

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА РОЗВИТКУ ДРУГОЇ СТАДІЇ ГАРЯЧКИ

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА РОЗВИТКУ ДРУГОЇ СТАДІЇ ГАРЯЧКИ – У роботі встановлено, що за умов другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні), викликаній введенням пірогеналу в дозі 25 мкг/кг, зміни функції нирок характеризувалися зростанням клубочкової фільтрації, екскреції креатиніну, іонів калію та натрію на фоні гальмування його відносної та дистальної реабсорбції, збільшенням екскреції кислот, що титруються, аміаку та амонійного коефіцієнта. Виявлені зміни функції нирок відображають напруження компенсаційних механізмів організму, направлених на забезпечення виконання гарячкою її біологічної ролі при умовах стояння температури на високому рівні за рахунок урівноваження процесів теплопродукції та тепловіддачі.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ РАЗВИТИИ ВТОРОЙ СТАДИИ ЛИХОРАДКИ – В работе установлено, что при развитии второй стадии лихорадки (стояние температуры на высоком уровне), вызванной введением пирогенала в дозе 25 мкг/кг, изменения функции почек характеризовались ростом клубочковой фильтрации, экскреции креатинина, ионов калия и натрия на фоне торможения его относительной и дистальной реабсорбции, увеличением экскреции титруемых кислот, аммиака и аммонийного коэффициента. Выявленные изменения функции почек отражают напряжение компенсационных механизмов организма, направленных на обеспечение выполнения лихорадкой ее биологической роли в условиях стояния температуры на высоком уровне за счет уравнивания процессов теплопродукции и теплоотдачи.

PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE CHANGES IN RENAL FUNCTION DURING THE SECOND STAGE OF FEVER – It was established that under the conditions of the second stage of fever (state of temperature at a high level) caused by the injection of pyrogenal in a dose 25 mg/kg, changes in renal function were characterized by the increase of GFR and creatinine excretion, increase in sodium and potassium excretion along with inhibition of their relative and distal reabsorption, increase in titrated acid and ammonia excretion. The detected changes in renal function reflect the exertion of the compensatory mechanisms of the organism directed on the maintenance of the realization of biological role of fever under the conditions of state of temperature at a high level at the expense of heat production and heat emission balancing.

**Ключові слова:** гарячка, стадія стояння температури на високому рівні, пірогенал, функція нирок.

**Ключевые слова:** лихорадка, стадия стояния температуры на высоком уровне, пирогенал, функция почек.

**Key words:** fever, stage of the state of temperature at a high level, pyrogenal, renal function.

**ВСТУП** З патологічної точки зору гарячка – це типовий патологічний процес, який характеризується зміщенням установочної точки терморегуляції на більш високий рівень регулювання температури тіла під впливом пірогенних речовин і включає в себе три стадії: підвищення температури, стояння температури на високому рівні та її зниження. Установочна точка терморегуляції – температура самого гіпоталамуса, при якій теплопродукція і тепловіддача в організмі урівноважені. Пірогени – жаронесучі речовини, які потрапляють в організм ззовні або утворюються всередині нього, спричиняють гарячку [9, 10].

Викликає гарячку препарат "Пірогенал", що містить гідрофобний компонент "Ліпоїд А". Останній взаємодіє з поверхневим рецептором CD<sub>14</sub> на макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, викликає їх активацію і синтез ендогенних пірогенів, останні зміщують установочну точку терморегуляції на більш високий рівень. За другої стадії гарячки теплопродукція дорівнює тепловіддачі, і вона виконує свою захисну роль [2, 4]. При цій стадії гарячки гальмується життєдіяльність мікроорганізмів. Мікобактерія туберкульозу (паличка Коха) при 42 °С в 100 разів більш чутлива до дії стрептомицину, ніж при 37 °С. Репродукція вірусу поліомієліту гальмується при 40 °С. Підвищення температури гальмує ріст і розмноження гонококів, блідої трепонеми, пневмококів (особливо III типу). Гальмується ріст багатьох мікроорганізмів за рахунок обмеження доступу Fe<sup>++</sup> і Zn. Гарячка підсилює антигіпоксичну резистентність організму, активується фагоцитоз, синтез антитіл, генеруються інтерферони та інтерлейкіни, стимулюються цитотоксичні й інші захисні функції макрофагів, лімфоцитів, поліморфноядерних лейкоцитів, прискорюється окиснювальна нейтралізація токсинів [7, 8]. У свою чергу, зміщення установочної точки на більш високий рівень температури і досягнення організмом нового більш високого рівня терморегуляції може істотно вплинути на функціональний стан нирок, у тому числі на головний енергозалежний процес – реабсорбцію іонів натрію.

