

УДК 616.556:616.61-092

Т. Г. Копчук, Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал, С. П. Пасевич

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ФУНКЦІЇ НИРОК
ЗА РОЗВИТКУ ПЕРШОЇ СТАДІЇ ГАРЯЧКИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Реферат. Т. Г. Копчук, Ю. Е. Роговой, М. В. Дикал, С. П. Пасевич **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ РАЗВИТИИ ПЕРВОЙ СТАДИИ ЛИХОРАДКИ.** В работе установлено, что при развитии первой стадии лихорадки (подъема температуры), вызванной введением пирогенала в дозе 25 мкг/кг, изменения функции почек характеризуются развитием ретенционной азотемии, торможением клубочковой фильтрации, протеинурией, увеличением экскреции ионов натрия на фоне торможения его абсолютной и проксимальной реабсорбции, увеличением экскреции аммиака, стандартизированной по скорости клубочковой фильтрации. Выявленные изменения функции почек отображают напряжение компенсаторных механизмов организма, направленных на обеспечение подъема температуры в первую стадию лихорадки за счет увеличения процессов теплопродукции и ограничения теплоотдачи.

Ключевые слова: лихорадка, стадия подъема температуры, пирогенал, функция почек.

Реферат. Т. Г. Копчук, Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал, С. П. Пасевич **ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА РОЗВИТКУ ПЕРШОЇ СТАДІЇ ГАРЯЧКИ.** У роботі встановлено, що за умов першої стадії гарячки (підйому температури), викликаній введенням пірогеналу в дозі 25 мкг/кг, зміни функції нирок характеризувалися розвитком ретенційної азотемії, гальмуванням клубочкової фільтрації, протеїнурією, зростанням екскреції іонів натрію на фоні гальмування його абсолютної та проксимальної реабсорбції, збільшенням екскреції аміаку, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації. Виявлені зміни функції нирок відображають напруження компенсаторних механізмів організму, направлених на забезпечення підйому температури у першу стадію гарячки за рахунок збільшення процесів теплопродукції та обмеження тепловіддачі.

Ключові слова: гарячка, стадія підйому температури, пірогенал, функція нирок.

Summary. T. G. Korchuk, Yu. Ye. Rohovyy, M. V. Dikal, S. P. Pasevych **THE PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE CHANGES OF RENAL FUNCTION DURING THE FIRST FEVER STAGE.** It was established that under the conditions of the first stage of fever (rise of temperature) caused by the administration of pyrogenal in dose 25 mkg/kg, the changes of the renal function are characterized by the development of the retentive azotemia, proteinuria, inhibition of the glomerular filtration rate, increase of the excretion of sodium ions at the background of its absolute and proximal reabsorption inhibition and increase of ammonia excretion, standardized by glomerular filtration rate. The changes of the renal function revealed reflect the tension of the compensatory mechanisms of the organism directed at the rise of temperature supply during the first stage of fever by increase of heat production and limitation of heat emission.

Key words: fever, stage of the rise of temperature, pyrogenal, renal function.

З патофізіологічної 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: підйому температури, стояння температури на високому рівні та її зниження [2, 4]. Установочна точка терморегуляції – температура самого гіпоталамусу, при якій теплопродукція і тепловіддача в організмі урівноважені. Пірогени – жаронесучі речовини, які потрапляють в організм ззовні або утворюються всередині нього, спричиняють гарячку [8, 9].

Викликає гарячку препарат – пірогенал, який містить гідрофобний компонент “Ліпоїд А”. Останній взаємодіє з поверхневим рецептором CD14 на макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, викликає їх активацію і синтез ендогенних пірогенів, останні зміщують установочну точку терморегуляції на більш високий рівень. У першу стадію гарячки створюється така ситуація, що установочна точка терморегуляції знаходиться на більш високому рівні ніж власна температура тіла. Це призводить до активації цілого ряду механізмів спрямованих на те, щоб нагріти організм до нової установочної точки за рахунок обмеження тепловіддачі та активації теплопродукції [6, 7]. У свою чергу така перебудова функціональних систем організму може істотно вплинути на функціональний стан нирок, у тому числі на головний енергозалежний процес – реабсорбцію іонів натрію.

