизм может быть обусловлен как стимуляцией выделения АДГ, так и усилением действия АДГ в почках. В реализации первого механизма (выделение АДГ) особую роль играют селективные ингибиторы захвата серотонина, так же как и карбамазепин, винкристин и наркотики. Второй механизм (в почках) реализуется при использовании хлорпропамида, циклофосфамида и нестероидных противовоспалительных средств.

Гиперволемическая гипонатриемия.

Гиперволемическая гипонатриемия – это увеличение общего количества натрия и воды в организме с задержкой воды пропорционально превышающей задержку натрия.

Уровень волемии			
Na мосм/л	**гиповолемия**	**нормоволемия**	**гиперволемия**
Na >145	гиповолемия Na >145	нормоволемия Na >145	гиперволемия Na >145
Na 135-145	гиповолемия Na = норма	**нормоволемия** **Na = норма**	гиперволемия Na = норма
Na < 135	гиповолемия Na < 135	нормоволемия Na < 135	гиперволемия Na < 135

Этот вариант водно-электролитных нарушений может наблюдаться при при застойной сердечной недостаточности и циррозе печени. Выраженность гипонатриемии используется как показатель тяжести основного заболевания и прогностический критерий. Патогенез гипонатриемии при этих заболеваниях связан с гормональным и почечным ответом на снижение эффективного артериального

объёма крови. Для регулирующих систем организма это сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла снижение давления в почечной артерии и снижение перфузии почки.

Прогрессирующая застойная сердечная недостаточность (ЗСН) часто сочетается с формированием гипонатриемии. Гипонатримия при ЗСН – это предиктор плохого исхода заболевания. Застой в малом круге кровообращения и снижение насосной функции левого желудочка приводит к снижению потока крови в артериальной части сосудистой системы. В ответ на сигналы баро- и волюморецепторов левого желудочка, каротидного синуса, дуги аорты и почечных артерий происходит активация симпатической системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В результате снижается скорость клубочковой фильтрации и увеличивается реабсорбция в проксимальном извитом канальце. В результате снижается количество канальциевого фильтра достигающего дистальных отделов нефрона. При сохранности высокого осмотического градиента интерстиция мозгового слоя почки по отношению к фильтрату в собирательной трубочке усиливается реабсорбция воды. Дополнительно к активации симпатической системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы(РААС) эти же сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла являются неосмотическим стимулом для усиления секреции АДГ и усиления жажды, что приводит к формированию гипонатриемии. Жажда повышает потребление воды, а АДГ усиливает реабсорбцию воды в почках.

Кроме того в экспериментах на животных было показано, что при прогрессирующей застойной сердечной недостаточности активируется синтез белков-аквапоринов AQP2 в дистальных отделах нефрона, что приводит к усилению реабсорбции воды из канальциевого фильтрата в кровь, особенно, при повышенной секреции АДГ. Очевидно, что задержка чистой воды – это фактор усиливающий гипонатриемию. Частое использование диуретиков кроме положительного противоотечного эффекта снижает эффективный артериальный объём крови, стимулируя механизмы, приводящие к усилению гипонатриемии.

Цирроз печени нередко приводит к развитию гиперволемической гипонатриемии. Вазодилатация в венозных отделах сосудистой системы приводит к снижению эффективного артериального объёма крови. Как и при застойной сердечной недостаточности сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла являются неосмотическим стимулом для усиления секреции АДГ и усиления жажды, что приводит к формированию гипонатриемии. Патофизиолгический каскад ответа очень похож на тот, что развивается при ЗСН. В экспериментах на животных было показано, что циррозе печени повышается секреция АДГ и активируется синтез белков-аквапоринов AQP2 в дистальных отделах нефрона, что приводит к усилению реабсорбции воды из канальциевого фильтрата в кровь. Каждый из этих факторов (АДГ, AQP2, активация РААС) вносит свой вклад в формировании гиперволемической гипонатриемии при циррозе печени. Точно так же как и при прогрессирующей застойной сердечной недостаточности ошибки в использовании диуретиков могут значительно снижать эффективный артериальный объём крови, стимулируя механизмы, приводящие к усилению гипонатриемии.

Гиперволемическая гипонатриемия описана при нефротическом синдроме, но встречается нечасто и не коррелирует с тяжестью заболевания. Пато-

физиологи утверждают, что первым пусковым моментом может быть значимый период протеинурии, приводящий к снижению эффективного артериального объёма крови с запуском каскадного ответа характерного для прогрессирующей застойной сердечной недостаточности и цирроза печени. При значительном снижении клубочковой фильтрации этот патофизиологический каскад не актуален. Пациенты с почечной недостаточностью (острой или хронической) также могут страдать от гиперволемической гипонатриемии. Гипонатриемия более характерна для хронических заболеваний почек.

Резюмируя описание патофизиологических механизмов приводящих к развитию гиперволемической гипонатриемии при этих хронических заболеваниях: ключевой фактор – это снижение эффективного артериального объёма крови.

- Сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла являются неосмотическим стимулом для усиления секреции АДГ и усиления жажды, что приводит к формированию гипонатриемии.
- Эти же сигналы с баро- и волюморецепторов сосудистого русла приводят к активации симпатической системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы что приводит к задержке жидкости.
- При прогрессирующей застойной сердечной недостаточности и при циррозе печени активируется синтез белков-аквапоринов (AQP2) в дистальных отделах нефрона, что приводит к усилению реабсорбции воды из канальциевого фильтрата в кровь, особенно, при повышенной секреции АДГ
- При заболеваниях почек эпизод протеинурии, приводит к снижению эффективного артериального объёма крови и запускает нейрогуморальный ответ характерный для прогрессирующей ЗСН и цирроза печени.
- Частое использование диуретиков кроме противоотечного эффекта может снижать эффективный артериальный объём крови, стимулируя механизмы приводящие к усилению гипонатриемии.

Псевдогипонатриемия и осмотический шифт.

Главным критерием позволяющим выделить эти состояния является исследование осмолярности крови или плазмы. При этих состояниях не бывает гипоосмолярности крови или плазмы. По существу, псевдогипонатриемия – это ошибка измерения. Причина того, что прибор определяющий концентрацию натрия выдает заниженный результат заложена в конструкции прибора и способе расчёта концентрации натрия. В наиболее современных приборах этой ошибки измерения не происхдит.

Псевдогипонатриемия является следствием уменьшения объёма фракции воды плазмы, ниже нормальных 93% (оставшееся 7% это твердая фракция плазмы, состоящая в основном из белков и жиров). При относительном увеличении твердой фракции в забираемом на исследование образце плазмы концентрация натрия ниже нормы, хотя его концентрация в водной фракции плазмы нормальная. При псевдогипонатриемии не происходит увеличения объёма клеток, потому что осмолярность плазмы нормальная или даже повышена. Три состояния уменьшают относительное содержание воды в плазме: гиперлипидемия, гиперхолестеролемия, гиперпротеинемия. Этот феномен может определяться при переливании большого количества альбумина или иммуноглобулинов. Кроме того, ряд отравлений могут приводить к формированию псев-

догипонатриемии, наиболее часто – это отравления техническими антифризами, на первом месте этиленгликоль.

Осмотический шифт этот феномен, по существу, похож на псевдогипонатриемию. Возникает при развитии гипергликемического состояния с кетоацидозом. Главная особенность в том, общее количество натрия в организме в пределах нормы и нет гипоосмолярности.

Лечение и коррекция гипонатриемии.

Три главные задачи. При лечении и коррекции гипонатриемии перед врачом встают три основных задачи: 1) остановить процесс снижения концентрации натрия в крови; 2) провести коррекцию концентрации натрия в крови (повысить), чтобы не допустить развития последствий быстрого критического снижения концентрации натрия в крови (отёк легких, отёк мозга, кома, судороги); 3) в ходе коррекции концентрации натрия в крови не допустить развития ятрогенных повреждений (осмотический демиелинизирующий синдром).

Начиная с главы II.7 мы подробно разбирали патофизиологию повреждения мозга при водно-электролитных нарушениях, поэтому при рассуждении о лечении мы будем только обозначать проблему.

Принципы лечения

- Во-первых, задача врача уловить тенденции к развитию водно-электролитных нарушений, поэтому обязателен мониторинг водного баланса. А для того, чтобы правильно лечить, тем более необходимо обеспечить строгий учёт количества вводимой и выделяемой жидкости. В зависимости от степени нестабильности состояния может потребоваться суточный, двенадцатичасовой или даже и почасовой учёт количества вводимой жидкости и темпа диуреза.
- Во-вторых, анализы концентраций основных электролитов крови. Без этого лечение почти невозможно.
- Третье, нужно определить причину развития гипонатриемии. Гипонатриемия – это только синдром, поэтому всегда следует искать причину. Если врач знает что это сольтеряющий синдром (RSW), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH), гипонатриемия связанная с приёмом лекарств или психогенные нарушения мотивации эффективность лечения увеличивается.
- Четвертое – оценить отношение концентрации Na в плазме к волемии. Это важное знание, которое определяет выбор тактики. Если у пациента гипонатриемия и гиповолемия нужно возмещать дефицит натрия и воды. Если у пациента гипонатриемия и нормоволемия нужно возмещать натрий и ограничить поступление воды, поддерживая нормоволемию.
- Пятое – это темп коррекции. Скорость коррекции хронической гипонатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки. Коррекция острой гипонатриемии не быстрее чем 1ммоль/час.
- Шестое – не забывать о возможности полигормональной недостаточности – это, прежде всего надпочечники и гипотиреоз. При поражении диэнцефальной области возможны любые сочетания. При лечении гипонатриемии нужно возмещать дефицит кортикоидных и тиреодных гормонов (если выявлен).

Гиповолемия характерна для сольтеряющего синдрома (RSW).

Для синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) типична нормоволемия.

Особая группа пациентов.

В нейрохирургической клинике это пациенты имеющие воздействие на гипофиз, стебель гипофиза и диэнцефальную область. Это пациенты с повышенным риском водно-электролитных нарушений. Поэтому в условиях раннего послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу аденом гипофиза, краниофарингеом, менингеом области бугорка турецкого седла и других опухолей или сосудистых заболеваний хиазмально-селлярной области рекомендовано:

- Контроль объёма введенной жидкости и выделенной мочи каждый час;
- Контроль удельного веса мочи каждые 4 часа или при повышении темпа диуреза свыше 250 мл/час;
- Контроль уровня Na плазмы, осмолярности плазмы каждые 6 часов;

Особенности течения гипонатриемии у различных пациентов.

- У пациентов детского возраста даже при умеренной гипонатриемии, может возникать повышение внутричерепного давления. У детей больше нейронов на единицу объёма черепа.
- Пациентам с меньшей мышечной массой, требуется задержать в организме меньший объём воды, чтобы развить гипонтариемию. Мышцы составляют 2/3 объёма внутриклеточного пространства.
- У пациентов с гидроцефалией, новообразованиями головного мозга и менингоэнцефалитом быстрее развивается внутричерепная гипертензия на
- фоне гипонатриемии.
- У пациентов с эпилепсией – гипонатриемия является фактором риска возникновения судорог.
- Женщины перед менопаузой имеют сравнительно более высокий риск развития отёка мозга на фоне гипонатриемии.
- Одной из частых причин развития гипонатриемии у взрослых мужчин является большой объём лаважной жидкости при трансуретральном удалении предстательной железы.

Часть IV

Водно-электролитные нарушения и синдромы при разной патологии

IV.1 Водно-электролитные нарушения у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями

У пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями аневризматического генеза (САК) наиболее часто наблюдаются два типа водно-электролитных нарушений. Это 1) гипернатриемия вследствие остро развившегося несахарного диабета, с формированием полиурии и гиповолемии; 2) гипонатриемия, нередко в сочетании с гиповлемией.

Гипернатриемия при субарахноидальных кровоизлияниях.

Гипернатриемия редко развивается у пациентов при субарахноидальных кровоизлияниях (в среднем 2,8% наблюдений) Основная причина развития гипернатриемии при САК – это остро развившийся несахарный диабет. Механизм развития несахарного диабета – это повреждение двух пар ядер гипоталамуса, расположенных достаточно близко друг от друга – это два супраоптических и два паравентрикулярных ядра. Клетки этих ядер вырабатывают антидиуретический гормон (АДГ). В основе центрального несахарного диабета лежит резкое снижение выработки АДГ. Механизм повреждения – ишемия структур гипоталамуса вследствие реактивного вазоспазма или кровоизлияния.

Несахарный диабет может развиваться в остром периоде САК при аневризмах передней соединительной артерии, в результате непосредственного воздействия продуктов распадающейся крови на гипоталамо-гипофизарные структуры. При срединном расположении аневризмы, возможно двухстороннее повреждение гипоталамуса. При этом выявляются микрогеморрагии, в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса. Эти ядра увеличиваются в размере и анатомически видны невооруженным взглядом. Объяснением этих селективных геморрагий может служить повышение давления в хиазмальной цистерне после САК и нарушение венозного оттока. Развитие ишемии в гипоталамусе может произойти в результате вазоконстрикции тонких перфорирующих гипоталамических артерий. Затем, кровь в субарахноидальном пространстве под давлением, расслаивая оболочки перфорирующих артерий, прорывается в ишемизированную паренхиму гипоталамуса, формируя там микрокровоизлияния. Анатомической предпосылкой для этого феномена является наличие периваскулярных пространств вокруг сосудов головного мозга. Эти пространства в норме играют роль дренажной системы, по ним оттекает интерстициальная жидкость в субарахноидальные пространства.

Несахарный диабет может развиваться через 14-30 суток после массивного САК на фоне пангипопитуитаризма. То есть дефицит АДГ вследствие ишемии гипоталамо-гипофизарных структур является составной частью синдрома повреждения диэнцефальной области, вследствие реактивного вазоспазма. Спазм развивается в ответ на высвобождение большого количества биологически- активных веществ из распадающейся крови. Синдром пангипопитуитаризма – это дефицит всех гормонов гипофиза. Для клинициста важно помнить о возможности развития несахарного диабета у данной группы пациентов, поскольку неконтролируемая гипернатриемия и гиповолемия ухудшают исходы заболевания и результаты лечения. Это факторы вторичного повреждения мозга.

Гипонатриемия при субарахноидальных кровоизлияниях.

Гипонатриемия развивается у 10-35% пациентов с САК. (Чаще чем гипернатриемия). Риск развития гипонатриемии наиболее высок у пациентов, оцениваемых при поступлении в клинику в «3-4 балла» по шкале Ханта-Хесса, с гидроцефальным расширением III желудочка. В отличие от гипернатриемии, причиной которой является снижение выработки АДГ (и в результате – потеря свободной воды), для формирования гипонатриемии требуется неадекватное повышение выработки АДГ (и в результате – задержка воды). Вполне правомочно использовать здесь понятие SIADH (синдром избыточной секреции АДГ).

Факторами приводящими к избыточной секреции АДГ могут быть местное раздражающее воздействие патологических процессов в близи от гипоталамуса, или ответ на сигналы с баро- и волюморецепторов при снижении уровня волемии. Гипонатриемия является независимым фактором неблагоприятного исхода при САК. Сочетание гипонатриемии и вазоспазма троекратно повышает риск формирования ишемии мозга. Неврологические эффекты гипонатриемии могут маскировать неврологический дефицит от вазоспазма и ишемии. Наиболее значимые клинические проявления гипонатриемии – это угнетение сознания и судорожный синдром. Очевидно, что такие же неврологические проявления могут быть следствием ишемии мозга при вазоспазме. Кровь, распадающаяся в субарахноидальном пространстве, выделяет биологически-активные вещества, приводящие к вазоспазму. И это нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от зоны поражения может проявляться не только очаговой, но и общемозговой неврологической симптоматикой. Нормализация концентрации натрия в плазме крови позволяет дифференцировать причины и одновременно устранить, как гипонатриемию, так и её проявления. Но это возможно, если врач активно выявляет и устраняет водно-электролитные нарушения у пациентов с САК.

В остром периоде субарахноидальных кровоизлияний показан контроль водно-электролитного гомеостаза.

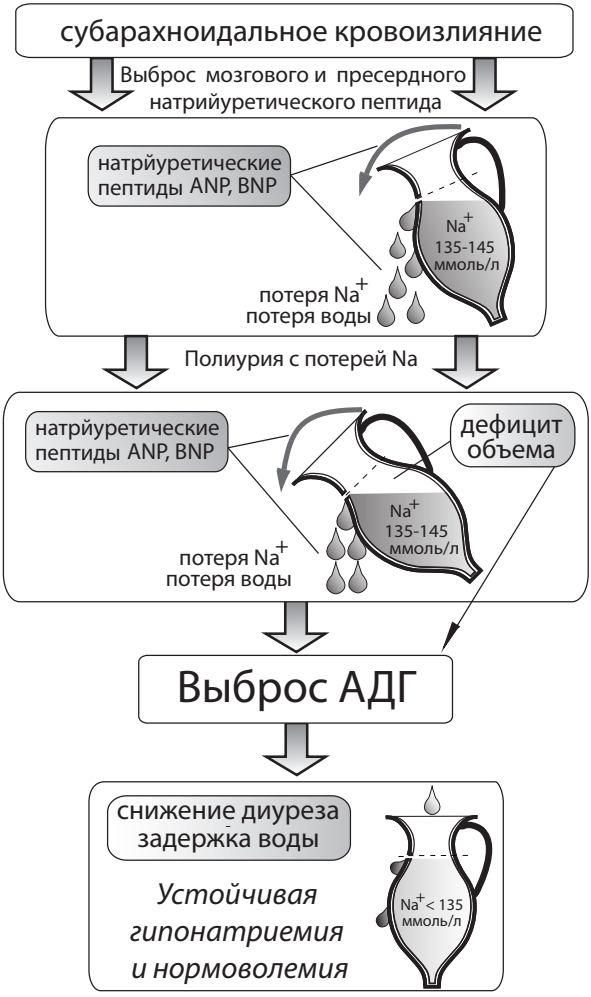
Механизм развития гипонатриемии при САК.

Установлено, что раздражение свободно-излившейся кровью диэнцефальных структур может приводить к выделению в кровь натрийуретических пептидов. Наиболее высок уровень предсердного натрийуретического пептида (ANP) при супраселлярном и интравентрикулярном распространении крови. Наиболее вероятны следующие периоды колебания уровня ANP: подъем 2-3 сутки, пик – 7-9 сутки, снижение к 14 суткам.

Современные представления о сочетанном действии различных натрийуретических пептидов: первоначально незначительно повышается мозговой натрийурпетический пептид (BNP), отсрочено повышается предсердный натрийуретический пептид (ANP). По данным ряда неконтролируемых проспективных исследований избыточный натрийурез являлся основной причиной гипонатриемии. Следующая за натрийурезом и полиурией гиповолемия повышает риск развития ишемии мозга у пациентов с вазоспазмом на фоне САК.

Для многих пациентов с САК гипонатриемия является результатом сочетания и последовательного развития CSW и SIADH. Повышение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов определяют негативный баланс жидкости, в ответ на гиповолемию происходит увеличение выброса АДГ в кровь, что потенцирует гипонатриемию. В результате развивается резистентная к терапии умеренно выраженная гипонатриемия с относительной нормоволемией. Второй причиной увеличению выброса АДГ в кровь может быть гиповолемия на фоне недостаточного контроля за волемическим статусом пациента: угнетение сознания может приводить к тому, что при обычном нормальном диурезе пациент оказывается не в состоянии реализовать мотивацию жажды.

Вот так выглядит схема патогенеза устойчивой гипонатриемии при САК [Wijidicks EFM. Et al., Stroke 1991; Neurosurgery 1997]



Терапия: основные принципы коррекции описаны в главах «Гипернатриемия» и «Гипонатриемия»

В международных рекомендациях по лечению САК аневризматического генеза [Bederson JB, et al., Guidelines for management of Aneurismal SAH 2009] указано следующее:

- Необходимо избегать использования гипотонических растворов и дегидратации пациентов после САК (Класс I, Уровень доказательности Б)
- Показан мониторинг волемического статуса у пациентов с использованием комбинации ЦВД, баланса жидкости, веса тела (Класс IIa, Уровень доказательности Б)
- Использование флудкортизона и гипертонического раствора NaCl обосновано при коррекции гипонатриемии (Класс II а, Уровень Б).

Следует помнить, что если у пациента водно-электролитные нарушения существуют долго (более 48 часов) попытка экстренно скорригировать гипернатриемию введением гипоосмолярных растворов приведет к отёку мозга (возможно с дислокацией и вклинением). Попытка срочно нормализовать длительную гипонатриемию может привести к развитию синдрома миелинолиза.

Быстрая коррекция хронической гипо- или гипернатриемии может привести к фатальным осложнениям.

IV.2 Водно-электролитные нарушения у пациентов при тяжелой черепно-мозговой травме

У пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (тЧМТ) может развиться как центральный несахарный диабет, так и синдром неадекватной секреции вазопрессина. Причиной этих водно-электролитных нарушений является непосредственное повреждение диэнцефальной области в момент травмы или в результате воздействия факторов вторичного повреждения мозга (гипоперфузия, гипоксия, внутричерепная гипертензия).

Другой причиной формирования гипернатриемии может быть использование осмотических диуретиков и/или гипертонического раствора натрия хлорида, для коррекции внутричерепной гипертензии.

Причиной развития гипонатриемии, не связанной с повреждением диэнцефальной области, может быть ошибочная стратегия инфузионной терапии, с использованием значительных объёмов 5% раствора глюкозы.

Таким образом, можно сформулировать четыре варианта нарушений обмена натрия и воды:

1. Гипернатриемия, вследствие остро развившегося центрального несахарного диабета, с формированием полиурии и гиповолемии;
2. Ятрогенная гипернатриемия, развивающаяся при интенсивном использовании осмотических диуретиков (маннит) и/ или внутривенное введение гипертонических растворов Na Cl;
3. Гипонатриемия, с гиповолемией на фоне CSW, RSW вследствие избыточного натрийуреза;
4. Гипонатриемия со снижением диуреза и задержкой свободной воды, при избыточном выделении АДГ (SIADH).
5. Гипонатриемия вследствие сочетания или последовательной манифестации выброса в кровь натрийуретических пептидов (CSW, RSW) и АДГ (SIADH), вследствие ответа мозга на травму по типу раздражения;
6. Ятрогенная гипонатриемия, как следствие введения гипоосмолярных растворов.

Вероятность развития водно-электролитных нарушений у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (тЧМТ) варьирует, но может выявляться, по мнению ряда авторов у 30% пациентов с тЧМТ. Учитывая, такую высокую вероятность ВЭН при тЧМТ, врач должен иметь полную информацию о состоянии водно-электролитного гомеостаза, и быть готовым быстро и адекватно проводить коррекцию.

В остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы необходим мониторинг водно-электролитного гомеостаза.

Надо учитывать, что смерть мозга проявляется, помимо атонической комы, синдромом несахарного диабета: обильный диурез, низкая плотность (осмолярность) мочи и быстрое формирование гипернатриемии и гиповолемии. Если у пациента, которому требуется седация для коррекции внутричерепной

гипертензии в остром периоде тЧМТ, развивается несахарный диабет, необходимо получить, по возможности, полную неврологическую оценку!

Причины ВЭН при тЧМТ

- Нарушение взаимосвязи корковых структур, ствола мозга и гипоталамо- гипофизарных структур;
- Непосредственное повреждение гипоталамо-гипофизарных структур;
- Повышение ВЧД (воздействие на гипоталамо-гипофизарные структуры);
- Последствия выброса катехоламинов и цитокинов (IL-6,8), системная воспалительная реакция;
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- Использование ряда фармакологических препаратов (противосудорожные, бензодиазепины)

Половые и возрастные отличия частоты развития ВЭН после тЧМТ

- Частота ВЭН у мужчин в 2-5 раз выше;
- Вероятность ВЭН наибольшая у пациентов 15-24 лет и старше 75 лет;
- Высок риск ВЭН у детей младше 5 лет;

Факторы риска развития несахарного диабета после ТЧМТ

- Коматозное состояние (оценка по шкале комы Глазго < 9 баллов);
- Переломы основания черепа;
- Наличие крови в хиазмальной цистерне;
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- Травма грудной клетки;
- Кровоизлияние в желудочковую систему мозга

Гипернатриемия вследствие НД развивается у 2-16% пациентов с ТЧМТ.

«Острый» НД, развивается в 1-10 сутки после тЧМТ. Является преобладающим вариантом, включает до 90% всех наблюдений НД после тЧМТ. Острый НД, как правило, вызывается отёком гипоталамо-гипофизарных структур, нарушением венозного оттока по венам стебля гипофиза. Острый НД носит транзиторный характер, обычно регрессирует в течение 48-72 часов, после появления первых симптомов.

«Отсроченный» НД включает 5-7% пациентов с НД при ТЧМТ. Развивается позднее 15-30 суток, как правило, в результате ишемии гипоталамо- гипофизарных структур. Прогноз неблагоприятный, клинические проявления НД сохраняются в течение длительного периода.

После тЧМТ гипонатриемия может выявляться в 12% наблюдений у взрослых и в 25% наблюдений у детей. Ведущей причиной гипонатриемии у пациентов с тЧМТ является синдром неадекватной секреции вазопрессина (SIADH). Частота развития SIADH может достигать 16% наблюдений после тЧМТ. Сольтеряющий синдром (CSW) выявляется примерно у 4% пациентов с тЧМТ (Vigerhoets F, 1988;Agha A, 2004).

Сроки и причины развития SIADH после тЧМТ:

- Преимущественно развивается в остром периоде т ЧМТ, как правило, до 3 суток;
- Обусловлен, анатомическим повреждением гипоталамо-гипофизарных структур, выбросом неадекватного количества вазопрессина в кровь;
- Отсроченное развитие или персистирующие формы связаны с формированием гидроцефалии, развитием менингита или применением ряда препаратов (карабамазепин, антидепрессанты, морфин).

Терапия: основные принципы коррекции гипер и гипонатриемии описаны в главах «Гипернатриемия» и «Гипонатриемия».

Пациенты после тЧМТ и установленным диагнозом «смерть мозга» в ряде стран рассматриваются как доноры органов, поэтому приводим адаптированный алгоритм коррекции гипернатриемии.

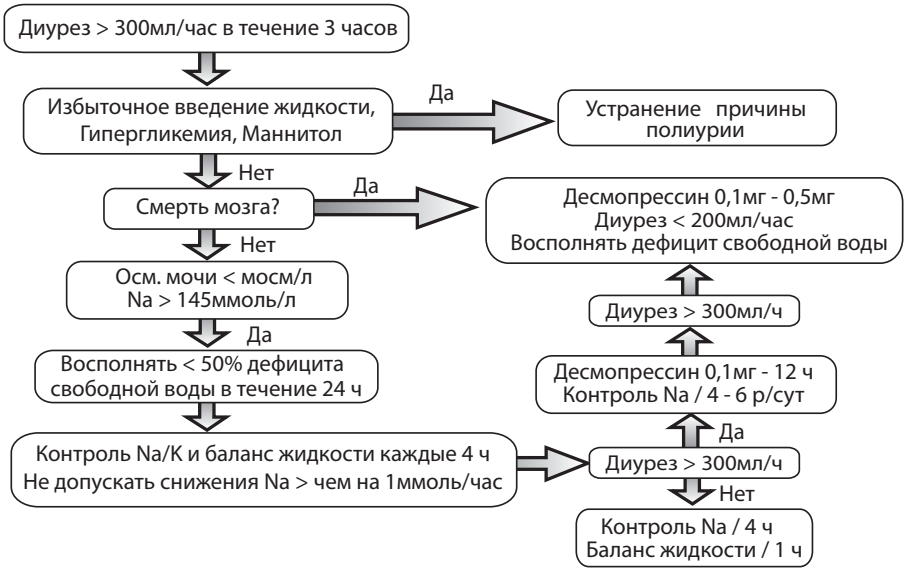
При появлении полиурии (темп диуреза >300 мл/час) необходимо дифференцировать, проявления ли это НД или последствия инфузии осмотического диуретика (маннита). Ключом к ответу на этот вопрос является оценка плотности мочи при полиурии. При использовании маннита наблюдается высокий темп диуреза, но осмолярность мочи >300 мосм/л, также выявляется высокий удельный вес. А при полиурии вызванной дефицитом АДГ (НД) – осмолярность мочи <100 мосм/л, (низкий удельный вес мочи <1,005)

Второй точкой деления алгоритма является выбор схемы коррекции гипернатриемии в зависимости от диагноза и прогноза. Если диагноз «смерть мозга» установлен, и пациент рассматривается, как донор органов, коррекция гипернатриемии проводится максимально быстро и АДГ используется сразу в дозах необходимых для полной нормализации темпа диуреза.

Если диагноза «смерть мозга» исключен, то коррекция гипернатриемии осуществляется медленно, не более 8 ммоль/сут, для предупреждения усиления отёка мозга в ответ на быструю нормализацию концентрации Na^+ в крови. Основная задача у пациента в остром периоде тЧМТ не спровоцировать отёк – дислокацию – вклинение при быстрой коррекции гипернатриемии.

Ниже приводим схему коррекции вероятного несахарного диабета при тЧМТ.

Алгоритм интенсивной терапии гипернатриемии при тЧМТ



Следует помнить, что если у пациента водно-электролитные нарушения существуют долго (более 48 часов) попытка экстренно скорригировать гипернатриемию введением гипоосмолярных растворов приведет к отёку мозга (возможно с дислокацией и вклинением). Попытка срочно нормализовать длительную гипонатриемию может привести к развитию синдрома миелинолиза.

Быстрая коррекция хронической гипо- или гипернатриемии может привести к фатальным осложнениям.

IV.3 Водно-электролитные нарушения (ВЭН) при опухолях головного мозга

Пояснение к этой главе.

Эта глава наиболее сложная нашей книге, и если быть до конца откровенными, вся книга написана ради этой главы. Весь предыдущий материал достаточно подробно представлен в современных фундаментальных руководствах по физиологии, патофизиологии и интенсивной терапии. Содержание этой главы в значительной степени оригинально и построено на материалах клинических наблюдений и исследований, выполненных в НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко.

Причины ВЭН. У нейрохирургических пациентов с опухолями головного мозга идущих на плановую операцию главная причина водно-электролитных нарушений – это повреждение центров регуляции водно-электролитного гомеостаза, локализованных в гипоталамусе и гипофизе. В супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, расположенных над хиазмой (перекрестом) зрительных нервов, синтезируется антидиуретический гормон (АДГ), а кровь он выделяется в гипофизе (зона турецкого седла – sela turcica). Нейрохирурги называют эту зону - **«хиазмально-селярная область» (ХСО)**. Гипоталамус и гипофиз могут быть повреждены в результате сдавления, инфильтрации опухолью, во время нейрохирургического вмешательства, и в раннем послеоперационном периоде при развитии отёка мозга, различных вариантов нарушений кровообращения в зоне операции. В результате повреждения ХСО, как правило, формируется недостаточность синтеза вазопрессина. Реже, при обширных, одномоментных повреждениях гипоталамуса и стебля гипофиза может происходить спонтанный выброс в кровь неадекватно большого количества вазопрессина.

Важно, что при воздействии опухоли на ХСО возможно нарушение синтеза и выделения тропных гормонов (ТТГ, АКТГ, СТГ), что отражается на функции всей эндокринной системы. Угнетение функции гипоталамо-гипофизарной системы называют: «пангипопитуитаризм», «полигормональная недостаточность» или «полигландулярная недостаточность».

Особенностью повреждений гипоталамо-гипофизарной системы в результате удаления опухолей этой области являются:

1. Различные комбинации гормональных дефицитов;
2. Разная степень выраженности дефицита отдельных гормонов ;
3. Индивидуальные темпы развития и регресса полигормональных нарушений.

Классификация.

Мы выделяем осложненный и неосложненный послеоперационный период у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (ХСО). Послеоперационные осложнения, помимо общепринятых хирургических, включают все варианты гормональных и водно-электролитных нарушений.

По данным литературы водно-электролитные нарушения после удаления опухолей хиазмально-селлярной области включают:

- Несахарный диабет
- Сольтеряющий синдром (CSW, RSW)

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

Неврологические проявления зависят от выраженности нарушений водно- электролитного гомеостаза.

Na плазмы мосм/л	Клиника
135 –145	Норма
<125 или >170	Сопор
<120 или > 180	Кома и судороги
<110 или >200	Смерть

Снижение уровня бодрствования или легкая ажитация могут быть восприняты врачом как следствие перенесенной операции или остаточное действие общей анестезии. Поэтому, очевидно, что для раннего выявления ВЭН в послеоперационном периоде у нейрохирургических больных показан мониторинг баланса жидкости и тщательный анализ электролитного состава плазмы крови.

В послеоперационном периоде у нейрохирургических больных показан учёт введенной и выделенной жидкости и анализ электролитного состава плазмы крови.

Развитие ВЭН типично для пациентов с опухолями ХСО различной гистологии.

В зарубежной литературе описано только три варианта течения несахарного диабета (НД) после удаления опухолей ХСО (Brody MJ, 1980; Verbalis JG, 1985)

- Транзиторный НД клинические проявления регрессируют в течение 12 – 48 часов после развития.
- Перманентный НД. Клинические проявления сохраняются в течение нескольких месяцев или остаются постоянными.
- «Трёхфазный несахарный диабет»

Трёхфазный несахарный диабет – это один из сценариев трансформации синдромов водно-электролитных нарушений. Этот вариант течения послеоперационного периода включает в себя три фазы:

1 фаза – повреждение диэнцефальных структур в ходе операции приводит к снижению продукции АДГ в течение 1-4 суток, у пациента развивается клиника НД.

2 фаза – из поврежденных клеток гипоталамуса происходит спонтанное значительное высвобождение АДГ и в последующие 4-5 суток наблюдается транзиторный регресс клинических проявлений НД или даже формируется SIADH.

3 фаза – снижение или отсутствие продукции АДГ развивается позднее 7 суток после операции. В этот период у пациента формируется перманентный НД.
Невозможно точно предсказать развитие того или иного синдрома ВЭН в зависимости от локализации процесса, гистологической структуры опухоли и радикальности операции. Статистический анализ говорит лишь о вероятности осложнения, но двух одинаковых пациентов не бывает.

Вероятность развития различных вариантов ВЭН после удаления опухолей ХСО

Транзиторный несахарный диабет (НД)	45-75% набл.
Перманентный несахарный диабет	17-52% набл.
Трёхфазный несахарный диабет (НД => SIADH => НД)	9-12% набл.
Изолированный мозговой сольтеряющий синдром	3-7% набл.

С позиции прогноза, наиболее достоверна взаимосвязь пересечения стебля гипофиза в ходе операции, с последующим развитием несахарного диабета. Полное удаление гипофиза приведет к формированию полигормональной недостаточности, а повреждение дна третьего желудочка к сочетанию полигормональной недостаточности с развитием диэнцефального синдрома.

Такие синдромы ВЭН как изолированный мозговой сольтеряющий синдром (CSW, RSW), несахарный диабет или синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH), хотя и требуют тщательного мониторинга баланса введенной и выделенной жидкости и регулярных анализов концентрации натрия и осмолярности крови, имеют вполне понятные, отработанные схемы лечения.

Трансформация синдромов ВЭН. Многолетний опыт Института нейрохирургии, лечения пациентов различных возрастных групп с опухолями, воздействующими на ХСО, позволил заключить, что при осложненном течении послеоперационного периода, отдельные синдромы ВЭН могут сочетаться, переходить один в другой, и осложняться генерализованным отечным синдромом.

Таким образом, было выделено IV варианта трансформации синдромов ВЭН:

I. Несахарный диабет и сольтеряющий синдром (НД-CSW+НД -НД);

II. Трёхфазный несахарный диабет (НД-SIADH-НД);

III. Трёхфазный несахарный диабет с отечным синдромом (НД-SIADH-ГОС-НД);

IV. Несахарный диабет с отечным синдромом (НД-ГОС-НД).

У пациентов с повреждением хиазмально-селярной области возможна трансформация синдромов ВЭН.

Феномен трансформации синдромов ВЭН усложняет диагностический процесс и коррекцию ВЭН при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с опухолями ХСО.

Выявление трансформации синдромов ВЭН.

Прежде всего, врач должен знать в каких случаях повышается вероятность трансформации синдромов ВЭН. Как говорят стратеги: «Кто предупрежден, тот вооружен». Несмотря на высокий уровень развития современной нейрохирургии, широкое использование микрохирургической техники, наличие распространенной опухоли с эндосупраселлярным, интравентрикулярным распространением, разрушающим стебель, дно III желудочка мозга должно предупреждать врача- интенсивиста о высокой вероятности развития сложных

синдромов ВЭН.

Развитие сложных синдромов ВЭН наблюдается при радикальном удалении больших опухолей ХСО.

Нужно представлять возможные сценарии трансформации синдромов ВЭН. Основным условием является обширное повреждение диэнцефальной области и сопутствующая полигормональная недостаточность. Очевидно, что дефицит АДГ приведет лишь к развитию несахарного диабета. Условием формирования трансформации синдромов ВЭН является наличие надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза.

Еще раз приведем возможные варианты трансформации ВЭН.
I. Несахарный диабет → сольтеряющий синдром+Несахарный диабет→ Несахарный диабет (НД→CSW+НД→НД)
II. Трёхфазный несахарный диабет (НД→SIADH→НД)
III. Трёхфазный несахарный диабет с отечным синдромом (НД→SIADH→ГОС→НД)
IV. Несахарный диабет с отечным синдромом (НД→ГОС→НД)

Разберем последовательно ключевые моменты патофизиологии вариантов трансформации ВЭН.

Несахарный диабет и сольтеряющий синдром (НД→CSW+НД→НД) Поскольку АДГ быстро утилизируется организмом, процесс начинается сразу, как только концентрация АДГ в крови снижается. Механическая причина – повреждение гипофиза или его стебля. Полиурия с выделением мочи низкой плотности может начаться еще на операционном столе или в первые часы послеоперационного периода. Но фоне заместительной терапии препаратами вазопрессина, удается корректировать полиурию, добиваться нормализации темпа диуреза. С 3-5 суток увеличивается частота эпизодов полиурии, которая на фоне применения препаратов вазопрессина приводит к формированию умеренной гипонатриемии или колебаниям уровня Na (гипо-гипернатриемия). При тщательном анализе содержания Na в моче в этот период можно уловить эпизоды натрийуреза. И здесь возникает довольно непростая диагностическая задача. Натрийурез может быть как следствием выброса натрийуретических пептидов, так и проявлением надпочечниковой недостаточности на фоне снижения выработки АКТГ. При любом варианте, первоочередная терапия, это адекватное замещение потерь воды и натрия далее при наличии признаков надпочечниковой недостаточности проводится подбор заместительной терапии с коррекцией дозы препаратов ГКС.

Трёхфазный несахарный диабет (НД→SIADH→НД).
Нарушения водно-электролитного гомеостаза начинаются с манифестации несахарного диабета. Обильное выделение мочи низкой плотности может начаться еще на операционном столе или в первые часы послеоперационного периода, как только концентрация АДГ в крови снижается. Как правило, при этом варианте трансформации ВЭН у пациента разрушен стебель гипофиза, в результате удаления опухоли. С 5 суток резко снижается темп диуреза, на фоне попадания в кровь избыточного количества АДГ из частично поврежденного гипоталамуса. И тогда проявляется картина избытка АДГ (SIADH) – олигоурия, высокая плот-

ность мочи и задержка свободной воды в организме. При значимом снижении уровня Na плазмы (< 125 ммоль/л) нарастает общемозговая симптоматика. Вплоть до коматозного состояния, вероятно развитие генерализованных судорожных припадков. В течении 2-3 последующих суток происходит обратная трансформация (SIADH) в несахарный диабет. Следует помнить, что аналогичная картина может развиться при избыточном использовании с целью заместительной терапии синтетических аналогов АДГ.

Трёхфазный несахарный диабет с генерализованным отечным синдромом (НД→SIADH→ГОС→НД).

Этот вариант нарушения водно-электролитного гомеостаза, как и все остальные, начинается с манифестации несахарного диабета, с третьих суток проявляется избыток АДГ (SIADH). Позднее, с 8-10 суток после операции на фоне развернутой полигормональной недостаточности (наиболее значимо сочетание гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности) развивается генерализованный отечный синдром. По мере стабилизации состояния пациента и подбора адекватной заместительной терапии отечный синдром регрессирует и сохраняют проявления несахарного диабета.

Несахарный диабет с отечным синдромом (НД→ГОС→НД).

Этот вариант нарушения водно-электролитного гомеостаза похож на вышеописанный, отличается лишь тем, что нет проявлений эпизода избытка АДГ (SIADH). Очень важные замечания:

- Каждый пациент уникален и сроки трансформаций синдромов отличаются
- Трансформации ВЭН труднопредсказуемы
- Обязателен мониторинг электролитов плазмы, введенной и выделенной жидкости, для ранней диагностики варианта трансформации синдромов ВЭН
- Обязателен контроль плотности и осмолярности мочи, для дифференциальной диагностики механизмов полиурии.

Особенности клинических проявлений отдельных синдромов ВЭН при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с опухолями ХСО.

Специфика отдельных синдромов ВЭН у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода после удаления опухолей ХСО описана в работах сотрудников Института нейрохирургии (Савин И.А. и соавторы).

Еще раз приводим возможные варианты трансформации ВЭН с нумерацией синдромов используемой в тексте и схемах (IV варианта).

I. Несахарный диабет и сольтеряющий синдром **(НД→CSW→НД)**

II. Трёхфазный несахарный диабет **(НД→SIADH→НД)**

III.Трёхфазный несахарный диабет с отечным синдромом **(НД→SIADH→ГОС→НД)**

IV. Несахарный диабет с отечным синдромом **(НД→ГОС→НД)**

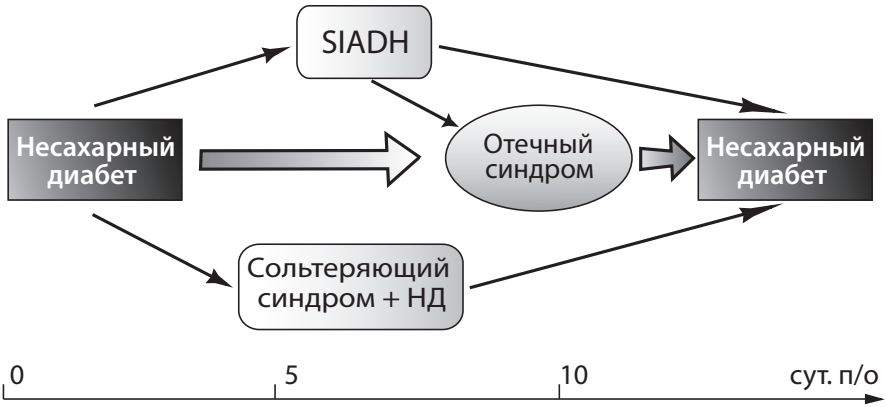
I вариант характерен для пациентов с разрушением стебля гипофиза;
II вариант выявляется у больных с сохранным стеблем гипофиза;
III - IV варианты (с развитием генерализованного отечного синдрома) характерны для больных с обширным разрушением дна III желудочка и наиболее выраженной полигормональной недостаточностью и особенно гипотиреозом.
Также III – IV варианты динамики ВЭН преимущественно преобладают в пубертатном возрасте.

По данным Савина И.А. (2007) при осложненном течении послеоперационного периода, развитии пангипопитуитаризма, у пациентов с опухолями ХСО ВЭН характеризуются:

- Трансформацией и сочетанием различных синдромов ВЭН
- Развитием отечного синдрома.
- Доминированием в 1-3 сутки после операции несахарного диабета (НД). С крайне вариабельностью частоты и выраженности эпизодов полиурии, даже у одного и того же пациента;
- В 3-7 сутки вероятна трансформация НД в SIADH, либо сочетание НД с мозговым сольтеряющим синдромом;
- Развитие генерализованного отечного синдрома (ГОС) наиболее вероятно с 7 по 14 сутки после операции
- к 14-30 суткам после операции вновь доминирующим вариантом ВЭН становится НД.

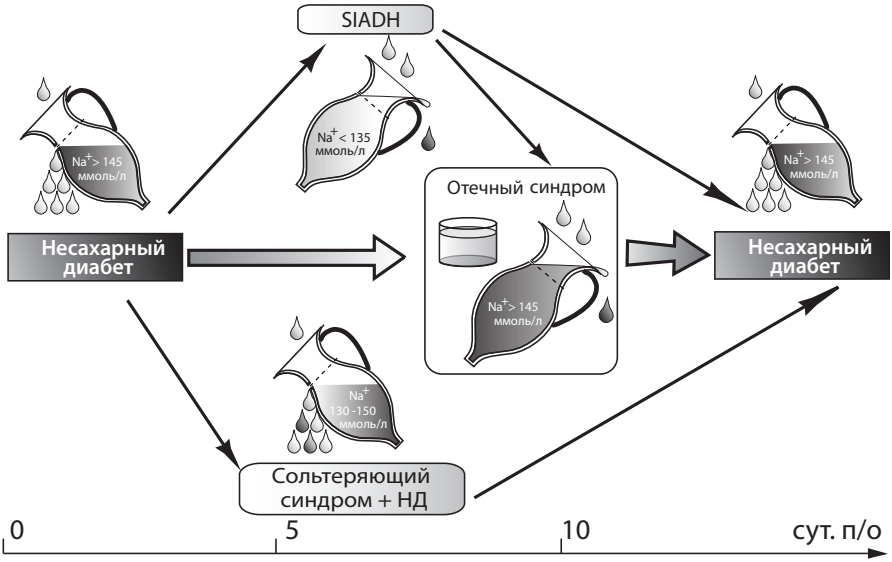
Схематично можно представить трансформацию синдромов ВЭН и сроки после операции следующим образом:

Осложненное течение послеоперационного периода после удаления опухолей ХСО появляется развитием диэнцефального синдрома и полигормональной недостаточности.

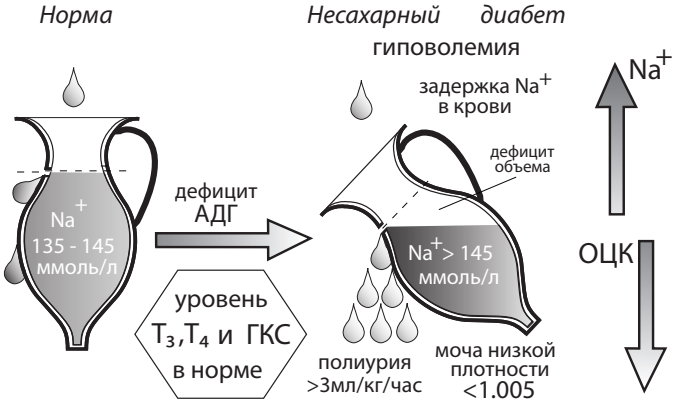


Во всех наблюдениях с осложненным течением послеоперационного периода отмечается нарастание неврологической симптоматики единой структуры: общемозговая (сомноленция-сопор), диэнцефальная, полушарно-подкорковая и стволовая симптоматика. В течение 14-45 суток после операции выраженность симптоматики значительно колеблется, что совпадает с нарастанием гормонально-гомеостатических нарушений, в том числе с развитием гипо/гипернатриемии. Специфика несахарного диабета у пациентов

Специфика несахарного диабета у пациентов после удаления опухолей ХСО при осложненном течении послеоперационного периода.

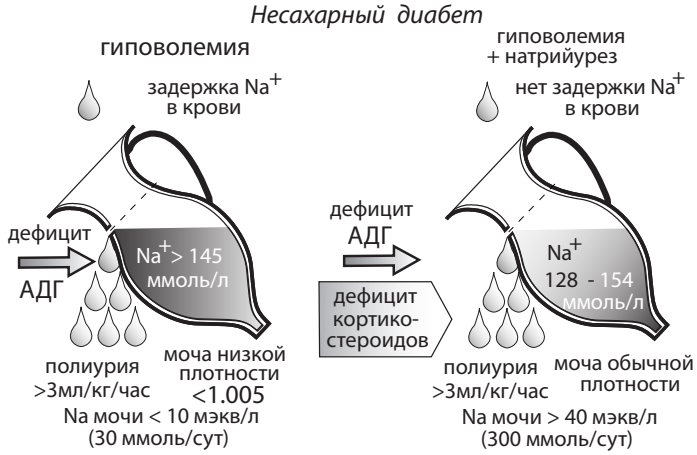


В 1-3 сутки после операции клинические проявления несахарного диабета наиболее выражены. Типична высокая частота (>3) эпизодов выраженной полиурии (6±2,1 мл/кг/час) в сутки. Отмечается устойчивая тенденция к гипернатриемии. Показатели суточного баланса жидкости превышают расчётные физиологические нормы в 1,7-2,2 раза. В этот период крайне затруднительно подбирать плановую заместительную терапию синтетическими аналогами вазопрессина. После 21 суток уменьшается частота, выраженность и главное появлялся определенный суточный ритм эпизодов полиурии. Становится возможным предупреждать эпизоды полиурии плановой заместительной терапией синтетическими аналогами вазопрессина.



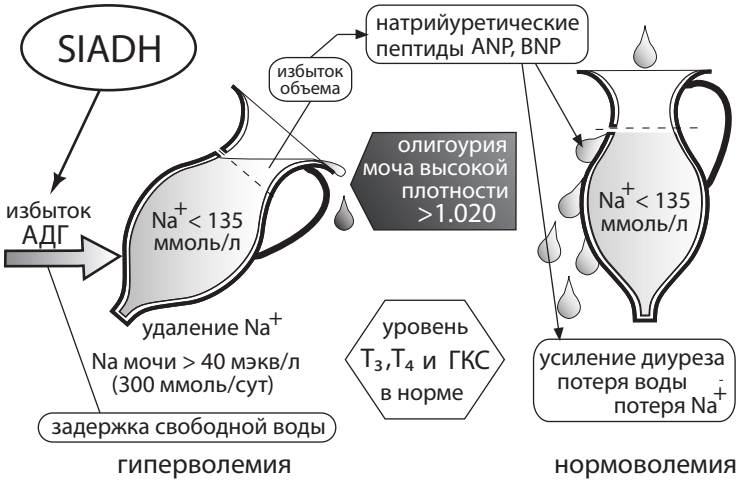
Специфика несахарного диабета в сочетании с натрийурезом у пациентов после удаления опухолей ХСО при осложненном течении послеоперационного периода.

Эта комбинация синдромов ВЭН проявляется, как правило, с 5-7 суток после операции. Частота и выраженность эпизодов полиурии вариабельны. Удельный вес мочи (1,007-1,015); Na мочи (20-120 ммоль/л), осмолярность мочи (300-900 мосм/л) колеблются в широких пределах. Na плазмы также подвержен резким колебаниям от 130 до 156 ммоль/л, суточный баланс жидкости превосходит расчётные физиологические нормы в 1,5-5 раз.



Специфика синдрома неадекватной секреции вазопрессина (SIADH) у пациентов после удаления опухолей ХСО при осложненном течении послеоперационного периода.

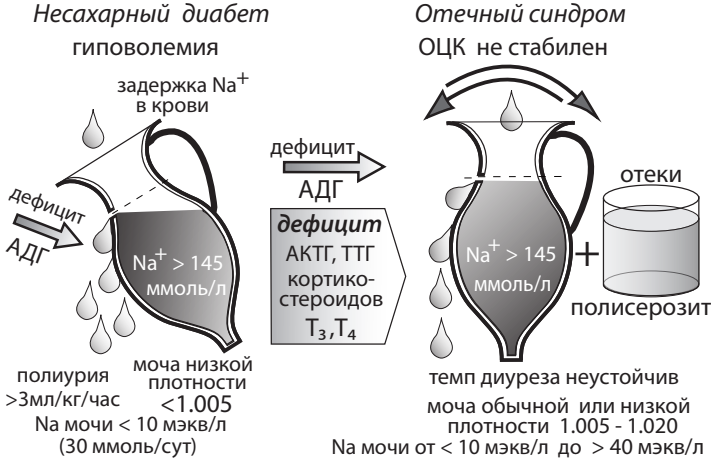
SIADH характеризуется резким спонтанным развитием олигоурии на 4-6 сутки после операции. При исследовании мочи выявляется: резкое повышение концентрации натрия (> 40 мэкв/л.), осмолярности (> 600 мосм/л), удельного веса (> 1,015). Через 6-12 часов после развития олигоурии, как правило, резко снижается концентрация натрия в плазме до 130-115 ммоль/л. Концентрация калия в плазме снижается до 2,5-3,5 ммоль/л. Длительность синдрома составляет от 3 до 5 суток. Затем, спонтанно возрастает темп диуреза, гипонатриемия регрессирует, в большинстве наблюдений вновь проявляется несахарный диабет (НД). Спецификой клинических проявлений SIADH в наблюдениях пациентов с осложненным течением послеоперационного периода на фоне полигормональной недостаточности является развитие интерстициального отёка легких и диффузного отёка мозгового вещества при выраженной гипонатриемии (Na< 125 ммоль/л.).



Генерализованный отечный синдром (ГОС) развивается на 7-15 сутки у пациентов с наиболее выраженными появлениями диэнцефального синдрома и полигормональной недостаточности в послеоперационном периоде. Диагноз ГОС требует исключения таких осложнений как: гипергидратация, септическое состояние, почечная недостаточность, гипопротеинемия, гипоальбуминемия.

Развитие ГОС характеризуется определенной этапностью клинической симптоматики: сначала отмечается дискоординация изменений электролитного состава плазмы с темпом диуреза, затем происходит резкое «необъяснимое» снижение ЦВД длительностью несколько часов, вплоть до отрицательных значений. После этого, формируется развернутая клиническая картина отечного синдрома. Такая динамика симптоматики может объясняться перемещением значительных объёмов жидкости из внутрисосудистого в интерстициальное пространство (дистрибьютивные нарушения).

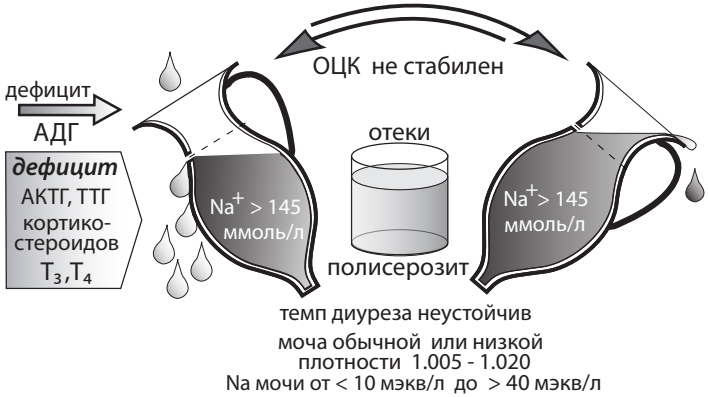
Клинические проявления отечного синдрома характеризуются следующей последовательностью: интерстициальный отёк легких → периферические отёки мягких тканей → полисерозит → альвеолярный отёк легких. Полисерозит и альвеолярный отёк легких выявляется в 30-50% наблюдений с ГОС, в сочетании с выраженным гипотиреозом (гипотермия, брадикардия, парез кишечника). Полисерозит сочетается с развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недо-статочности. Отёка мозгового вещества, как правило не развивается, что можно объяснить выявляющейся в этих наблюдениях умеренной гипернатриемий (Na плазмы – 152±7 ммоль/л.).



На фоне ГОС показатели водно-электролитного обмена характеризуются крайней неустойчивостью и отсутствием взаимосвязи колебаний Na плазмы с темпом и объёмом выделяемой мочи. В течение суток эпизоды умеренно выраженной полиурии (4-5 мл/кг/час) могут спонтанно сменяться снижением темпа диуреза (1,0-2 мл/кг/час). Концентрация натрия в моче (320±240 ммоль), осмолярность мочи (520±400 мосм), удельный вес (1,005-1,015) мочи значительно колеблются в течение суток.

Натрий плазмы колеблется в пределах 140-160 ммоль/л. Вес больных на фоне отечного синдрома увеличивается на 3-7 кг.

Отечный синдром



Необходимо еще раз подчеркнуть, что наиболее выраженные проявления надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза отмечаются при II-IV вариантах динамики ВЭН. Развитие SIADH и ГОС совпадает с усугублением проявлений полигормональной недостаточности.

Основные принципы терапии водно-электролитных нарушений (ВЭН) при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с опухолями ХСО.

Основные принципы оптимальной терапии
водно-электролитных нарушений (ВЭН)

СУТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ	1-3	4-14	15-30
I вариант динамики ВЭН	***НД***	***НД+натрийурез***	***НД***
Отношение суточный баланс/базовые потребности	1,2-2	1,5-2,5	1,0-1,2
Используемые р-ры	5% глюкоза/0,9% NaCl	0,9% NaCl	Энтеральное введение
Заместительная терапия	Аналоги вазопрессина 1-6 доз/сут	Аналоги вазопрессина 1-2 доз/сут Кортинефф 0,1-0,2 мг/сут	Аналоги вазопрессина 1-2 доз/сут
II вариант динамики ВЭН	***НД***	***SIADH***	***НД***
Отношение суточный баланс/базовые потребности	1,2-2	0,5-0,6	1,0-1,2
Используемые р-ры/ диуретики	5% глюкоза/0,9% NaCl	0,9% NaCl/3% NaCl лазикс (0,5 – 1 мг/кг)	Энтеральное введение
Заместительная терапия	Аналоги вазопрессина 1-6 доз/сут	------	Аналоги вазопрессина 1-2 доз/сут
III-IV вариант динамики ВЭН	***НД***	***Генерализованный отечный синдром***	***НД***
Отношение суточный баланс/базовые потребности	1,2-2	0,6-0,8	1,0-1,2
Используемые р-ры/ диуретики	5% глюкоза/0,9% NaCl	Коллоидные р-ры; 20% р-ра альбумина*; 5% глюкоза; лазикс (0,25 мг/кг) верошпирон (25-50 мг)	Энтеральное введение
Гормональная терапия	Аналоги вазопрессина 1-6 доз/сут	ГКСГ (до 300 мг по гидрокортизону); Л-тироксин (3-5 мкг/кг/сут)	Аналоги вазопрессина 1-2 доз/сут

*Примечания к таблице: * - р-р альбумина используется после коррекции проявлений полигормональной недостаточности.*

В 1-3 сутки оптимальным является планирование суточного объёма вводимой жидкости (инфузионной терапии) превосходящим базовые физиологические потребности в 1,5 раза. Синтетические аналоги вазопрессина назначается ситуационно через 3-10 минут после развития эпизода полиурии (> 3 мл/кг/час), это позволит предупредить выраженное снижение Na при трансформации несахарного диабета в SIADH (вероятного в этой возрастной группе). При развитии SIADH оптимальным является ограничение суточного объёма жидкости до 40-60% от базовых физиологических потребностей, использование 3% раствора NaCL в сочетании с салуретиками, при выраженной гипонатриемии (Na< 125 ммоль/л).

При развитии генерализованного отечного синдрома первоначально оптимизируются дозы ГКС и препаратов тиреоидных гормонов. При клинических проявлениях сердечной недостаточности используются симпатомиметические препараты в инотропной дозе. Структура и объём инфузионной терапии определяется отечным синдромом, а не нарушениями осмолярности! Суточный объём вводимой жидкости не должен превосходить расчётные физиологические потребности, целью является поддержание «0» или отрицательного (-(200±100) мл/сут) баланса жидкости. Инфузионная терапия должна состоять из коллоидных растворов (30-50%) и 0,45% NaCl (20-40%). Темп инфузии определяется темпом диуреза. Оправдано использование мочегонных препаратов. Подбираются минимально эффективные дозы лазикса, позволяющие избегать резкого повышения темпа диуреза, гиповолемии. В анализируемых наблюдениях безопасно эффективными являлись дозы лазикса 2,5-7,5 мг/сутки. При развитии гипернатриемии (Na >155 ммоль/л.), терапия дополняется натрийуретиками (верошпироном) от 12,5-50 мг/сутки. При развитии эпизодов полиурии первоначально пропорционально увеличивался темп инфузии. При выраженном повышении темпа диуреза (≥ 5 мл/кг/час) возможно использование минимальных доз синтетических аналогов вазопрессина, снижающих темп диуреза. На фоне развития отечного синдрома коррекция гипернатриемии, введением гипоосмолярных растворов и синтетических аналогов вазопрессина крайне опасна, оптимальным является сохранение умеренной гипернатриемии до регресса отечного синдрома. Для уточнения динамики выраженности отёков обосновано взвешивание пациентов 1-2 раза в сутки.

В основе ранней диагностики варианта трансформации ВЭН лежит мониторинг водно-электролитного баланса и учёт топографо-анатомических особенностей новообразования. Как было сказано выше III-IV варианты трансформации ВЭН с развитием генерализованного отечного синдрома характерны для больных с обширным разрушением дна III желудочка. Также у этих больных отмечается наиболее выраженная полигормональная недостаточность. Скрупулезная оценка водно-электролитного обмена, особенно в 1-7 сутки после операции, прогнозирование варианта трансформации ВЭН (I – IV), является базисом для своевременной коррекции дозы препаратов ГКС и тиреоидных гормонов.

Знание – сила!

Прогнозирование развития ВЭН при тЧМТ, САК, опухолях головного мозга, очевидно сокращает сроки коррекции этих нарушений, тем самым минимизируется повреждающее действие гипо/гипернатриемии первично поврежденного мозга.

Кто предупрежден, – тот вооружен!

Часть V

Нарушения обмена калия, кальция, магния и фосфора

V.1 Нарушения обмена калия

Примерно 98% общего количества калия находится в клетке. Это состояние поддерживается непрерывной работой Na^+-K^+-АТФазы. Поступление калия в клетку зависит от концентрации инсулина и катехоламинов в крови. Большинство клинических проявлений нарушения обмена калия является следствием изменения электрического мембранного потенциала. В результате меняются свойства возбудимых тканей (ЦНС, сердечный ритм). Нормальная концентрация калия во внеклеточной жидкости от 3,5 до 4,5 ммоль/л, а внутриклеточная концентрация калия поддерживается в границах от 120 до 150 ммоль/л. Именно поэтому, даже небольшие изменения концентрации внеклеточного калия быстро меняют градиент концентраций и мембранный потенциал. (Например:

если концентрация внеклеточного калия меняется всего на 2,5 ммоль/л с 2,5 до 5,0 ммоль/л, то при неизменном внутриклеточном калии [140 ммоль/л], градиент концентраций на мембране меняется в два раза [2,5/140] и [5/140];

если концентрация внутриклеточного калия изменится на 2,5 ммоль/л – это на градиенте концентраций почти не отразится).

При формировании гипокалиемии клинические проявления наблюдаются, лишь, когда концентрация калия в крови значительно снижается. Напомним, что отношение объёма плазмы к межклеточной жидкости 1:5.

V.1.1 Гиперкалиемия

Перед тем как поставить диагноз «гиперкалиемия» следует исключить псевдогиперкалиемию. Псевдогиперкалиемия – это ошибка анализа биохимического состава плазмы вследствие повреждения клеток крови из-за некорректного забора крови. Причиной ложно-высокого результата анализа может быть гемолиз в пробе крови, локальная травма при венепункции, тромбоцитоз (>400,000/mm^3) или лейкоцитоз (>100,000/mm^3). Другой причиной псевдогиперкалиемии может быть интенсивное сгибание и разгибание пальцев в кулак. На фоне усиленной мышечной работы происходит высвобождение калия в кровь. Редкие причины – это сфероцитоз и наследственная псевдогиперкалиемия. Диагноз псевдогиперкалиемия вследствие высвобождения калия из тромбоцитов или лейкоцитов может быть установлен при сравнении концентрации калия в плазме, которая в норме, < 0,5 ммоль/л ниже, чем в сыворотке (плазму получают при центрифугировании крови, сыворотка – это жидкая часть крови после образования и ретракции сгустка). Для того чтобы сформировалась острая или хроническая гиперкалиемия, должны нарушиться механизмы регуляции уровня калия в организме. Гомеостаз калия поддерживается: 1) на уровне клеточных мембран, 2) механизмами почечной регуляции и 3) в желудочно-кишечном тракте. Гиперкалиемия обычно развивается вследствие нарушения клеточных механизмов регуляции (на уровне мембран) и нарушенного удаления калия почками. В развитии гиперкалиемии играет нарушение функции надпочечников и/или чувствительности клеток к гормонам надпочечников, наиболее значимый в гомеостазе калия – альдостерон (дефицит альдостерона приводит к гиперкалиемии, а гиперальдостеронизм к гипокалиемии).

Клинические проявления.

Лечение.

Первоочередной задачей лечения гиперкалиемии является срочная нормализация концентрации калия в крови. У всех пациентов с гиперкалиемией, поступление калия с пищей, парентеральным питанием и в составе лекарств нужно немедленно ограничить. Если это возможно, прекращается приём лекарств снижающих удаление калия почками. При наличии изменений на ЭКГ и/или других признаков нарушений нейро-мышечной проводимости лечение проводят в три фазы.

1. Стабилизация мембранного потенциала миокарда. Соли кальция работают как антагонисты при высоком содержании внеклеточного калия (механизм действия не известен). При введении кальция содержание калия в крови не снижается. Внутривенное введение 10мл 10% кальция глюконата (1 ампула содержит 1000 мг в 10 мл, что соответствует 4,65 mEq Ca^{++}) обычно в течение 2-3 минут снимает проявления гиперкалиемии на ЭКГ. Эту дозу можно вводить повторно через 5 минут, если изменения на ЭКГ сохраняются (возобновляются). Кальция хлорид не менее эффективен, но из-за присущих ему осложнений рекомендовано введение через центральные венозные катетеры. Следует помнить, что токсические эффекты сердечных гликозидов усиливаются на фоне гиперкальциемии. При необходимости, один болюс кальция вводится за 20 минут. Пациентам получающим сердечные гликозиды кальций вводят медленно.

2. Перемещение калия в клетку.

Перемещение в клетку приведет к снижению концентрации внеклеточного калия и даст время для осуществления более целенапраленной терапии для удаления избыточного калия из организма. Инсулин и бета-адренергические агонисты – наиболее мощные и эффективные средства для этой цели. Эти вещества активируют работу Na^{+}-K^{+}-АТФазы. Инсулин Regular (10 ед внутривенный болюс) с введением 50 мл 40% глюкозы пациенту без гликемии (для предотвращения индуцированной гипогликемии) снижает концентрацию калия в крови на 0,5-1,0 ммоль/л, Эффект достигает максимума за 60минут и длится несколько часов. Бета-агонисты тоже стимулируют работу Na^{+}-K^{+}-АТФазы и перемещение калия внутр клеток Albuterol sulfate в дозе от 10 до 20 мг в виде 10 минутной ингаляции (доза в 5 раз большая чем при лечении астмы) снижает концентрацию калия в крови в течение 90 минут и может снижать концентрацию калия до величин сравнимых с действием инсулина (на 0,5-1,0 ммоль/л), но эффект не столь стабильный, как при инсулине. Подкожное введение terbutaline (7 mcg/kg) может быть использовано с аналогичным результатом. При использовании бета- агонистов следует учитывать инотропный эффект этих препаратов и не назначать пациентам с ишемической болезнью сердца. Бикарбонат натрия в дозировке 50мл 7,5% раствора введенный внутривенно связывает внеклеточный ион водорода и, таким образом включает обмен внеклеточного калия на внутриклеточный ион водорода. Перемещение происходит за счёт активации специфического белка транспортёра. Через несколько минут, в ответ на связывание внеклеточного иона водорода, внеклеточный калий уходит внутрь клетки в обмен на выход H^{+}. Следует иметь в виду, что этот механизм нагнетания калия в клетку наиболее эффективен в условиях ацидоза. Необходимо учитывать, что раствор бикарбо-

ната является гипертоническим, что может приводить к формированию гипернатриемии и неблагоприятным шифтам жидкости и электролитов. Таким образом, есть ограничения в использовании бикарбоната при гиперкалимии и тяжелой ацидемии.

3. Снижение общего количества калия в организме. Описанные выше терапевтические подходы позволяют предотвратить кардиальную катастрофу связанную с гиперкалиемией. Однако от персистирующей гиперкалиемии защищает только снижение общего количества калия в организме. При сохранной функции почек, лечение тиазидовыми и петлевыми диуретиками (с дополнительным внутривенным введением жидкости) увеличивает выделение калия с мочой, хотя удаление калия с помощью диуретиков является достаточно эффективным и надежным методом лечения для лечения острой гиперкалиемии. Петлевые диуретики могут использоваться в предотвращении хронической гиперкалиемии.

Сорбенты на основе ионообменных смол [*sodium polystyrene sulfonate* (SPS; *Kayexalate*)] способны связывать калий (в меньшей степени чем кальций и магний) при обмене на натрий находясь в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Каждый грамм ионообменой смолы-сорбента (SPS) находящийся ЖКТ на один ммоль связываемого калия высвобождает 2 ммоль натрия. Ионообменая смола- сорбент (SPS) может даваться пациенту перорально или ректально (в виде лечебных клизм). Из-за того, что эти сорбенты вызывают запоры их обычно готовят в дозе 15-30 грамм для перорального введения на 20% растворе сорбитола. Сорбитол является слабительным, он вызывает осмотическую диарею, которая способствует удалению калия из организма. Возможно использование порошка SPS в растворе сорбитола. Доза может даваться перорально каждые 4-6 часов при необходимости. Максимальная пероральная доза (60 g), но следует рассчитывать объёмы вводимого натрия, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и с сердечной недостаточностью. Лечебная клизма содержащая от 30 до 60 грамм SPS приготовленная на обычной воде (не сорбитол) должна удерживаться в толстой кишке как минимум 30-60 минут, но желательно до 4 часов. Клизму можно повторять через 2-4 часа при необходимости. Есть публикации о формировании некрозов толстого кишечника при использовании SPS как перорально на сорбитоле, так и при клизмах. Риск формирования некрозов особенно высок у пациентов после абдоминальных хирургических операций, поэтому у этих пациентов лучше воздержаться от применения SPS. Гемодиализ быстро и надежно удаляет калий из организма и показан, когда консервативные методики неэффективны. Диализ – это метод выбора для пациентов с острой гиперкалиемией вследствие массивного повреждения тканей (рабдомиолиз или лизис опухоли), острой почечной недостаточности (особенно олигоурической), и пациентов с тяжелыми формами хронических заболеваний почек, которым уже проводится диализ. С помощью гемодиализа можно удалять 50 ммоль калия в час и понижать концентрацию на 2-3 ммоль/л или более в течении нескольких часов от начала лечения. Следует помнить, что концентрация калия в крови сразу после окончания гемодиализа может быть существенно ниже, чем через несколько часов. Это связано с последующим выходом калия из клеток во внеклеточное пространство. Низкая концентрация калия в крови сразу после диализа не является показанием для экстренного введения препаратов калия пациенту,

которому проводили диализ для коррекции гиперкалиемии. Перитонеальный диализ и продолжительная заместительная почечная терапия менее эффективно удаляют калий из организма, чем гемодиализ, но могут быть использованы при коррекции гиперкалиемии.

Причины гиперкалиемии

Избыточное поступление калия
- Поступление с пищей
- Избыток поступления с лекарствами в/в или per os

Причины выхода калия из клеток в интерстиций
- Физические нагрузки, упражнения
- Семейный гиперкалиемический периодический паралич
- Гипертоничность (плазмы и межклеточной жидкости): гипергликемия, манитол, гипертонические растворы в/в
- Дефицит инсулина
- Метаболический ацидоз
- Рабдомиолиз, ишемия мускулатуры-реперфузия
- Сукцинилхолин
- Синдром лизиса опухоли (Tumor lysis syndrome)

Причины нарушения экскреции калия
- Острое повреждение почек
- Хроническая почечная недостаточность
- Надпочечниковая недостаточность (дефицит минералокортикоидов)
    - Болезнь Адиссона
    - Гепарин
    - Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)
- Почечные канальцевые нарушения чувствительности к минералокортикоидам (гипо/гиперчувствительность)
- Хроническое тубуло-интерстициальное заболевание
    - Гиперкалиемический почечный дистальный канальцевый ацидоз (RTA)
    - Гипоренинемический гипоальдостеронизм
    - Калий-сберегающие диуретики, триметоприм
    - Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина
    - Ингибиторы кальциневрина – при лечении ревматоидного артрита у взрослых (напр., cyclosporine и tacrolimus)
    - Обструкция мочевыделительного тракта

V.1.2 Гипокалиемия

Гипокалиемия может развиваться вследствие перемещения ионов калия из внеклеточного пространства внутрь клеток. В этом случае в организме нет дефицита калия. Но чаще гипокалиемия развивается вследствие общего дефицита калия в организме вследствие избыточных потерь через желудочно-кишечный тракт или/и почки. Проявления гипокалиемии усиливаются при снижении поступления калия в организм. Гипокалиемия проявляется клинически при потере организмом нескольких сотен ммоль калия. Пациенты с гипокалиемией вследствие внепочечных потерь калия и сохранной резорбтивной активностью почек имеют суточную экскрецию калия с мочой <20 ммоль и концентрацию калия в моче <10 ммоль/л. Уровень потерь калия с мочой превышающий эти значения является признаком нарушения функции почек.

Клинические проявления.

Слабовыраженная или медленно развивающаяся гипокалиемия может быть бессимптомной. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта включают запоры, которые могут прогрессировать вплоть до паралитической кишечной непроходимости в зависимости от выраженности гипокалиемии. Нейромышечные проявления варьируют от общей слабости; локальных тоничных мышечных судорог (типа «ногу свело»), миальгий при негрубой гипокалиемии до выпадения глубоких сухожильных рефлексов рабдомиолиза и параличей скелетной и дыхательной мускулатуры при снижении концентрации калия < 2-2,5 ммоль/л. Изменения на ЭКГ включают депрессию сегмента ST уменьшение амплитуды волны Т и развитие глубоких волн U. Нарушение сердечного ритма связанное с гипокалиемией – это синусовая брадикардия, пароксизмальная тахикардия, атриовентрикулярные блокады, ранние препредсердные и желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия и фибрилляция. Использование сердечных гликозидов, ишемия миокарда и гипомагнезиемия способствуют проявлению нарушений сердечного ритма связанных с гипокалиемией. Гипокалиемия приводит к нарушению способности почек выделять концентрированную мочу, что проявляется полиурией и никтурией вследствие формирования нефрогенного несахарного диабета и увеличения почечного аммониегенеза приводящего к усилению энцефалопатии при печеночной недостаточности. При гипокалимии усиливается экскреция почками иона водорода (H^+) что усиливает метаболический алкалоз. Длительно существующая и тяжелая гипокалиемия может способствовать формированию интерстициального фиброза почек, тубулярной атрофии и формированию кист связанных у пациентов со снижением клубочковой фильтрации и хронических заболеваниями почек.

Терапия гипокалиемии.

Основа терапии гипокалиемии – это возмещение потерь калия и восстановление нормальной концентрации в крови. Потеря от 200 до 400 ммоль калия у большинства пациентов приводит к клинически значимой гипокалиемии. При концентрации калия в плазме <2 ммоль/л дефцит калия может превышать от 600 до 800 ммоль. При возмещении дефицита калия у пациентов в тяжёлом сосстоянии с хронической гипокалиемией нужна осторожность поскольку они могут быть неспособны быстро пермещать вводимый калий в клетки. Агрессив-

ное внутривенное возмещение дефицита калия может приводить к опасной гиперкалиемии. Наиболее безопасным является введение калия перорально или энтерально дозами по 40ммоль в виде хлорида калия в капсулах, таблетках или сиропе. Существуют препараты калия на основе цитрата калия и бикарбоната калия. Бикарбонат калия может быть назначен при гипокалиемии сочетающейся с ацидозом. При коррекции (возмещении) гипокалиемии проводят контроль концентрации калия в крови каждые 4-6 часов и дают повторные дозы до тех пор, пока концентрация калия не нормализуется и стабилизируется. Концентрация калия в крови может повыситься на 1,5 ммоль/л после перорального приёма лекарства в дозе соответствующей 60 мэкв, но затем довольно быстро снижается вследствие перемещения калия внутрь клеток. Эти колебания происходят пока общее количество внутриклеточного калия не достигнет нормы.

При тяжелой гипокалиемии и/или когда пероральноый приём противопоказан калия хлорид должен вводиться внутривенно в концентрации от 20 до 60 ммоль/л. Более высокие концентрации могут быть болезненны, приводить к склерозированию сосудов, а при быстром введении опасны (нарушения ритма и остановка сердца).

У пациентов не способных переносить введение больших объёмов жидкости можно использовать более концентрированные растворы калия, при условии, что катетер не открывается в области впадения верхней полой вены в предсердие или непосредственно в предсердие; высокие концентрации калия здесь могут приводить к опасным аритмиям. Для того, чтобы не допустить формирования острой транзиторной гиперкалиемии, восполнение дефицита калия не должно превышать 10-20 ммоль в час. У пациентов с острой жизнеугрожающей гипокалиемией используется более высокий темп возмещения дефицита калия при обязательном мониторинге сердечной деятельности и частом определении концентрации калия крови. Дефицит калия нужно восполнять полностью вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Многие врачи опасаются возникновения гиперкалиемии у пациентов с почечной недостаточностью из-за сниженной экскреции калия почками.

У пациентов с почечной недостаточностью возмещение дефицита калия проводят частым введением малых доз калий- содержащих растворов с регулярным контролем концентрации калия крови. Предпочтительно использовать калий-содержащие солевые (электролитные) растворы, а не глюкозо-калиевую смесь. Поступление глюкозы в кровь приведет к выделению инсулина, что в свою очередь усилит поглощение калия клетками, в условиях выраженной гипокалиемии, в результате могут произойти транзиторные снижения уровня калия в крови (ниже, чем на момент начала инфузии). У пациентов с гипокалиемией и гипофосфатемией возможно дополнительное введение фосфата калия (15-30 ммоль за 3-6 часов) или других солей калия вместо KCl. Гипокалиемия может сочетаться с гипомагнезиемией, в частности гипомагнезиемия приводит к усилению потерь ионов калия с мочой. Коррекция гипомагнезиемии – необходимый компонент коррекции гипокалиемии.

Причины гипокалиемии.

Недостаток потребления

Перемещение из интерстиция в клетку

- Катехоламины, агонисты бета-рецепторов, инсулин
- Семейный гипокалиемический периодический паралич
- Гипотермия
- Респираторный и метаболический алкалоз

Избыточные потери

- Почечные
    - Амфотерицин В, аминогликозиды
    - Синдромы Баттера и Гительмана (Bartter's & Gitelman's syndromes)
    - Петлевые и тиазидовые диуретики
    - Синдром Фанкони
    - Гипомагнезиемия
    - Избыток минералокортикоидов
    - Плохореабсорбируемые анионы в моче
    - Гипокалиемический почечный проксимальный канальцевый ацидоз (RTA) — Солевой диурез
- Желудочно-кишечный тракт
    - Диарея
    - Передозировка слабительных
    - Рвота и/или массивное промывание желудка
- Профузный пот
- Диализ

V.2 Нарушения метаболизма кальция

В норме гомеостаз кальция поддерживается с помощью нескольких гормонов и физиологических систем обратной связи. Холекальциферол (витамин D3), синтезируется эпителием кожи в присутствии солнечных лучей при правильном питании, затем гидроксилирутся в печени в 25-ОН витамин D, а затем в почках в первично-активную форму 1,25-$(OH)_2$ витамин D. Основное действие 1,25-$(OH)_2$ витамина D – это повышение абсорбции кальция и фосфата в кишечнике и усиление минерализации костей. Концентрация кальция в крови жестко регулируется сочетанным действием 1,25-$(OH)_2$ витамина D и паратиреоидным гормоном (ПТГ) через интенсивность всасывания в кишечнике, содержание в костях (минерализация/деминерализация) и выделение почками.

Нормальная концентрация кальция в плазме составляет 9-10,5 мг/дл или 2,25-2,60 ммоль/л. Приблизительно 45% всего кальция плазмы связано с белками, преимущественно с альбумином; около 10% связано с бикарбонатом, фосфатом, цитратом и другими анионами крови.

Остальные 45% составляет биологически активный свободный, ионизированный кальций плазмы. (4,5-5,3 мг/дл или 1,12-1,32 ммоль/л). У здорового человека общая концентрация кальция коррелирует с количеством ионизированного, но у ряда пациентов это соотношение не столь стабильно, прежде всего, соотношение связанного и свободного кальция меняется при гипоальбуминемии и изменениях pH. У пациентов в критическом состоянии определение концентрации ионизированного кальция – лучший метод для постановки точного диагноза и адекватной коррекции нарушений обмена кальция. Изменения концентрации альбумина плазмы связаны с параллельными изменениями общей концентрации кальция в плазме. Для приблизительных расчётов используют усредненное представление, что для пациента без эндокринных нарушений при концентрации альбумина в плазме ниже 45 г/л (4,5г/дл) при снижении количества альбумина на каждый 1г/дл (10г/л) общий уровень кальция снижается на 0,8мг/дл (8мг/дл). Эта зависимость позволяет врачам рассчитывать «корригированный» общий уровень кальция при гипоалбуминемии. Другие факторы (pH, концентрация фосфатов в плазме, уровень ПТГ) так же влияют на концентрацию ионизированного кальция в крови. Ацидемия ослабляет связывание кальция альбуминами в результате количество свободного ионизированного кальция в крови возрастает, при этом общее количество кальция прежнее. Напротив, алкалоз приводит к снижению свободного ионизированного кальция за счёт усиления связывания альбумином. Например, острый респираторный алкалоз вызывает снижение концентрации ионизированного кальция приблизительно на 0,16 мг/дл (0,04 ммоль/л) при повышении pH на каждые 0,1единицы. Прямое измерение ионизированного кальция сегодня возможно в большинстве клинических лабораторий. Это исследование нужно выполнять у каждого пациента с наличием симптомов, которые могут быть характерны для гипер- или гипокальциемии при нормальном уровне общего кальция в плазме, а так же у пациентов имеющих нарушения указанных выше факторов. Концентрация альбумина, изменение pH, концентрация фосфатов в плазме, уровень ПТГ меняют долю свободного ионизированного кальция по отношению к общему.

V.2.1 Гиперкальциемия

Если в течение продолжительного времени у пациента наблюдается бессимптомная или малосимптомная гиперкальциемия наиболее вероятной причиной является гиперпаратиреоидизм. Остро развившаяся и выраженная гиперкальциемия наиболее вероятно является осложнением злокачественного онкозаболевания. Первичный план диагностики и лечения включает тщательный анализ рациона питания и медикаментозной терапии (в частности какие витамины и минеральные комплексы принимает пациент и в каких дозах). Следует исследовать уровень паратиреоидных гормонов. Дальнейшее обследование проводится в соответствии с клиническими проявлениями и может включать измерение сывороточного фосфата, уровень 25-(OH) витамина D, уровень1,25-$(OH)_2$ витамина D, ПТГ-связанный протеин, анализ белков сыворотки и мочи (электрофорез) и поиск злокачественного онкозаболевания.

Клинические проявления. Симптомы гиперкальциемии различаются в зависимости от выраженности и быстроты развития. Легкая или умеренная гиперкальциемия (кальций в плазме от 11 до 14мг/дл) может протекать бессимптомно или с неспецифической симптоматикой как запоры, утомляемость, депрессивность и снижение аппетита. Другие симптомы проявляются при более высоких концентрациях кальция в плазме. Симптоматика зависит от остроты и выраженности гиперкальциемии. Полиурия и полидипсия, наблюдаются, когда гиперкальциемия развивается на фоне нефрогенного несахарного диабета или почечного сольтеряющего синдрома. Когда нет значительных потерь ОЦК, при гиперкальциемии наблюдается артериальная гипертензия. Со стороны пищеварительной системы наблюдаются тошнота и рвота, панкреатит, пептические язвы кишечника. Со стороны ЦНС – сонливость, спутанность сознания, нарушение когнитивных функций, психозы, коматозные состояния. Гиперкальциемия может приводить к острому повреждению почек. Характерны изменения на ЭКГ в виде укорочения интервала QT и подъёма сегмента ST.

Лечение. Пациентам с умеренной гиперкальциемией (общий кальций плазмы <12 мг/дл) протекающей бессимптомно или с мягкой симптоматикой срочного лечения не требуется. Если выявлена более выраженная гиперкальциемия (общий кальций плазмы >13-14 мг/дл) или если есть нарушения ментального статуса или другие грубые симптомы вне зависимости от степени повышения уровня кальция в плазме показано безотлагательное лечение. Общие направления терапии гиперкальциемии включают усиление выведения кальция с мочой, снижение всасывания кальция в кишечнике и подавление процессов мобилизации кальция из костей. Гемодиализ может быть необходим у пациентов с нарушением функции почек. Коррекцию начинают с введения физиологического раствора, поскольку у многих пациентов с гиперкальциемией снижен ОЦК на фоне анорексии, рвоты или измененной функции почек. Начальный темп введения физиологического раствора – 200-300 мл/час, а в дальнейшем проводится коррекция темпа инфузии для достижения диуреза 100-150 мл/час. Это повышает выделение кальция с мочой. Такой терапии может быть достаточно для коррекции негрубой гиперкльциемии. Применение петлевых диуретиков может повышать экскрецию кальция, но следует не допускать снижения ОЦК и/или развития других электролитных нарушений. Не используйте тиазидовые диуретики – они уменьшают экскрецию кальция. Бисфосфонаты (Bisphosphonates) подавляют резорбцию костной ткани, и весьма эффективны при лечении гиперкальциемии при злокачественных онкозаболеваниях.

При использовании этих препаратов для достижения максимального результата требуется несколько дней и они применяются одновременно с инфузионной терапией. Наиболее часто используемые бисфосфонаты у пациентов – это золедроновая кислота (*zoledronic acid*) (4 mg в/в) и памидронат (*pamidronate*) (60-90 mg в/в; и 30 mg у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ <20мл/мин). Кальцитонин (*Calcitonin*) снижает резорбцию костей и мобилизацию кальция в кровь из костной ткани. Обычно его назначают в дозе 4 международные единицы на килограмм в/м или подкожно каждые 12 часов иногда применяют дозы в 8 IU/kg каждые 6 часов. Кальцитонин начинает действовать быстрее чем бисфосфонаты и эффект снижения концентрации кальция начинается в течение 4-6 часов. Эффект кальцитонина снижается из-за тахифилаксии после 24-48 часов приёма препарата. Эффективная схема терапии предполагает начало лечения с использованием кальцитонина, инфузии физиологического раствора и бисфосфонатов. Кальцитонин и физиологический раствор проявляют свое действие быстро, а бисфосфонаты дают эффект позже. Преднизолон или другие глюкокортикоидные препараты могут быть эффективны при лечении гиперкальциемии возникающей из-за повышния уровня витамина D, поскольку замедляют синтез кальцитриола (1,25-$(OH)_2$ витамина D) или при миеломной болезни. У пациентов с гиперкальциемией вследствие карциномы паратиреоидной железы или при наличии тяжелого первичного гиперпаратиреоза пероральный приём кальцимиметика Клинакальцета (Cinacalcet) в дозе 30-90мг помогает снизить уровень ПТГ и, таким образом, нормализовать концентрацию кальция в крови. При наличии у пациента гормон-продуцирующей опухоли паратиреодной железы может быть необходима экстренная операция удаления опухоли для устранения причины гиперкальциемии. Пациентам с тяжелой гиперкальциемией и нарастающей почечной недостаточностью показано проведение гемодиализа с низкой концентрацией кальция в диализном растворе. Можно выполнять перитонеальный диализ с низкой концентрацией кальция в диализном растворе. При перитонеальном диализ эффект (снижение уровня кальция в крови) достигается медленнее.

Причины гиперкальциемии.

Избыток пара-тиреоиднго гормона (ПТГ)

- Первичный гиперпаратиреодизм
- Вторичный гиперпаратиреодизм (особенно у пациентов с ХПН получающих кальциевые пищевые добавки)

Хроническая гранулематозная болезнь (Granulomatous disease или Bridges–Good syndrom) – продукция 1,25-$(OH)_2$ витамина D

Злокачественная онкология

- Продукция остеокласт-стимулирующих цитокинов
- Опухоли продуцирующие пара-тиреоидный гормон
- Опухоли продуцирующие 1,25-$(OH)_2$ витамин D

Нарушения обмена кальция в костях

- Длительная иммобилизация (особенно у молодых)
- Тиреотоксикоз

Повышенная реабсорбция в почках

- Надпочечниковая недостаточность
- Тиазидовые диуретики

Восстановление после рабдомиолиза (механизм неизвестен)

V.2.2 Гипокальциемия

Снижение уровня общего кальция в крови у пациентов в тяжёлом состоянии обычно связано со снижением концентрации альбумина в плазме. Низкая концентрация ионизированного кальция выявляется у 40% пациентов в тяжёлом состоянии, находящихся в отделениях реанимации. Хроническое снижение концентрации кальция у этих пациентов часто связано с нарушением синтеза ПТГ и низким уровнем витамина D. Острое снижение уровня ионизированного кальция в крови чаще возникает в результате острого тяжелого заболевания, сепсиса, панкреатита, рабдомиолиза и гипомагнезиемии, хотя нарушение синтеза ПТГ и дефицит витамина D часто является предпосылкой для развития острого снижения концентрации ионизированного кальция при нарастании тяжести состояния этих пациентов. При лечении пациентов в критическом состоянии врачу следует помнить о возможности снижения уровня ионизированного кальция у пациента с алкалозом и концентрацией общего кальция в крови у нижней границы нормы.

Клинические проявления.

Хроническая гипокальциемия может проявляться: кожными симптомами – сухостью кожи, ломкостью ногтей, жесткостью и ломкостью волос; катарактой; гипоплазией зубов; кальцификацией базальных ганглиев. Для острой гипокальциемии типичны кардиальная и нейромышечная симптоматика. Нейромышечные проявления при острой гипокальциемии наблюдаются часто и могут представлять угрозу для жизни пациента. Негрубые симптомы – это миальгии, тонические судороги групп мышц (пациенты говорят: «спазмы мышц» и «тугие мышцы»), мелкие подергивания мышц, парестезии в дистальных отделах конечностей и вокруг рта, беспокойство, утомляемость и депрессия. Более грубыми проявлениями являются судороги, ларингоспазм, отёк диска зрительного нерва, галлюцинации и психоз. Симптом Труссо (тонические судороги пальцев в положении «руки акушера» при сдавлении жгутом плеча до прекращения кровотока в артериях) можно проверить, используя аппарат для измерения давления, симптом проявляется при повышении давления в манжетке выше систолического. Подобное спастическое сокращение икроножных мышц может быть вызвано наложением жгута на бедро. Симптом Хвостека – это быстрое сокращение мимических мышц при ударе молоточком по скуловой дуге больного впереди наружного слухового прохода в области деления лицевого нерва на основные ветви. Симптомы Хвостека и Труссо наблюдаются при латентной тетании при гипокальциемии. Сердечно-сосудистые проявления гипокальциемии – это гипотензия, угнетение функции миокарда вплоть до развития сердечной недостаточности, на ЭКГ расширение интервала QT, блокады и аритмии встречаются, но не часто. Алкалоз потенцирует тонические судороги и спастику за счёт снижения уровня ионизированного кальция в крови. Мышечная спастика и другие симптомы типичные для гипокальциемии симптомы могут наблюдаться у пациентов с гипомагнезиемией. Причина этого феномена в том, что гипомагнезиемия часто имеет место у пациента с острой гипокальциемией. Иначе говоря, если у пациента выявлена гипомагнезиемия и симптоматика характерная для гипокальциемии высока вероятность того, что у пациента снижен и уровень свободного ионизированного кальция в крови.

Лечение.

В зависимости от выраженности симптоматики и физиологических причин формирования лечение гипокальциемии отличается. Хроническая бессимптомная гипокальциемия или с малым количеством симптомов может корригироваться пероральным приёмом препаратов калия (1000-2000 мг в день) и витамина D (ergocalciferol, cholecalciferol, calcitriol).

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью используют calcitriol или аналоги витамина D (paricalcitol doxercalciferol), которым не требуется для активации реакция гидроксилирования (в почках). Для тех пациентов, у которых общий уровень кальция >7,5 мг/дл, а уровень ионизированного кальция >1,2 ммоль/л клинические проявления не характерно.

Пациентам с клиническими проявлениями гипокальциемии такими как склонность к спазмам мускулатуры, и/или расширение интервала QT, и/или артериальной гипотензией показано срочное внутривенное введение препаратов кальция. Более безопасным считается внутривенное 10-20 мл 10% глюконата кальция (в 10 мл содержится 90 мг, а 20 мл содержится 180 мг ионизированного кальция) за 20 минут. 10% хлорид кальция содержит 270 мг ионизированного кальция в 10 мл раствора. Этот препарат высоко эффективен, но следует помнить о том, что он обладает склерозирующим эффектом на сосуды, при экстравазации вызывает некроз тканей. Кроме того быстрое введение раствора хлорида кальция может вызывать общее чувство жара и болезненность по ходу сосуда. После стартовой болюсной инфузии переходят продолженной медленной инфузии из расчёта 0,5-1,5 мг кальция в час. Например: 100 мл 10% глюконата кальция в 1000мл кристаллоидного раствора составит ~1 мг кальция на на миллилитр раствора, для такого раствора скорость поддерживающей инфузии – 1мл/час. После начала терапии следует повторно контролировать концентрацию кальция в крови. Важно помнить, что при смешивании кальций-содержащих растворов с растворами сульфатов или бикарбонатов могут образовываться нерастворимые соли. Например, если в одном шприце смешать 10% $CaCl_2$ и $MgSO_4$ выпадет белый осадок ($CaSO_4$ - это гипс). Нельзя использовать одну и ту же линию венозного доступа для переливания крови и препаратов кальция (в том числе и раствор Рингера). Стабилизатор крови инактивируется и кровь сворачивается. Мониторинг ионизированного кальция в крови и оценка динамики ЭКГ необходим у пациентов принимающих сердечные гликозиды. Гиперкальциемия усиливает токсические эффекты сердечных гликозидов. Гипомагнезиемия приводит к угнетению секреции ПТГ и/или снижению чувствительности организма к уровню ПТГ и часто наблюдается у пациентов с гипокальциемией. Коррекция гипомагнезиемии является важной частью лечения гипокальциемии. Если у пациента есть ацидоз, то вначале следует корригировать гипокальциемию, поскольку повышение pH крови приведет к связыванию ионизированого кальция альбуминами и усилит клинические проявления гипокальциемии. При наличии выраженной гиперфосфатемии внутривенное введение кальция может представлять опасность из-за формирования в тканях отложений нерастворимых солей фосфата кальция (гипс). Напомним, что гиперфосфатемия может наблюдаться у пациентов с нарастающей почечной недостаточностью, рабдомиолизом и синдромом лизиса опухоли. Такие клинические состояния являются показанием для гемодиализа для восстановления нормального уровня кальция, с одновременной нормализацией остальных показателей электролитного гомеостаза.

Причины гипокальциемии.

Дефицит паратиреоиднго гормона (ПТГ)

- Первичный гипопаратиреодизм
- Состояния после пратиреоидэктомии (синдром голодных костей “hungry bone syndrome”)

Связывание кальция

- Острый панкреатит
- Гиперфосфатемия
- Рабдомиолиз (острая фаза)
- Распад (лизис) опухоли

Лекарства

- Бисфосфонаты
- Кальцитонин
- Фоскарнет (Foscarnet) – связывает кальций
- Фенитоин

Гиппомагнезиемия

Повышенное связывание альбуминами

- Острый респираторный алкалоз

Дефицит витамина D

V.3 Нарушения гомеостаза магния

Нормальная концентрация магния составляет 1,7-2,3 мг/дл (0,71-0,96 ммоль/л). Тридцать процентов магния во внеклеточной жидкости связано с белками от 60% до 65% находятся в свободном ионизированном состоянии и от 5% до 10% находится в соединениях с цитратами, фосфатами, оксалатами и другими анионами. В отличие от кальция гомеостаз магния не имеет стабильного гормонального управления и концентрация магния в плазме зависит от скорости экскреции почками. Концентрация магния в крови непредсказуемо меняется вместе с изменениями pH и концентрацией альбумина плазмы.

V.3.1 Гипермагнезиемия

Гипермагнезиемия почти всегда является следствием перорального введения препаратов магния (солевые слабительные и антациды) или внутривенного введения при лечении эклампсии. Условием для развития устойчивой гипермагнезиемии является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в норме избыток магния быстро удаляется с мочой.

Клинические проявления.

Умеренная гипермагнезиемия (магний в плазме < 3.5 мг/дл) обычно протекает бессимптомно. Когда концентрация магния в плазме превышает 4,5-4,7 мг/дл наблюдается неспецифическая симптоматика (тошнота, головная боль, сонливость). При дальнейшем нарастании уровня магния в плазме проявляется более грубая симптоматика в виде выпадения глубоких сухожильных рефлексов, парезов скелетной и дыхательной мускулатуры, динамической кишечной непроходимости, артериальной гипотензии, брадикардии, увеличении интервала PR, увеличении длительности QRS, удлинении интервала Q-T, блокады и, даже остановки сердечной деятельности. Гипермагнезиемия может приводить к развитию гипокальциемии, поскольку происходит ингибирование секреции ПТГ. Кроме того на фоне гипермагнезиемии может развиваться парасимпатическая блокада приводящая к расширению зрачков, что может быть ошибочно принято за повреждение ствола головного мозга (вклинение в вырезку намета мозжечка).

Лечение.

Лечение умеренной гипермагнезиемии у пациентов с нормальной функцией почек заключается в отмене приёма всех магний-содержащих препаратов. У пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью для быстрого удаления магния из организма для снижения концентрации магния в плазме, хотя это редко бывает необходимо. Перитонеальный диализ и продолженная ультрагемофильтрация тоже могут быть использованы, но они менее эффективны и снижают концентрацию магния в плазме медленнее, чем гемодиализ. Для экстренной терапии используется внутривенное введение 1000-2000 мг глюконата кальция (10-20 мл 10% раствора) скорость введения 5-10мин. В данном случае кальций работает как антагонист магния.

V.3.2 Гипомагнезиемия

Гипомагнезиемия выявляется у двух третей пациентов в критическом состоянии, наиболее часто она сочетается с другими электролитными нарушениями, такими как гипокальциемия и/или гипокалиемия. Дифференциальный диагноз при гипомагнезиемии включает большое количество заболеваний, но основной причиной являются потери магния через кишечник или почки и часто сочетание этих механизмов. Когда этиология гипомагнезиемии не ясна, следует оценить экскрецию магния почками за 24 часа. Если суточная экскреция магния превышает 1 ммоль или расчётная фракция экскреции > 3% можно говорить об избыточном выведении магния почками. Если у пациента потери магния (и гипомагнезиемия) не связаны работой почек, то фракция экскреции магния < 0.5%.

Клинические проявления.

Гипомагнезиемия обычно протекает бессимптомно, когда уровень магния в плазме выше 1,2 мг/дл, хотя отношение между концентрацией магния в плазме и общим количеством магния в организме не строго предопределено. Более выраженная гипомагнезиемия может проявляться симптоматикой похожей на проявления гипокальциемии, в виде повышенной мышечной возбудимости или, напротив мышечной слабости и парезов. Это тремор, судороги, спастика, тетания, или слабость дыхательной мускулатуры.Изменения на ЭКГ включают расширение комплекса QRS увеличение интервала QT и заостренные Т волны. Более выраженная гипомагнезиемия ведет к удлинению интервала PR, дальнейшему расширению комплекса QRS, развитию отчетливых U-волн, и уменьшению или инверсии Т-волн. Часто возникают наджелудочковые или желудочковые тахиаритмии включая torsades de pointes и даже фибрилляцию желудочков при тяжелой гипомагнезиемии. Гипомагнезиемия также повышает токсические эффекты сердечных гликозидов. Потеря магния приводит к увеличению выделения калия с мочой и часто наблюдается сочетание гипомагнезиемии и гипокалиемии. Более того, гипокалиемия, развившаяся на фоне гипомагнезиемии, не поддается коррекции без восполнения дефицита магния в крови. Гипокальциемия также часто наблюдается у пациентов с гипомагнезиемией из-за угнетения секреции ПТГ и нарушения его действия на костную ткань в условиях гипомагнезиемии. Таким образом, гипокальциемия тоже оказывается рефрактерна к лечению пока не восполнен дефицит магния в крови (организме).

Лечение.

Пациентам с бессимптомной гипомагнезиемией достаточно назначить пероральную заместительную терапию. Начальная доза для приёма внутрь составляет 30-60 мэкв в день разделенных на три или четыре приёма. Предпочтительнее препараты с устойчивым темпом высвобождения (магния хлорид 5,3мэкв в таблетке или лактат магния 7 мэкв в таблетке). Оксид магния (400мг в таблетке то есть 20 мэкв ионов магния) при приёме два или три раза в день адекватно замещает дефицит магния, но это вещество чаще вызывает диарею, чем приведенные выше. Восполнение истощенных запасов магния в организме обычно занимает несколько дней. Амилорид (Amilorid) и другие калий- сберегающие диуретики могут снижать выведение магния почками. Другие группы диуретиков увеличивают потери магния с мочой, так же действуют аминогликозиды и амфотерицин-В (увеличивают потери магния с мочой). Потери магния увеличиваются у пациентов с синдромом Гительмана (Gitelman's

syndrome). Если у пациента проявляется явная симптоматика дефицита магния, – это показание для внутривенного введения сульфата магния ($MgSO_4$). Следует иметь в виду, что концентрация магния в плазме определяется темпом выделения с мочой и потому примерно половина внутривенно введенной дозы очень быстро будет удалена из организма, даже в условиях исходного дефицита магния. Поэтому рекомендовано дополнить лечение препаратами с устойчивым темпом высвобождения магния и/или продолжение медленного в/в введения поддерживающих доз препаратов после нормализации уровня магния в плазме. В течение первых 24 часов используется доза магния 1-1,5 мэкв/кг, а затем используется доза 0,5-1 мэкв/кг в сутки пока уровень магния в плазме не нормализуется. Один грамм $MgSO_4$ (в виде $MgSO_4*7H_2O$) содержит 8,1 мэкв (98,7 мг) магния; таким образом от 8 до 12 граммов этого вещества в растворе может быть введено в первые сутки и по 4-6 грамм в сутки в последующие дни если есть показания. Пациентам с нарушенной функцией почек следует меньшие дозировки. В экстренных ситуациях можно вводить в/в 1-2 г $MgSO_4$ (от 8,1 до 16,2 мэкв) в 50 мл физиологического раствора за 5-10 минут. 25% раствор содержит 250 мг в одном миллилитре. Сульфат магния при быстром в/в введении может вызывать боль, общее чувство жара. Осложнением слишком быстрого введения может быть остановка дыхания (нарушение функции дыхательного центра) антидотом является Ca^{2+}. При инфузии препаратов магния возможно снижение артериального давления, показан мониторинг.

Причины гипомагнезиемии.

Связывание магния
- Панкреатит

Кишечные потери
- Диарея
- Нарушения диеты и усвоения пищи

Почечные потери
- Алкогольные отравления
- Петлевые и тиазидовые диуретики
- Гиперкальциемия
- Диурез после острого тубулярного некроза
- Постобструктивный диурез

Захват тканями
- Синдром «голодных костей» (“hungry bone syndrome”)

Формула расчёта экскреции магния в процентах;
FE(Mg) > 3% подтверждает избыточные потери магния с мочой

$$FE(Mg) = \{UMg/0,7 \times PMg\}/\{Ucr/Pcr\} \times 100$$

где:
FE(Mg) = фракция экскреции магния (%)
UMg = концентрация магния в моче (mmol/L)
PMg = концентрация магния в плазме (mmol/L)
Ucr = концентрация креатинина в моче (g/dL)
Pcr = концентрация креатинина в плазме (g/dL)
NB: Концентрация магния в плазме, PMg умноается на 0,7т.к. 70% общего магния плазмы не связано с альбумином и свободно фильтруется в почечных клубочках.

V.4 Нарушения метаболизма фосфора

Содержание фосфатов в организме, как и количество кальция, регулируется эндокринной системой и зависит от уровня витамина D, который усиливает всасывание фосфатов в кишечнике. Паратиреоидный гормон усиливает почечную экскрецию фосфатов. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) и другие фосфат- ионы подавляют реабсорбцию фосфатов в почках. Концентрация всех фосфат- ионов в плазме прямо влияет на реабсорбцию фосфатов в почках. Гипофосфатемия приводит к увеличению реабсорбции и снижению экскреции. Основное количество фосфатов содержится в костной ткани (> 80%) и в форме внутриклеточных органических фосфорных соединений. Концентрация фосфатов в плазме (в норме 2,5-4,5 мг/дл) измеряется в клинических лабораториях как концентрация фосфора в виде ион-органических соединений. Основное количество составляют свободные ионы $HPO4^{-2}$ и H_2PO4^{-} имеющие молярное отношение 4:1 при нормальном значении pH крови. Поскольку валентность ион- органических фосфат-ионов меняется при изменении pH, концентрация фосфатов выражается в ммоль/л или мг/дл (1ммоль/л = 31мг/дл).

V.4.1 Гипофосфатемия

Умеренная гипофосфатемия часто выявляется у пациентов в критическом состоянии. Наиболее частые причины – это: перемещение соединений фосфора в клетку, потери с мочой, потери в кишечнике, снижение всасывания и нарушение регуляции обмена фосфора на фоне патологических процессов. У большинства пациентов есть одновременное взаимодействие многих факторов. Избыточным выделение фосфатов с мочой считается, когда фракция экскреции фосфатов >5%, а концентрация в моче >100 мг/дл. Гипофосфатемия может быть при низком, нормальном или высоком содержании фосфатов в организме, поскольку концентрация фосфатов в крови очень сильно зависит от перемещения фосфор- содержащих соединений в клетку или обратно, во внеклеточное пространство. Важно, что общий дефицит фосфора в организме может быть у пациентов с нормальным, или даже с повышенным уровнем фосфатов в плазме. Пациенты с хроническим алкоголизмом, диабетическим кетоацидозом, острым респираторным алкалозом и синдромом перекармливания (“refeeding syndrome”) особенно часто страдают выраженной, острой гипофосфатемией. У хронических алкоголиков, даже при нормальном уровне фосфатов в крови, часто есть общее снижение количества фосфатов в организме, поэтому высок риск острого развития тяжелой гипофосфатемии.

Клинические проявления.

Симптомы и проявления гипофосфатемии в наибольшей степени связаны с дефицитом внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ). В результате нарушаются многие клеточные функции. Кроме того снижение количества 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах усиливает связь (афинность) гемоглобина с кислородом, в результате снижается доставка кислорода к тканям. У большинства пациентов с клинически значимой гипофосфатемией уровень фосфата в плазме ниже 1,5-2 мг/дл. Хроническая гипофосфатемия сопровождается снижением минерализации и плотности костной ткани, остеопатиями, искривлениями костей и остеомаляцией. При этом наблюдается повышение выделения кальция с мочой. Наиболее значимые последствия острой гипофосфатемии у пациента в критическом состоянии – это: рабдомиолиз (наиболее часто у алкоголиков с гипофосфатемией), снижение сократимости миокарда и активности дыхательной мускулатуры. Снижение сердечного выброса и дыхательная недостаточность, а также слабость скелетной мускулатуры и моторики кишечника чаще имеют обратимый характер. Повышение возбудимости тканей, парестезии, спутанность сознания, судороги и кома при гипофосфатемии рассматривают как следствие ишемии центральной нервной системы. Несмотря на то, что при гипофосфатемии есть нарушение функции тромбоцитов, повреждение эритроцитов и лейкоцитов, клинически значимый гемолиз и нарушения свертывания крови из-за тромбоцитопатий – редкость. Повышение частоты инфекционных осложнений и развития сепсиса при гипофосфатеми убедительно не доказано.

Лечение.

Лечение гипофосфатемии (менее 1 мг/дл) показано если есть клинические проявления, или если анамнез и особенности течения болезни позволяют предположить дефицит фосфатов в организме (например хронический

алкоголизм). Острая гипофосфатемия развившаяся вследствие перемещения фосфатов внутрь клетки при нормальном общем количестве фосфатов в организме требует патогенетического похода (например, при развитии респираторного алкалоза), то есть коррекции процессов лежащих в основе перемещения фосфатов в клетку. Назначение препаратов фосфора в данной ситуации является ошибкой. С другой стороны, когда захват фосфатов клетками происходит на фоне общего дефицита фосфора в организме при хроническом алкалозе и при синдроме перекармливания истощенного пациента (“refeeding syndrome”) препараты фосфора пациенту нужны.

Пациентам с гипофосфатемией на фоне диабетического кетоацидоза при выведении из критического состояния и нормализации диеты обычно не требуется введение препаратов фосфора и нормализация гомеостаза происходит спонтанно.

Пациентам с гипофосфатемией, вызванной дефицитом витамина D или нарушением усвоения витамина D, следует проводить адекватную заместительную витаминотерапию. Возмещение дефицита фосфатов проводится эмпирически, поскольку концентрация фосфора в плазме не отражает общего количества фосфатов в организме. Использование фосфор-связывающих препаратов отменяется. Предпочтительнее оральное или энтеральное возмещение дефицита фосфора. Наиболее простой и безопасный способ – это введение в диету молока, которое содержит примерно 0,9-1 мг фосфора в миллилитре. Для типичного пациента возможно назначение лекарств содержащих фосфор в дозировке соответствующей 1000-2000 мг (32-64 ммоль) элементарного фосфора в сутки в течение 7-10 дней. Более высокие дозы могут потребоваться пациентам с устойчивыми потерями фосфора с мочой. Пищевые добавки, содержащие фосфор в более высоких дозах могут плохо переноситься пациентом из-за развития диареи. Важно помнить, что различные пищевые добавки-носители фосфора содержат разное количество калия и/или натрия. Этот фактор следует учитывать при назначении пациентам с нарушениями с нарушениями гомеостаза этих электролитов. В тех случаях, когда энтеральное введение невозможно терапию начинают парентерально в дозировке эквивалентной 1000-3000 мг (30-90 ммоль) элементарного фосфора в сутки. При этом обязателен контроль концентрации фосфата и кальция в плазме. Рекомендуется обеспечить 0,08-0,16 ммоль (2,5-5 мг) элементарного фосфора на кг массы пациента за 6 часов, с учётом выраженности дефицита фосфора и возможных осложнений. Важно знать, что когда на фоне исходной гипофосфатемии развивается рабдомиолиз на фоне и вследствие разрушения мышц формируется гиперфосфатемия (при этом может сохраняться гипокальциемия). Осложнения при парентеральном возмещении дефицита фосфатов могут проявляться гипокальциемией, гиперкалиемией и гипернатриемией, в зависимости от состава используемого препарата. Возможно формирование метастатических кальцификатов.

Причины гипофосфатемии.

Хронический алкоголизм

Снижение всасывания в кишечнике
- Антациды
- Хроническая диарея/нарушение всасывания

Злокачественные заболевания
- Паратиреод-гормон-продуцирующие опухоли
- Онкогенная остеомяляция

Почечные потери фосфатов
- Лекарства (ifosfamide, cyclophosphamide, cisplatin, aminoglycosides)
- Петлевые диуретики
- Первичный гиперпаратиреоидизм
- Фаза восстановления после диабетического кетоацидоза

Перемещение фосфатов в костную ткань
- Ожоги (под действием цитокинов)
- Синдром «голодных костей» (Hungry bone syndrome)
- Синдром перекармливания истощенного пациента(Refeeding syndrome)
- Респираторный алкалоз

V.4.2 Гиперфосфатемия

Здоровые почки способны эффективно выводить из организма большие количества фосфатов, поэтому наличие/выявление гиперфосфатемии обычно свидетельствует о сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 25-30 мл/мин). Причина снижения СКФ – это наличие острого повреждения почек или хронической почечной недостаточности. При исходно сохранной функции почек к гиперфосфатемии может приводить поступление больших объёмов экзогенных фосфатов или массивное высвобождение фосфатов из внутриклеточного пространства во внеклеточное. (но острая выраженная гиперфосфатемия, в свою очередь может приводить к развитию почечной недостаточности). Наиболее частое применение экзогенных солей фосфатов – это использование солевых слабительных при подготовке пациента к колоноскопии. Часто используемый слабительный состав фосфата натрия для перорального приёма содержит 21 ммоль/5 мл элементарного фосфора. Передозировка этого и подобных препаратов может приводить к формированию гиперфосфатемии, острым повреждениям почек, формированию ХПН, нефрокальциноза и летальному исходу. Перераспределение собственных фосфатов внутри организма наиболее часто является следствием респираторного алкалоза, рабдомиолиза и синдрома лизиса опухоли. Рабдомиолиз и синдром лизиса опухоли нередко сопровождается и другими расстройствами электролитного гомеостаза (гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипокальциемия) и гиперурикемией (повышенное содержание мочевой кислоты в крови).

Клинические проявления.

Симптомы гиперфосфатемии первично связаны с одновременно проявляющейся гипокальциемией (спастика, парестезии, и т.д.) и выпадением метастатических кальцификатов мягких тканей в том числе в структурах проводящей системы сердца. Гипокальциемия, возникающая на фоне гиперфосфатемии связана с ингибированием витамина D, выпадением нерастворимых солей фосфата кальция (гипс) и нарушение всасывания кальция в кишечнике.

Лечение.

Если хроническая или острая гиперфосфатемия, не связана с симптоматической гипокальциемией, то назначается диета с низким содержанием фосфатов (800-1000 мг в день) и пероральное использование фосфат-связывающих препаратов. Пероральные фосфат-связывающие препараты наиболее эффективны если применяются во время приёма пищи, хотя и отмечается некоторый эффект этих лекарств у пациентов получающих парентеральное питание. Фосфат- связывающие препараты на основе соединений алюминия весьма активны, но могут проявлять токсичность, прежде всего по отношению к костной ткани, мышечной ткани и ЦНС. Эти препараты сегодня используют в виде коротких курсов для лечения тяжелой гиперфосфатемии. Гидроокись алюминия не следует использовать у пациентов получающих цитрат-содержащие лекарства; это связано с тем, что цитраты увеличивают всасывание алюминия в кишечнике, что повышает вероятность развития токсических эффектов алюминия. Экзогенные источники фосфатов (например в составе парентерального питания) по возможности следует исключить. При отсутствии почечной недостаточности

назначение одного – двух литров физиологического раствора в течение 2-х часов увеличивает экскрецию фосфата с мочой. Гемодиализ дает положительный эффект в коррекции гиперфосфатемии у пациентов с острой и с хронической почечной недостаточностью, но не является приоритетным методом коррекции гиперфосфатемии.

Причины гиперфосфатемии.

Снижение экскреции почками

- Острые и хронические заболевания почек Бисфосфонаты (Bisphosphonates) Гипопаратиреоидизм
- Тиреотоксикоз
- Цинакальцет (Cinacalcet) (препарат для лечения карциномы паратиреоидных желез)

Экзогенное постуление фосфатов

- Энтеральное поступление лекарств и пищевых добавок, содержащих фосфаты
- Внутривенное поступление фосфатов.

Выход из внутриклеточной жидкости в интерстиций

- Гемолиз (массивный, острый)
- Злокачественная гипертермия
- Метаболический ацидоз
- Рабдомиолиз
- Распад (лизис) опухоли (Tumor lysis syndrome)

Список
литературы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайтон А.К.,Холл Дж.Э. Медицинская физиология Москва «Логосфера» 2008

2. Кадашев Б.А.,Владимирова В.П. Гипоталамо-гипофизарные нарушения при краниофарингиомах. В книге "Нейроэндокринология", Ярославль, "ДИА-пресс", 1999, 308.

3. Петеркова В.А, Алексеева Р.М.,Безлепкина О.В., и др. Детская эндокринология. // В кн. «Алгоритм диагностики и лечения болезней эндокринной системы».- Под. ред. Дедова И.И..- М.-1995.

4. Савин И.А. Интенсивная терапия осложненного течения послеоперационного периода у детей с опухолями головного мозга. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2007.