Метою роботи стало провести патологічний аналіз змін функції нирок, включаючи головний енергозалежний процес – реабсорбцію іонів натрію за умов розвитку другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) при введенні пірогеналу в дозі 25 мкг/кг.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В експериментах на 36 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,18 кг досліджували асептичну гарячку, яку моделювали шляхом однократного внутрішньоочеревинного введення пірогеналу в дозі 25 мкг/кг. Впродовж розвитку гарячки вимірювали ректальну температуру кожні 30 хв. Друга стадія гарячки розпочиналась через 2 год після введення пірогеналу [3] і тривала впродовж 2 год.

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводили водопровідну воду, підігріту до температури 38,5 °С (відповідала температурі тіла в другій стадії гарячки) у кількості 5 % від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год × 100 г. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирали у пробірки з гепарином. У плазмі крові й сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікроновою кислотою, іонів натрію – методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Швидкість клубочкової фільтрації (C<sub>cr</sub>) оцінювали за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr}$$

де  $U_{cr}$  і  $P_{cr}$  – концентрації креатиніну в сечі й плазмі крові відповідно.

Відносну реабсорбцію води ( $RH_2O$  %) оцінювали за формулою:

$$RH_2O \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \times 100 \%$$

Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ( $RFNa^+$ ) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ = C_{cr} \times PNa^+ - V \times UNa^+$$

Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію ( $T^pNa^+$ ,  $T^dNa^+$ ). Розрахунки проводили за формулами:

$$T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \times PNa^+$$

$$T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \times V$$

Розраховували кліренси іонів натрію ( $CNa^+$ ) та безнатрієвої ( $CH_2O Na^+$ ) води за формулами:

$$CNa^+ = V \times UNa^+ / PNa^+$$

$$CH_2O Na^+ = V - V \times UNa^+ / PNa^+$$

Кислоторегулювальну функцію нирок оцінювали за визначенням концентрацій іонів водню, кислот, що титруються, іонів амонію, рН сечі з розрахунками їх екскрецій [1, 5, 6].

Усі дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009 р.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Exel 7.0".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Як свідчать отримані дані, розвиток другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) характеризувався відсутністю змін величин сечовиділення, відносного діурезу, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентраційного індексу ендогенного креатиніну, концентрації та екскреції білка з сечею (табл. 1). Спостерігалось зростання концентрації та екскреції креатиніну і калію сечі, клубочкової фільтрації.

Оцінка показників транспорту іонів натрію за другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) показала (табл. 2) відсутність змін щодо концентрації іонів натрію в плазмі крові, його фільтраційної фракції, абсолютної і проксимальної реабсорбції, кліренсу вільної від іонів натрію води. Концентрація і екскреція іонів натрію, його концентраційний індекс та кліренс зростали. Дистальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за швидкістю клубочкового фільтрату, зазнавала гальмування.

Дослідження кислоторегулювальної функції нирок за умов розвитку другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) показало наступне (табл. 3). Екскреція кислот, що титруються, амонійний коефіцієнт зростали. Концентрація іонів водню в сечі, їх екскреція, стандартизовані екскреції іонів водню за швидкістю клубочкової фільтрації та екскреція кислот, що титруються, змін не зазнавали. Водночас, екскреція аміаку, розрахована на 100 мкл клубочкової фільтрації, зростала.

Щури білі є гоміотермними біологічними об'єктами. Водночас, гоміотермним є тільки ядро: органи грудної і черевної порожнини, головний мозок, органи таза. Оболонка є пойкилотермною: шкіра, видимі слизові оболонки, підшкірно-жирова клітковина, поверхневі м'язи. Оболонка виконує функції як термоізолятора, так і випромінювача тепла. Так, як постійною є тільки температура ядра, то її вимірюють у прямій кишці [7, 11].