Мета роботи. Провести патофізіологічний аналіз змін функції нирок, включаючи головний енергозалежний процес – реабсорбцію іонів натрію за умов розвитку першої стадії гарячки (підйому температури) 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 внутрішньоочеревиного введення пірогеналу в дозі 25 мкг/кг. Впродовж розвитку першої стадії гарячки (підйому температури) вимірювали ректальну температуру кожні 30 хв [3].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурям внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводили водопровідну воду підігріту до температури 37° С в 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 і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію – методом полум'яної фотометрії на фотометрі “ФПЛ-1”. Швидкість клубочкової фільтрації (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховували за формулою:

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

де U_{cr} і P_{cr} - концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) оцінювали за формулою:

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

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

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

Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію (T^pNa^+ , T^dNa^+).

Розрахунки проводили за формулами:

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

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

Розраховували кліренси іонів натрію (CNa^+) та безнатрієвої ($C^{H_2O} Na^+$) води за формулами:

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

$$C^{H_2O} Na^+ = V - V \cdot UNa^+ / PNa^+$$

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

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 № 960 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009 р.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчать отримані дані, розвиток першої стадії гарячки (підйому температури) характеризувався відсутністю змін величин сечовиділення, відносного діурезу, концентрацій іонів калію, креатиніну в сечі та їх екскреції, концентраційного індексу ендogenous креатиніну (табл. 1). Спостерігалася ретенційна азотемія, на що вказувало зростання концентрації креатиніну в плазмі крові. Клубочкова фільтрація знижувалася, виявлялася протеїнурія.

Таблиця 1

Показники функції нирок за умов розвитку I-ї стадії гарячки (підйому температури) ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=7)	I стадія гарячки (n=11)
Діурез, мл/2 год 100 г	2,44±0,310	2,10±0,247
Відносний діурез, %	48,97±6,203	42,12±4,941
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	19,92±2,479	21,13±3,209
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год 100 г	47,64±7,655	40,61±4,762
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,31±0,242	1,49±0,211
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год 100 г	2,77±0,118	2,78±0,203
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	17,57±2,102	33,81±3,299 p< 0,01
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	81,44±19,637	52,27±10,691
Клубочкова фільтрація, мкл/хв 100 г	1418,3±171,52	775,06±108,87 p< 0,01
Концентрація білка в сечі, г/л	0,064±0,0147	0,222±0,0631 p< 0,05
Екскреція білка, мг/ 2 год 100 г	0,132±0,0151	0,382±0,0950 p< 0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл C _{cr}	0,010±0,0018	0,050±0,0116 p< 0,02

p- вірогідність різниць порівняно з контролем;

n-число спостережень.

Оцінка показників транспорту іонів натрію за першої стадії гарячки (підйому температури) показала (табл. 2) відсутність змін щодо концентрації іонів натрію в сечі та його екскреції. Концентрація іонів натрію в плазмі крові мала тенденцію до зниження, а фільтраційна фракція та абсолютна реабсорбція іонів натрію характеризувалися гальмуванням. Відносна реабсорбція іонів натрію, його концентраційний індекс, кліренс та кліренс вільної від іонів натрію води змін не зазнавали. Проксимальна реабсорбція іонів натрію зазнавала гальмування, а дистальна реабсорбція цього електроліту не змінювалася. При розрахунках дистальної та проксимальної реабсорбції іонів натрію на 100 мкл клубочкового фільтрату не виявлено змін досліджуваних параметрів.

Дослідження кислоторегулювальної функції нирок за умов розвитку першої стадії гарячки – підйому температури показало наступне (табл. 3). Екскреція кислот, що титруються, аміаку, амонійний коефіцієнт, 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.

Таблиця 2

Показники транспорту іонів натрію за умов розвитку І-ї стадії гарячки (підйому температури) ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=7)	I стадія гарячки (n=11)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,229±0,0406	0,418±0,1131
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	151,7±2,97	146,36±3,509
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв 100 г	214,25±24,191	113,14±16,313 p< 0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год 100 г	0,587±0,1423	0,724±0,1241
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{cr}	0,047±0,0131	0,115±0,0249 p< 0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв 100 г	214,25±24,191	113,14±16,313 p< 0,01
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,997±0,0091	99,993±0,0063
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	0,001±0,0002	0,003±0,0007
Кліренс іонів натрію, мл/2 год 100 г	0,004±0,0009	0,005±0,0008
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год 100 г	2,44±0,309	2,10±0,247
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год 100 г	373,72±50,486	307,08±36,597
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год 100 г	25,33±2,923	13,27±1,970 p< 0,01
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{cr}	0,243±0,0457	0,407±0,0707
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл C_{cr}	14,93±0,274	14,22±0,3393

p- вірогідність різниць порівняно з контролем;
n-число спостережень.