5. Фадеев В.В.: III всероссийская научно-практическая конференция: Актуальные проблемы нейроэндокринологии 2003г., стр.113-116

6. Шмидт Р.,Тевс Г.Физиология человека Москва «Мир» 2005

7. Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia N Engl J Med 2000 No20; V 342: 1493-1499

8. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia N Engl J Med 2000 No21; V 342: 1581-1589

9. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, Thompson C J. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 May;60(5):584-91.

10. Aimaretti G, Ghigo E. Traumatic brain injury and hypopituitarism. Scientific World Journal. 2005 Sep 15;5:777-81

11. Antunes-Rodrigues J., de Castro M., Elias L.L.K., Valenc a M.M., M.McCann S. Neuroendocrine Control of Body Fluid Metabolism. Physiol Rev 84: 169–208, 2004

12. Arieff AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. N.Engl J Med 314:1529-35, 1986.

13. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI: Treatment of symptomatic hyponatriemia and its relation to brain damage. N.Engl J Med 317:1190-5, 1987.

14. Barquist E, Kitton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. J Trauma 1997;42:27-31.

15. Bederson JB, et al., Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Stroke 2009;40;994-1025;

16. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jul;79(7):753-9. doi: 10.1136/jnnp.2007.132837

17. Brody MJ, and Johnson AK. Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation, and hypertension. In: Frontiers in Neuroendocrinology, edited by Martini L, and Ganong WF. New York: Raven, 1980, p. 249-292.

18. Choux M., G.Lena, L.Genitory. Craniopharyngioma in Children: Surgical Consideration. In: Craniopharyngioma. Surgical Treatment. Giovanni Broggi (Ed). Springer-VerlagItalya, Milano 1995.

19. De Sanctis V, Sprocati M, Govoni M R, Raiola G. Assessment of traumatic brain injury and anterior pituitary dysfunction in adolescents Georgian Med News. 2008 Mar;(156):18-23.

20. DeVile CJ, Grant DB, et al. Management of child craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? J Neurosurg 85: 73 – 81, 1996.

21. Dooling E, Winkelman C. Hyponatremia in the patient with subarachnoid hemorrhage. J Neurosci Nurs. 2004 Jun;36(3):130-5

22. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 6-th edition, Thieme, New York, pp 1013, 2006.

23. Giuliani C , Peri A Effects of Hyponatremia on the Brain J. Clin. Med. 2014, 3, 1163-1177;

24. Halperin M. L. and Goldstein M. B. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 4ed 2010 «Saunders ELSEVIER»

25. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: A review. Neurosurgery 38:152-60, 1996

26. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol. 1990 Jan;27(1):106-8.

27. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. J Neurosurg. 1992 Jan;76(1):47-52.

28. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. J Neurosurg. 1999 Feb;90(2): 251-7.

29. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S, Hütter BO, Rohde V, Gressner A, Matern S, Gilsbach JM. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Oct;89(10): 4986-92.

30. Lanken P.N., Manaker S. Intensive Care Unit Manual 2ed 2013 «Elsevier»

31. Martin PJ, Young CA Central pontine myelinolysis: clinical and MRI correlates Postgrad Med J 1995; 71: 430-442

32. Martin RJ Central Pontine and Extrapontine myelinolysis: The Osmotic Demyelination syndromes J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(Suppl III): iii 22 – iii 28.

33. McManus ML, Churchwell KB,Strange K, Regulation of Cell Volume in Health and Disease N Engl J Med 1995 No19; V 333: 1260-1266

34. Powner DJ, Boccalandro C, Alp MS, Vollmer DG. Endocrine failure after traumatic brain injury in adults. Neurocrit Care. 2006;5(1):61-70.

35. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002 Apr;50 (4):749-55; discussion 755-6.

36. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. Neurol Res. 2000 Mar;22(2):151-5

37. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. JAMA. 2007 Sep 26;298(12): 1429-38

38. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O. Atrial natriuretic polypeptide in patients with subarachnoid haemorrhage due to aneurysmal rupture. Correlation to hyponatremia. Acta Neurochir (Wien). 1989;97(1-2):53-61.

39. Simon E.E. Hyponatremia: Evaluation and Treatment Springer New York; 2013

40. Strange K. Cellular volume homeostasis. Adv Physiol Educ. 28: 155–159, 2004

41. Timbonnier M: Antidiuretic hormone: regulation, disorders, and clinical evaluation. In neuroendocrinology, Barrow DL and Selman W, (eds.) Concepts in neurosurgery. Williams and Wilkins, Baltimore, 1992, Vol.5:pp 19-30.

42. The Blood-Brain and Other Neural Barriers Reviews and Protocols Edited by Sukriti Nag Springer-Humana press 2011

43. Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM: Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. Front Horm Res 13:247-65, 1985

44. Vingerhoets F, de Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolarity in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "cerebral salt wasting syndrome". Acta Neurochir (Wien). 1988; 91(1-2):50-4.

45. Zygun DA. Sodium and brain injury: do we know what we are doing? Crit Care. 2009; 13(5): 184. doi: 10.1186/cc8014. Epub 2009 Sep 3.

46. Wolfson A.B. “Endocrine and metabolic emergencies”, Churchill Livingstone, 1990, p.174-175.

47. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. Ann Neurol. 1985 Aug;18(2):211-6.

48. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1991 Dec;22(12):1519-24.

49. Wijdicks EF, Schievink WI, Burnett JC Jr. Natriuretic peptide system and endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1997 Aug; 87 (2):275-80.

50. Zheng W., Chodobski A. The Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier «Taylor & Francis Group» 2005

Предметный указатель

А

Авогадро постоянная (число) – стр.13
АДГ– стр. 147-152, 164, 171, 177, 188-193
Аквопорин – стр. 95, 117, 147-151, 177, 268
Активный транспорт – стр. 19, 27, 94, 98, 105, 146
Активный транспорт кальция – стр.100
Активный транспорт иона водорода – стр.100
Активный транспорт через клеточный слой – стр. 105
Альдактон – стр. 182
Альдостерон – стр. 114, 127, 144-146, 161
Амилорид – стр. 184
Аналоги АДГ – стр. 152, 244-245, 250, 252
Антагонисты АДГ – стр. 152
Антагонисты альдостерона – стр. 145, 166, 171, 182, 249
Антидиуретический гормон (АДГ, Вазопрессин) – стр. 147-152,188-193
Ангиотензин – стр. 127, 161-166, 184-193, 258, 271, 303
Ангиотензин – превращающий фермент (АПФ) – стр.127, 162, 165,
Ангстрем – стр. 11
Артериолы – стр. 60-63, 124-126
Астроциты – стр. 209, 210, 216, 222,
Атомная единица массы – (дальтон) стр. 12

Б

Базальная мембрана – стр. 54-55, 122, 209, 214,
Барорецепторы – стр. 191
Блокаторы рецепторов ангиотензина БРА (Angiotensin Receptor Blockers (ARB) – стр. 166
Буфенокс – стр. 176, 178

В

Вазогенный отёк мозга – стр. 220
Вазомоция – стр. 64
Вазопрессин (Антидиуретический гормон АДГ) – стр. 251, 267, 280-296
Ваптаны – стр. 152,
Верошпирон – стр. 182
Внутрисосудистая жидкость – стр. 37
Внесосудистая жидкость – стр. 36-37
Внеклеточная жидкость – стр. 36-47, 49
Внутрисосудистое пространство – стр. 39
Внутриклеточное пространство – стр. 36, 40 – 45
Взаимодействие сил Старлинга – стр. 79
Водная интоксикация – стр. 190
Всасывание электролитов в кишечнике – стр. 111
Вторично-активный транспорт – стр. 98, 100, 102

Г

Гемато-ликворный барьер – стр. 210
Гемато-энцефалический барьер – стр. 205
Генерализованный отечный синдром – стр. 288, 293, 295
Гипоталамус – стр. 189
Гиперволемия – стр. 234-238, 244 – 248, 250-254
Гиперосмотическая жажда – стр.191
Гиповолемия – стр. 234-239, 243 – 249, 254
Гликопротеины – стр. 56, 92
Гликокаликс – стр. 92-93, 108, 122
Грамм-эквивалент – (Моль эквивалент) – стр. 17
Градиент концентраций – стр. 94-100, 146, 221, 300
Гидростатическое давление в капилляре – стр. 74, 76, 79, 123
Гидростатическое давление тканей – стр. 77
Гиперальдостеронизм – стр. 164-165, 171, 300
Гидрохлортиазид – стр. 180

Д
Дальтон (атомная единица массы) – стр. 12
Два типа нефронов – корковые и юкстамедуллярные – стр. 117
Дециметр – стр. 11
Диакарб (ацезоламид) – стр. 133, 174-176
Диффузия – стр. 18
Диффузия через мембрану – стр. 18
Диффузия облегчённая – стр. 19
Диффузия воды – стр. 19
Дистрибутивный шок – стр. 64

З
Закон Ван-Гоффа – стр. 22
Закон Ома – стр. 126
Закон Старлинга для капилляра – стр. 69 74,123
Застойная сердечная недостаточность – стр. 237, 271

И
Ингибиторы АПФ – стр. 165,166, 303
Ингибиторы карбоангидразы – стр. 174
Ингибиторы ренина – стр. 165,
Индапамид – стр. 179
Интерстициальная жидкость – стр. 37, 42-50, 77, 210, 245, 276
Интерстициальное пространство – стр. 40, 41
Интерстициальный отёк мозга – стр.221

К
Капилляры – стр. 62-63
Карбоангидраза – стр.132,138,174-175
Кишечная ворсинка – стр. 109
Кишечная крипта – стр.109
Клаудины – стр. 208
Клеточная мембрана – стр. 47, 87, 93-104, 108
Клиренс – стр. 157-160
Клиренс инулина – стр. 157
Клиренс креатинина – стр. 158
Клиренс парааминогиппуровой кислоты – стр.159
Клиренс свободной воды – стр.160
Клиренс осмолярный (осмолярный клиренс) – стр. 159-160
Клопамид – стр. 179
Коллаген – стр. 51
Концентрация – стр. 16
Концентрация молярная – стр.16
Концентрация моляльная – стр.16
Концентрация массовая – стр. 16
Концентрация нормальная – стр.17
Концентрация воды – стр. 19, 20
Коэффициент осмотического отражения Ставремана – стр. 75, 82
Коэффициент фильтрации – стр. 74-75
Коллигативные свойства растворов – стр. 29
Коллоидные растворы – стр. 15
Коллоидно-осмотическое давление– стр. 70-82, 86, 123, 129
Компартмент – стр. 34-41, 49, 153
Конкурентные антагонисты альдостерона – стр.144, 166, 182, 248
Контртранспорт – стр.101,113, 142,143
Котранспорт – стр.100, 112, 131-138, 142, 180, 201
Кровоснабжение нефрона – стр.119
Кровоснабжение почечного клубочка – стр.119

Л
Лимфа и лимфатическая система – стр. 37, 41, 53, 69, 81-86, 123

М
Максимальный транспорт – стр. 134
Маннит (маннитол) – стр. 70, 135, 172
Масса – стр.14
Массовая доля – стр. 16
Миелинолиз – стр. 203, 225, 227, 283
Микроциркуляция - стр. 61-62, 129, 204
Микрометр – стр. 11
Микрон – стр. 11
Миллимикрон – стр. 11
Миллиметр – стр. 11

Мозговые капилляры (строение) – стр. 206.
Мозговой натрийуретический пептид МНП (BNP) – стр. 168
Моль – стр. 13
Мольная (молярная) доля – стр. 16
Моль эквивалент (Молярная масса эквивалента или Грамм-эквивалент) – стр. 17
Монро-Келли доктрина – стр. 204
Мочевина – стр. 153, 173, 198, 209

Н

Набухание клетки (Swelling) – стр. 195
Нанометр – стр. 11
Натрий-водородный контртранспорт– стр. 102
Натрий-кальциевый контртранспорт – стр. 102
Натрийуретический пептид-С ЦНП (CNP) – стр. 168
Немедленный ответ (на изменение объёма клетки) – стр. 224
Несиритид (Натрекор) – стр. 170
Nesiritide (Natrecor) – стр. 170
Нефрогенный несахарный диабет – стр. 243
Нефрон – стр. 116-120, 125, 126
Нефротический синдром – стр. 122
Нормоволемия – стр. 234-238, 245-247

О

Облегчённая диффузия – стр. 19, 94, 96-97
Объём – стр. 14
Объёмная доля растворённого вещества – стр. 16
Общий объём воды – total body water– TBW – стр. 34, 49, 245
Оксодолин – стр. 180
Ориентация клеточной мембраны – стр. 93
Осмолярный клиренс – стр. 159-160
Осмос – стр. 20-29
Осмостат (настройка) – стр. 191
Осмотическое давление – стр. 20-31
Осмотические диуретики – стр. 70, 135, 171
Осмотическая концентрация – стр. 24
Осмотическая демиелинизация – стр. 229
Осмотический отёк мозга – стр. 222
Осмоль – стр. 25-26, 30
Осмолит – стр. 196
Осмоляльность – стр. 26-31,
Осмолярность – стр. 26-31, 44-45
Осмотический шифт – 273
Осмометры: мембранные, криоскопические, испарительного типа – стр. 29
Органические осмолиты – стр. 198

П

Первично-активный транспорт – стр. 98, 102, 114
Перициты – стр. 54-55, 206, 209
Пиноцитоз – стр. 68
Перманентный несахарный диабет – стр. 243, 285
Петлевые диуретики – стр. 176, 178, 200, 302, 319
Пиретанид – стр. 176
Плотность – стр. 14
Плотные контакты – стр. 105, 111, 132, 207
Предсердный натрийуретический пептид ПНП (ANP) – стр. 168
Протеогликаны – стр. 51
Противоточный концентратор –стр.139
Псевдогипонатриемия и осмотический шифт – стр. 272
Псевдогипонатриемия – стр. 272

Р

Равновесие Доннана – стр. 32
Размеры – стр. 11
Раствор – стр. 15
Растворитель – стр. 15
Растворы коллоидные – стр. 15
Реабсорбция – стр. 66-79, 123-166
Ренин – стр. 125, 127, 162-170, 183-193
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – стр.1 65, 188, 193, 258

С
Сантиметр – стр. 11
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – стр. 124-127, 169
Сморщивание клетки (Shrink) – стр. 195
Спиронолактон – стр. 182
Синтетические аналоги АДГ – стр. 250
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона – стр. 254, 265, 267
Синдром Пархона – 267
«Синдром избыточного антидиуреза»– стр. 267
Сольтеряющий синдром – стр. 254, 261

Т
Таниците – стр. 214
Тиазидные диуретики – стр. 180, 142
Тоничность – стр. 26-28, 31, 303
Торасемид – стр. 176, 179
Транзиторный несахарный диабет – стр. 243, 285
Транспорт иона бикарбоната – стр. 132, 138,
Трансформация синдромов ВЭН – стр. 286
Трёхфазный несахарный диабет – стр. 243, 285, 287
Триамтерен – стр. 184

У
Уродилатин – стр. 168

Ф
Фактор эквивалентности – стр. 17
Фильтрация – стр. 22, 65-95, 116, 121-129, 134
Фильтрационный отёк мозга (Интерстициальный отёк мога) – стр. 222
Фосфолипиды – стр. 89
Фуросемид – стр. 176

Х
Хроническая сердечная недостаточность – стр. 237, 271

Ц
Центральный несахарный диабет – стр. 243
Циклометиазид – стр. 180
Цитотоксический отёк мозга – стр. 221, 222, 225

Щ
Щёточная кайма стр. 108

Э
Эквивалентность – стр. 16
Эквивалент или Эквивалент вещества или Эквивалент химический – стр. 16
Электрогенный транспорт – стр. 111,
Эплеренон – стр. 184
Этакриновая кислота – стр. 176
Эффективная осмоляльность – стр. 27, 28
Эластин – стр. 51
Эндотелиальные клетки (Эндотелиоциты) – стр. 54-55, 122, 206-209, 213
Эплеренон – стр. 182

Ю
Юкстагломерулярный аппарат – стр. 125, 142
Юкстамедуллярный нефрон – стр. 117
Cerebral salt-wasting syndrome (CSW)– стр. 254, 261
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) – стр. 254, 265, 267
«Schwartz-Bartter syndrome» – стр. 267

И.А. Савин, А.С. Горячев

ВЭН

Водно-электролитные нарушения
в нейрореанимации

Верстка: ООО «АКСИОМ ГРАФИКС ЮНИОН»

тираж _ экз.

e-mail: alexander.goriachev@gmail.com

Подписано в печать 00.00.2015, формат 148x210 мм, заказ № 0306
Допечатная подготовка макета ООО «АКСИОМ ГРАФИКС ЮНИОН»
Отпечатано в ООО «АКСИОМ ГРАФИКС ЮНИОН»
www.axiomgraphics.ru

© И.А. Савин, А.С. Горячев, 2015

Все права защищены

Москва – 2015

ISBN 978-5-905887-03-1

9 785905 887031