При введенні пірогеналу в дозі 25 мкг/кг друга стадія гарячки розвивається через 2 год і триває близько 2 год, що було достатнім для дослідження функціонального стану нирок за умов водного діурезу, який оцінюють впродовж 2 год. Пірогенал – безбілковий екзогенний високопірогенний ліпополісахарид, що діє шляхом активації вироблення в макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах – ендогенних пірогенів. Останні викликають зміщення установочної точки терморегуляції на більш високий рівень регулювання

**Таблиця 1. Показники функції нирок за умов розвитку другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

| Показник   | Контроль (n=7) | Друга стадія гарячки (n=11) |
|--|----------------|-----------------------------|
| Діурез, мл/2 год × 100 г                           | 2,44±0,310     | 2,22±0,354                  |
| Відносний діурез, %                                | 48,97±6,203    | 44,39±7,082                 |
| Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л           | 19,92±2,479    | 51,13±4,088<br>p<0,001      |
| Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год × 100 г        | 47,64±7,655    | 112,63±19,913<br>p<0,05     |
| Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л            | 1,31±0,242     | 2,17±0,252<br>p<0,05        |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год × 100 г         | 2,77±0,118     | 4,11±0,418<br>p<0,05        |
| Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л    | 17,57±2,102    | 17,72±1,243                 |
| Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од. | 81,44±19,637   | 123,12±12,988               |
| Клубочкова фільтрація, мкл/хв × 100 г              | 1418,3±171,52  | 1988,10±198,39<br>p<0,05    |
| Концентрація білка в сечі, г/л                     | 0,064±0,0147   | 0,075±0,0194                |
| Екскреція білка, мг/2 год × 100 г                  | 0,132±0,0151   | 0,121±0,0211                |
| Екскреція білка, мг/100 мкл $C_{cr}$               | 0,010±0,0018   | 0,007±0,0018                |

Примітки: 1) p – вірогідність різниць порівняно з контролем;  
2) n – число спостережень.

Таблиця 2. Показники транспорту іонів натрію за умов розвитку другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) ( $\bar{x} \pm S_x$ )

| Показник   | Контроль (n=7) | Друга стадія гарячки (n=11) |
|--|----------------|-----------------------------|
| Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л                            | 0,229±0,0406   | 1,405±0,3000<br>p<0,001     |
| Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л                    | 151,7±2,97     | 148,63±3,698                |
| Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв × 100 г                 | 214,25±24,191  | 294,91±29,131               |
| Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год × 100 г                         | 0,587±0,1423   | 3,183±0,746<br>p<0,02       |
| Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C <sub>cr</sub>               | 0,047±0,0131   | 0,152±0,0352<br>p<0,05      |
| Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв × 100 г                | 214,25±24,191  | 294,88±29,128               |
| Відносна реабсорбція іонів натрію, %                                 | 99,997±0,0091  | 99,991±0,0115<br>p<0,05     |
| Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.                         | 0,001±0,0002   | 0,010±0,0022<br>p<0,02      |
| Кліренс іонів натрію, мл/2 год × 100 г                               | 0,004±0,0009   | 0,022±0,0052<br>p<0,02      |
| Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год × 100 г              | 2,44±0,309     | 2,198±0,3506                |
| Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год × 100 г             | 373,72±50,486  | 323,65±51,844               |
| Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год × 100 г           | 25,33±2,923    | 35,06±3,450                 |
| Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C <sub>cr</sub>   | 0,243±0,0457   | 0,130±0,0108<br>p<0,01      |
| Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл C <sub>cr</sub> | 14,93±0,274    | 14,73±0,373                 |

Примітки: 1) p – вірогідність різниць порівняно з контролем;  
2) n – число спостережень.

Таблиця 3. Показники кислоторегулювальної функції нирок за умов розвитку другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні) ( $\bar{x} \pm S_x$ )

| Показник   | Контроль (n=7) | Друга стадія гарячки (n=11) |
|--|----------------|-----------------------------|
| Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год × 100 г          | 19,22±3,644    | 36,78±4,572<br>p<0,02       |
| Екскреція аміаку, мкмоль/2 год × 100 г                         | 7,47±1,328     | 63,08±10,723<br>p<0,001     |
| Амонійний коефіцієнт, од.                                      | 0,462±0,1193   | 1,724±0,2038<br>p<0,001     |
| Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л                      | 0,144±0,0287   | 0,147±0,0740                |
| Екскреція іонів водню, ммоль/2 год × 100 г                     | 0,333±0,0845   | 0,204±0,0806                |
| Екскреція іонів водню, ммоль/100 мкл C <sub>cr</sub>           | 0,024±0,0070   | 0,013±0,0061                |
| Екскреція кислот, що титруються, ммоль/100 мкл C <sub>cr</sub> | 1,46±0,327     | 1,88±0,174                  |
| Екскреція аміаку, ммоль/100 мкл C <sub>cr</sub>                | 0,563±0,0980   | 3,103±0,3570<br>p<0,001     |

Примітки: 1) p – вірогідність різниць порівняно з контролем;  
2) n – число спостережень.

температури тіла. У першій стадії гарячки температура тіла залишається ще на попередньому рівні, установочна точка зміщується на новий рівень регуляції вгору [10, 11]. При цій стадії гарячки теплопродукція переважає над тепловіддачею, а за патогенезом перша стадія гарячки являє собою фактично вплив низької температури. За другої стадії гарячки температура тіла досягає рівня нової установочної точки, теплопродукція при цьому урівноважується з тепловіддачею, і гарячка виконує свою біологічну роль. При цьому нормалізується активність ренін-ангіотензинової системи, яка була підвищена у першій стадії гарячки, в результаті чого зростає клубочкова фільтрація і екскреція креатиніну. Зростання концентрації та екскреції калію з сечею в другій стадії гарячки можна пояснити інертністю нормалізації рівня альдостерону, в резуль-

таті активації ренін-ангіотензинової системи в першу стадію гарячки. Гальмування дистальної, відносної реабсорбції іонів натрію із зростанням його концентрації та екскреції з сечею, зумовлене енергодефіцитом нирок, оскільки енергія АТФ у другій стадії гарячки використовується для забезпечення виконання її біологічної ролі. Збільшення екскреції кислот, що титруються, аміаку, амонійного коефіцієнта, екскреції аміаку, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації, слід розглядати як прояв напруження компенсаційних механізмів організму, направлених на видалення надлишку кислот у другій стадії гарячки за рахунок виконання її біологічної ролі із урівноваження процесів теплопродукції та тепловіддачі.

**ВИСНОВКИ** 1. Встановлено, що за умов другої стадії гарячки (стояння температури на високому рівні),

викликані введенням пірогену в дозі 25 мкг/кг, зміни функції нирок характеризувалися зростанням клубочкової фільтрації, екскреції креатиніну, іонів калію та натрію на фоні гальмування його відносної та дистальної реабсорбції, збільшенням екскреції кислот, що титруються, аміаку та амонійного коефіцієнта.

2. Виявлені зміни функції нирок відображають напруження компенсаторних механізмів організму, направлених на забезпечення виконання гарячкою її біологічної ролі при умовах стояння температури на високому рівні за рахунок урівноваження процесів теплопродукції та тепловіддачі.

**Перспективи подальших досліджень** Представляє інтерес дослідження функціонального стану нирок у динаміці розвитку гарячки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук Т. М. Патофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії /Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Чернівці : Медичний університет, 2012. – 192 с.
2. Вибрані питання патологічної фізіології : кн. в 3-х частинах. Частина II. Типові патологічні процеси / [М. С. Регеда, Л. Любінець, М. Бідюк та ін.]; за ред. М. С. Регеда. – Львів : Сполом, 2008. – 276 с.
3. Копчук Т. Г. Патофізіологічний аналіз розвитку гарячки при уведенні пірогену в дозах 10, 25, 50 мкг/кг /
4. Т. Г. Копчук, Ю. Є. Роговий // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т.14, № 1 (53). – С. 121–123.
5. Патофізіологія : підручник / [Зайко М. Н., Биць Ю. В., Бутенко Г. М. та ін.]; за ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биць. – [3-те видання]. – К. : Медицина, 2008. – 704 с.
6. Роговий Ю. Є. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий, К. В. Слободян, Л. О. Філіпова // Чернівці : Медичний університет, 2013. – 200 с.
7. Роговий Ю. Є. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова // Чернівці : Медичний університет, 2012. – 197 с.
8. Bartfai T. Fever / T. Bartfai, B. Conti // Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P. 490–503.
9. Blatteis C. M. The onset of fever: new insights into its mechanism / C. M. Blatteis // Prog. Brain Res. – 2007. – Vol. 162. – P. 3–14.
10. Dinarello C. A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed / C. A. Dinarello // J. Endotoxin Res. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 201–222.
11. Morrison S. F. Central control of thermogenesis in mammals. / S. F. Morrison, K. Nakamura, C. J. Madden // Exp. Physiol. – 2008. – Vol. 93. – P. 773–797.
12. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever / K. Nakamura // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. 1207–1228.

Отримати 14.03.14