Щурі білі є гомойотермними біологічними об'єктами. Водночас гомойотермним є тільки ядро: органи грудної і черевної порожнини, головний мозок, органи тазу. 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 [6, 10].

При введенні пірогеналу в дозі 25 мкг/кг стадія підйому температури тривала 2,5 год, що було достатнім для дослідження функціонального стану нирок за умов водного діурезу, який оцінюють впродовж 2 год. Пірогенал – безбілковий екзогенний високопірогенний ліпополісахарид, який діє шляхом активації вироблення в макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах ендогенних пірогенів. Останні викликають зміщення установочної точки терморегуляції на більш високий рівень регулювання температури тіла. У першу стадію гарячки температура тіла залишається ще на попередньому рівні, установочна точка зміщується на новий рівень регуляції вгору [9, 10]. За цієї стадії гарячки теплопродукція переважає над тепловіддачею, а за патогенезом перша стадія гарячки представляє собою фактично вплив низької температури і супроводжується відповідно активацією симпатичної та ренін-ангіотензинової систем. Цим пояснюється зниження

клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію та розвиток ретенційної азотемії. Зростання екскреції білка з сечею у першу стадію гарячки зумовлено ішемічним впливом ангіотензину II на кіркову ділянку нирок, де локалізовані проксимальні каналці, відповідальні за реабсорбцію білка. Аналогічно пояснюється зростання екскреції іонів натрію на фоні гальмування його абсолютної та проксимальної реабсорбції. Збільшення екскреції аміаку, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації, слід розглядати як прояв напруження компенсаторних механізмів організму, направлених на забезпечення підйому температури у першу стадію гарячки за рахунок збільшення процесів теплопродукції та обмеження тепловіддачі.

Таблиця 3

Показники кислоторегулювальної функції нирок за умов розвитку I-ї стадії гарячки (підйому температури) ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=7)	I стадія гарячки (n=11)
Екскреція кислот, що титруються мкмоль/2 год 100 г	19,22±3,644	20,80±5,791
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год 100 г	7,47±1,328	10,88±1,397
Амонійний коефіцієнт, од.	0,462±0,1193	0,675±0,0902
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,144±0,0287	0,154±0,0397
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год 100 г	0,333±0,0845	0,269±0,0670
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл C_{cr}	0,024±0,0070	0,040±0,0116
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл C_{cr}	1,46±0,327	3,01±0,811
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл C_{cr}	0,563±0,0980	1,580±0,2223 p < 0,01

p- вірогідність різниць порівняно з контролем;
n-число спостережень.

Висновки:

1. Встановлено, що за умов першої стадії гарячки (підйому температури), викликаній введенням пірогеналу в дозі 25 мкг/кг, зміни функції нирок характеризувалися розвитком ретенційної азотемії, гальмуванням клубочкової фільтрації, протеїнурією, зростанням екскреції іонів натрію на фоні гальмування його абсолютної та проксимальної реабсорбції, збільшенням екскреції аміаку, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації.

2. Виявлені зміни функції нирок відображають напруження компенсаторних механізмів організму, направлених на забезпечення підйому температури у першу стадію гарячки за рахунок збільшення процесів теплопродукції та обмеження тепловіддачі.

Перспектива наукового пошуку: представляє інтерес дослідження функціонального стану нирок у динаміці розвитку гарячки

Література

1. Бойчук Т. М. Патолофізіологія 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: Книга в 3-х частинах. Частина II. Типові патологічні процеси / [М. С. Регада, Л. Любінець, М. Бідюк та ін.]; за ред. М. С. Регада. – Львів: Сполом, 2008. – 276 с.

3. Копчук Т. Г. Патолофізіологічний аналіз розвитку гарячки при уведенні пірогеналу в дозах 10, 25, 50 мкг/кг / Т. Г. Копчук, Ю. Є. Роговий // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т.14, № 1 (53). – С. 121-123.
4. Патолофізіологія: підручник / [Зайко М. Н., Биць Ю. В., Бутенко Г. М. та ін.]; за ред. М. Н. Зайка і Ю. В. Биця. – [3-тє видання]. –К.:Медицина, 2008. – 704 с.
5. Роговий Ю. Є. Патолофізіологія 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.
6. Bartfai T. Fever / T. Bartfai, B. Conti // Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P. 490-503.
7. Blatteis C. M. The onset of fever: new insights into its mechanism / C. M. Blatteis // Prog Brain Res. – 2007. – Vol. 162. – P. 3-14.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

Работа поступила в редакцию 05.09.2013 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования