

УДК 612.46-612.015.2



ГОЖЕНКО А.І., КРАВЧУК А.В., СІРМАН В.М., НИКИТЕНКО О.П., РОМАНІВ Л.В.
Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»,
м. Одеса

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ: ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИКИ ЙОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Резюме. У статті обґрунтовані та показані основні механізми включення функціонального ниркового резерву, його фізіологічне значення. Детально описана запропонована та апробована авторами методика визначення функціонального ниркового резерву шляхом проведення водно-сольового навантаження, доведена її діагностична цінність.

Ключові слова: швидкість клубочкової фільтрації, функціональний нирковий резерв, хронічна хвороба нирок, водно-сольове навантаження, кліренс креатиніну.

Як відомо, нирки — це орган, який відіграє головну роль у регуляції гомеостазу організму.

Наприкінці 60-х і аж до початку 90-х років ХХ сторіччя в літературі склалося загальновизнане уявлення про те, що основне місце в регуляції та виконанні гомеостатичних функцій нирок належить керованій зміні процесів каналцевої реабсорбції й секреції у фізіологічних умовах, а також що їх ушкодження за умов патології сприяє порушенню гомеостазу [9, 16]. Одночасно передбачалося, що величина клубочкової фільтрації є дуже стабільним показником і особливо у фізіологічних умовах, надзвичайно мало змінюється, лише в умовах патології спостерігається, як правило, зниження клубочкової фільтрації [12].

Однак останнім часом стало відомо, що в умовах, які відносяться до фізіологічних, пов'язаних із природними коливаннями водних, харчових навантажень й інших видів впливу на організм людини, спостерігаються також і зміни клубочкової фільтрації [2].

А втім механізму й ролі змін клубочкової фільтрації до останнього часу суттєва увага не приділялася. І лише наприкінці 80-х років уперше почали звертати увагу на те, що величини клубочкової фільтрації в умовах функціонального спокою, а та-

кож при виконанні різних навантажень і при зміні гомеостатичних функцій нирками можуть істотно коливатися [2]. Причому стало ясно, що в більшості випадків виконання тих чи інших видів роботи нирок супроводжується збільшенням обсягу клубочкової фільтрації, у результаті чого було сформоване уявлення про те, що в умовах відносного спокою нирки клубочкова фільтрація знаходиться на фізіологічному мінімально низькому рівні. Тоді як виконання додаткових функцій, включення в дію ряду адаптивних реакцій супроводжується збільшенням клубочкової фільтрації. Відтак ця різниця між показниками величин клубочкової фільтрації в умовах спокою організму й при виконанні додаткової роботи була названа функціональним нирковим резервом (ФНР) [17, 18].

Адреса для листування з авторами:

Гоженко А.І.
65039, м. Одеса, вул. Канатна, 92,
ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

© Гоженко А.І., Кравчук А.В., Сірман В.М.,

Никитенко О.П., Романів Л.В., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ФНР визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації [5, 6].

ФНР відображає спроможність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), як правило, на 5–60 % на різні навантаження [1, 7].

Вперше термін «функціональний нирковий резерв» був введений в клінічну практику J. Bosch і співавторами в 1983 році [18].

Кількісною мірою ФНР є різниця між максимальною швидкістю і її базальним рівнем, виражена у відсотках від вихідного рівня. Залежно від ступеня підвищення швидкості клубочкової фільтрації у відповідь на стимули розрізняють збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більше ніж на 10 %, знижений ФНР — при зростанні ШКФ у відповідь на стимул на 5–10 % і відсутність резерву фільтрації — при прирості ШКФ менше ніж на 5 % [13]. У здорових осіб приріст ШКФ у відповідь на функціональну стимуляцію частіше за все коливається від 10 до 60 %, що відображає збереження ФНР і нормальний рівень тиску крові в ниркових капілярах [2]. Відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, у режимі якого працює нирка, є гранично високим, і це розглядається як еквівалент станам гіперфільтрації [4]. Такий стан часто виявляється при хронічній нирковій недостатності (ХНН), артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, в осіб з єдиною ниркою [3, 10].

Для досягнення граничної величини ШКФ використовують навантажувальні тести з введенням речовин, здатних підвищувати КФ. Збільшення ШКФ і ниркового кровотоку при підвищеному споживанні чи гострих навантаженнях білком — добре відомий феномен. До цього часу ФНР досліджувався шляхом навантаження м'ясним білком, введення суміші амінокислот чи ізольованого введення гліцину або аргініну, внутрішньовенного введення допаміну в малих дозах, глюкагону [4, 6]. Окрім традиційного білкового навантаження, для визначення ФНР застосовувалось також і жирове. Деякі автори оцінювали ФНР методом гострого перорального навантаження соєвим ізолятом [14].

Проте всі подальші дослідження щодо можливості вивчення ФНР після навантаження білковими сумішами чи внутрішньовенними введеннями розчинів амінокислот, а тим більше гормонів та біоактивних речовин не привели до розробки ефективної та доступної для клінічних умов методики визначення ФНР.

Раніше в експериментах на щурах було показано, що у фізіологічних умовах головним чинником, який впливає на величину ШКФ, є баланс натрію, що залежить значною мірою від надходження іона до організму. Встановлено, що найнижчі показники ШКФ притаманні тваринам, які знаходились на раціоні харчування з мінімальною кількістю натрію, зростання споживання якого призводило до підвищення ШКФ, яка досягала максимуму при

використанні для пиття тварин 0,9% розчину хлориду натрію [11]. Було також встановлене зростання ШКФ, яке відбувається як в умовах утримання на такому харчовальному раціоні, так і у відповідь на гостре сольове навантаження.

Були показані та обґрунтовані такі основні механізми включення ФНР: збільшення натрію в організмі призводить до зростання об'ємів позаклітинного та внутрішньосудинного просторів із подальшим підвищенням синтезу передсердного натрійуретичного гормону, пригніченням внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи, підвищення синтезу в нирках простагландинів (ПГ) та оксиду азоту. Переважання вазодилатуючих факторів ПГ та оксиду азоту над вазоскорочуючими призводить до збільшення ниркового кровообігу та зростання ШКФ [13].

На нашу думку, головним параметром, зміна якого супроводжується реалізацією ФНР, є об'єм позаклітинної рідини. Так, розрахункове відхилення (збільшення) об'єму позаклітинної рідини 2,5 % та менше, за нашими даними, призводить до збільшення ШКФ унаслідок включення ФНР [8].

У подальших дослідженнях на нефрологічно здорових особах підтверджені основні положення, що були сформульовані в експериментальних дослідженнях. Окрім того, у дослідях з вивчення ШКФ при навантаженні розчином хлориду натрію з концентрацією 0,05–1 % встановлено, що значуще підвищення ШКФ відбувається при прийомі сольового розчину з концентрацією натрію хлориду 0,5 % у кількості 0,5 % від маси тіла, що викликає включення ФНР та механізмів виведення з організму надлишку натрію хлориду і осмотично активних речовин, яке спрямоване на нормалізацію водно-сольового гомеостазу [2, 15]. Подальше збільшення концентрації хлориду натрію не супроводжується зростанням екскреції креатиніну, а при більших його концентраціях зменшується діурез і нирка починає працювати в режимі концентрування.

Ураховуючи, що в літературі немає єдиної точки зору на механізми включення ФНР, а це обмежує його використання для висновків щодо діагностичної ролі, а також не вказує на шляхи удосконалення методик його визначення, нами була запропонована та апробована така методика визначення ФНР.

Для визначення ФНР, тобто наявності та величини зростання ШКФ після сольового навантаження слід дослідити ШКФ спокою в умовах стаціонару. Як показали наші дослідження, можливі два варіанти визначення. Перший та найбільш точний — це визначення ШКФ за добовим кліренсом креатиніну (КК) за формулою:

$$ШКФ_d (\text{мл/хв}) = \frac{ЕК}{1440 \text{ хв}} / P_K \cdot 1000,$$

де $ШКФ_0$ — добова швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв, $ЕК$ — екскреція креатиніну за добу, що дорівнює $U_k \cdot D$, U_k — концентрація креатиніну в сечі, зібраній за добу, ммоль/л, D — кількість сечі за добу, мл, P_k — концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л.

Сечу збирають за добу, зберігаючи проби в холодильнику. Кров для дослідження забирають натще в день дослідження.

За другим варіантом можливо розрахувати ШКФ за формулою Кокрофта — Голта, оскільки, як показали наші дослідження, розрахункові показники практично не відрізняються від результатів, отриманих при визначенні ШКФ за допомогою добового КК у разі відсутності суттєвих змін функцій нирок упродовж дослідження ФНР [15]. Оскільки наші дослідження ФНР у здорових осіб ми розпочали ще у 2008 році, то для визначення базального рівня ШКФ ми використували саме формулу Кокрофта — Голта, хоча із 2012 року використовується формула розрахунку ШКФ GFR-EPI, яка є більш коректною [7, 19]. При перерахунку базального рівня ШКФ за двома вищевказаними формулами показники практично збігалися.

Наступного дня після визначення ШКФ за даними добового діурезу або при розрахунку за формулою Кокрофта — Голта або GFR-EPI зранку натще після спорожнення сечового міхура обстежуваний випиває 0,5% розчин натрію хлориду в кількості 0,5 % від маси тіла за 3–5 хв. Наприклад, при масі досліджуваного 70 кг це становить 350 мл. Такого об'єму та концентрації розчину достатньо для утворення необхідної загальної кількості сечі та фізіологічного подразнення сечового міхура і його повного спорожнення. При споживанні меншої кількості соляного розчину протягом наступної години не завжди вдається отримати достатній об'єм сечі, необхідний для подальших досліджень, навпаки, при споживанні більшого об'єму хлориду натрію створюється додаткове навантаження на серцево-судинну систему — відбуваються зміни об'єму циркулюючої крові, артеріального тиску тощо, і ниркова відповідь буде при цьому загальним результатом як зміни водно-соляного балансу організму, так і роботи серцево-судинної системи.

Після навантаження впродовж однієї години пацієнт знаходиться в положенні сидячи. Через годину спорожнює сечовий міхур. Вимірюється загальний об'єм виділеної сечі, та з неї відбирається проба для визначення концентрації креатиніну.

У сечі та плазмі крові визначається концентрація креатиніну загальноприйнятим методом із пікриновою кислотою. У подальшому розраховується відсоткове відношення діурезу індукованого до діурезу добового у величинах, приведених до 1 хв.

Надалі розраховували ШКФ за КК при індукованому соляовому діурезі за формулою:

$$KK_{60} = \frac{ЕК}{60} / P_k,$$

де $ЕК$ — екскреція креатиніну за добу, що дорівнює $U_k \cdot D_{60}$, U_k — концентрація креатиніну у сечі, зібраній за годину, ммоль/л, D_{60} — кількість сечі за годину, P_k — концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л.

У подальшому розраховували величину ФНР у відсотках до даних ШКФ_д, отриманих у добовому діурезі, чи за формулою Кокрофта — Голта або GFR-EPI:

$$ФНР = \frac{ШКФ_{60} - ШКФ_д}{ШКФ_д} \cdot 100,$$

де $ШКФ_{60}$ — швидкість клубочкової фільтрації через 1 годину після проведення водно-соляової проби, мл/хв, $ШКФ_д$ — добова швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв.

Обґрунтовано та визначено, що діагностично оптимальною та такою, що ґрунтується на фізіологічних механізмах, є методика вивчення ФНР з водно-соляовим навантаженням 0,5% розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, з визначенням ШКФ та її відсотковим відношенням до ШКФ при спонтанному добовому діурезі або до величини розрахункової ШКФ за формулою Кокрофта — Голта та GFR-EPI [2, 14]. Оскільки збір добового діурезу становить певні труднощі для пацієнта, особливо в амбулаторних умовах, а величини ШКФ, визначені як за добовим кліренсом креатиніну, так і за розрахунковою формулою в наших дослідженнях, практично збігаються, ми вважаємо за доцільне розраховувати рівень ФНР як відсоток приросту ШКФ після водно-соляового навантаження порівняно з розрахунковою ШКФ згідно з останніми рекомендаціями KDIGO, за формулою GFR-EPI [19]. Про це свідчать результати подальших наших досліджень ФНР у здорових осіб, у пацієнтів із цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою та токсичною нефропатією.

На наш погляд, особлива роль ФНР полягає в виділенні надлишку іонів (Na, K та ін.), що надійшли до організму, та кислот, які утворюються.

В умовах патології нирок ФНР є фізіологічною основою компенсації та реалізації ниркових гомеостатичних функцій при загибелі нефронів або пошкодженні діючих нефронів.

У клінічній патофізіології та нефрології за величиною ФНР можна судити:

— про компенсовану фазу розвитку хронічної хвороби нирок;

— етапи розвитку хронічної хвороби нирок.

Окрім того, показано, що метод виявлення ФНР допустимий і при експериментальному досліджен-

ні функції нирок на лабораторних тваринах, у тому числі на собаках і на щурах [11].

Відомо, що в розвитку патології нирок є два провідних механізми — пошкодження нефронів та тимчасовий спазм судин [3]. Застосовуючи запропоноване нами навантаження ми практично виключаємо механізм тимчасового спазму судин та можемо оцінити безпосередньо стан нефронів.

Запропонована методика дозволяє визначити ступінь недостатності функції нирок та зробити висновки щодо стадії розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Так, коли в пацієнта виявляються ознаки ХХН, особливо у вигляді сечового синдрому, який спостерігається протягом понад трьох місяців, а рівень креатиніну в плазмі крові та ШКФ знаходяться в межах норми, то тільки визначення ФНР, на нашу думку, дозволить діагностувати наявність та ступінь порушення функції нирок. Так, якщо ФНР буде в межах норми, то можна стверджувати про початковий період захворювання, тобто латентну стадію, коли має місце ушкодження нефронів, але їх кількість не зменшена й компенсація відбувається за рахунок адаптивного збільшення канальцевого транспорту. Отже, такий стан можна вважати оборотним, що обґрунтовує необхідність проведення нефропротекторної терапії. Якщо ШКФ буде в межах нормальних показників, але ФНР не виявляється, то це вказує на можливе зменшення кількості нефронів і компенсацію за рахунок збільшення фільтрації в діючих нефронах. Якщо ШКФ буде знижена — це свідчить про істинне зменшення кількості нефронів унаслідок прогресування їх загибелі.

При подальшому клінічному спостереженні за хворими на ХХН, особливо це стосується уражень нирок при цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі тощо, тобто коли патологічні зміни органів є вторинними щодо основного захворювання, визначення ФНР може бути єдиним можливим засобом моніторингу за розвитком патологічного процесу в нирках. Тобто зменшення ФНР може бути об'єктивним критерієм пошкодження та загибелі нефронів, а в цілому і прогресування ХХН, наприклад при ураженні нирок при цукровому діабеті.

Підсумовуючи наведене вище, слід окремо зупинитись на чітких показаннях до апробованої нами методики визначення ФНР:

— діагностика та моніторинг функції нирок при ХХН для визначення ступеня порушень;

— діагностика компенсованих порушень діючих нефронів (при нормальних величинах ШКФ, визначених при добовому діурезі);

— для визначення функціонального чи морфологічного пошкодження нирок (при зменшенні ШКФ при добовому спонтанному діурезі). Такі дослідження щодо ФНР можуть використовуватися в кардіологічних хворих, при цукровому діабеті та інших нозоформах при розвитку ХХН;

— з метою діагностики прихованих форм ушкодження нирок та їх моніторингу;

— для вивчення механізмів розвитку патології та механізмів фармакокінетики.

Отже, визначення ФНР дає змогу діагностувати наявність та характер ураження нирок — пошкодження чи зменшення кількості нефронів. Наведене вище значно збільшує діагностичні можливості у виявленні ниркових хвороб та моніторингу їх розвитку. Отже, ФНР є важливим фізіологічним механізмом виконання ниркових функцій, у першу чергу волюморегуючою, а його визначення в клініці є перспективним діагностичним тестом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Рецензенти: інформація є закритою.

Список літератури

1. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куксань, Е.А. Гоженко // *Нефрология*. — 2001. — Т. 5, № 4. — С. 70-73.
2. Гоженко А.И. Патологическая физиология почек: от эксперимента к клинике // Актовая речь на торжественном заседании ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. — Одесса, 2013. — 32 с.
3. Гоженко А.И. Типовые патогенетические механизмы формирования заболеваний почек // *Патология*. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 66.
4. Гоженко А.И. Функциональный нирковый резерв / А.И. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса, 2015. — 180 с.
5. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хаминич, Е.А. Гоженко // *Нефрология*. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 149.
6. Денисенко И.Л. Определение почечного функционального резерва / И.Л. Денисенко, Л.Н. Акимов, Т.О. Абисова // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2000. — № 1. — С. 17-18.
7. Иванов Д.Д., Корж О.М. *Нефрология в практике семейного врача*. — Донецк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 464 с.
8. Кравчук А.В. Клубочковая фильтрация та функціональний нирковий резерв у нефрологічно здорових працівників залізничі м. Ковеля / А.В. Кравчук, О.О. Жижневська, Л.В. Романів, О.А. Гоженко // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. — 2013. — № 1 (31) — С. 90-97.
9. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // *Клиническая нефрология*. — 2009. — № 4. — С. 25-31.
10. Рогов В.А. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В.А. Рогов, И.М. Кутирина, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив*. — 1990. — № 6. — С. 55-58.
11. Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: Автореф. дис... канд. мед наук: 14.03.04 / Романів Л.В.; Тернопільська медична академія. — Тернопіль, 2006. — 17 с.
12. Романів Л.В. Роль нирок у регуляції водно-сольового обміну / Л.В. Романів, А.В. Хаминич // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2008. — Вип. 3. — С. 8-14.
13. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: методичні рекомендації / А.И. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко, А.В. Хаминич, Т.Л. Лебедева, О.Б. Квасницька, О.М. Москоленко, О.О. Жижневська. — К., 2012. — 26 с.
14. Хаминич А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хаминич, Л.В. Романів // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2010. — Вип. 4. — С. 52-57.
15. Хаминич А.В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових

осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. — 2008. — № 3–4. — С. 70–75.

16. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройства водно-солевого обмена (сборные данные) // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 249–264.

17. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1990. — Vol. 5. — P. 763–770.

18. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A.W. Lauer // *Am. J. Med.* — 1983. — Vol. 75, № 6. — P. 943–950.

19. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 3, Issue 1.

Надійшла 11.09.15

Надійшла у виправленому вигляді 20.09.15

Прийнята до друку 21.09.15 ■

Гоженко А.И., Кравчук А.В., Сирман В.М., Никитенко О.П., Романів Л.В.

Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт транспорта МЗ Украины», г. Одесса

Hozhenko A.I., Kravchuk A.V., Sirman V.M., Nikitenko O.P., Romaniv L.V.

State enterprise «Ukrainian Scientific Research Institute of Transport of MH of Ukraine», Odessa, Ukraine

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА И ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЕГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Резюме. В статье обоснованы и показаны основные механизмы включения функционального почечного резерва, его физиологическое значение. Подробно описана предложенная и апробированная авторами методика определения функционального почечного резерва путем проведения водно-солевой нагрузки, доказана ее диагностическая ценность.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, функциональный почечный резерв, хроническая болезнь почек, водно-солевая нагрузка, клиренс креатинина.

FUNCTIONAL RENAL RESERVE: PHYSIOLOGICAL VALUE OF RENAL RESERVE AND SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF ITS DETERMINATION

Summary. In the article the authors have substantiated and shown the mechanisms of functional renal reserve actuation and its physiological meaning. There is dwelt the method of functional renal reserve determination. It was tested by the authors by the means of water-salt load. Its high diagnostic value has been proved as well.

Key words: glomerular filtration rate, renal functional reserve, chronic kidney disease, water and salt stress, creatinine clearance.