

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.3-008.6-085:616.61-07

*Н. А. Осипова, Д. А. Ниаури***К ВОПРОСУ О ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ ПОЧЕК
У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ И МЕХАНИЗМЕ
ДИУРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАТА МАГНИЯ**

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Несмотря на многочисленные патогенетически обоснованные подходы к решению проблемы гестоза, частота развития этого заболевания остается высокой и по данным разных авторов достигает 16–17 %, а смертность от эклампсии составляет 10 % [1–3]. У 92 % беременных с гестозом первые симптомы заболевания связаны с нарушением водно-солевого обмена [1]. Поэтому исследование функции почки как основного эффекторного органа системы водно-солевого обмена и ее участия в поддержании гомеостаза внутренней среды организма у беременных с гестозом особенно актуально. Сульфат магния, обладая седативным, противосудорожным, гипотензивным, диуретическим действием, сочетая в себе свойства антикоагулянта и антиагреганта, до настоящего времени остается препаратом выбора при лечении гестоза [4, 5]. Однако есть отдельные сообщения об определенном риске развития тяжелых осложнений вплоть до отека легких у беременных под влиянием сульфата магния вследствие нарушения водно-солевого обмена; открытым остается вопрос о механизме диуретического действия этого препарата [5–7].

Таким образом, целью настоящей работы явилось исследование функционального состояния почек при осложненной гестозом беременности и механизма диуретического действия сульфата магния.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач были обследованы 143 женщины. Основную группу составили 92 беременные с гестозом. Группа сравнения состояла из 51 женщины, обследованных в третьем триместре физиологически протекающей беременности.

Степень тяжести гестоза оценивалась по классификации Г.М. Савельевой. Легкая форма гестоза выявлена у 49 беременных, гестоз средней тяжести — у 20, тяжелая форма гестоза — у 23 беременных. У 20 беременных с легкой формой гестоза в клинической картине заболевания преобладали отеки (I подгруппа), а у 29 беременных отеки сочетались с протеинурией и артериальной гипертензией (II подгруппа).

Критерием исключения для обследованных женщин послужило наличие фоновых заболеваний, предрасполагающих к развитию гестоза. Все обследованные женщины были сопоставимы по возрасту, который составил в среднем $29,2 \pm 0,7$ года.

Обследование беременных с легкой формой гестоза, в клинической картине заболевания которых имела место триада симптомов: отеки, протеинурия, артериальная гипертензия, гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза проводилось трижды — до начала лечения, после окончания инфузии сульфата магния и через сутки от начала магнезиальной терапии. Обследование здоровых беременных осуществлялось однократно.

В день обследования утром натощак брали пробу крови из локтевой вены. Пробы мочи собирали при произвольном мочеиспускании в течение суток до начала магнезиальной терапии и в течение суток на фоне лечения сульфатом магния. У беременных с тяжелой формой гестоза исследование функции почек до начала магнезиальной терапии проводилось в течение 6 ч. Диурез рассчитывали в мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела. В моче и сыворотке крови определяли осмоляльность, концентрацию креатинина, ионов натрия, калия, кальция, магния.

Магнезиальная терапия начиналась с внутривенного введения 24 мл 25 %-ного раствора сульфата магния в 400 мл 0,9 %-ного натрия хлорида в течение 4 ч. После окончания инфузии производилось три внутримышечные инъекции 24 мл 25 %-ного сульфата магния: первая инъекция сразу после окончания инфузии, вторая и третья, соответственно, через 4 и 10 ч после первой. Суммарная доза сульфата магния в пересчете на сухое вещество составила 24 г.

Осмоляльность сыворотки крови и мочи оценивали методом осмометрии на осмометре МТ-4 («Буревестник», Россия). *Определение концентрации креатинина в сыворотке крови и моче* проводили по методу Поппера (Popper et al., 1937) в модификации Ю.В. Наточина и Е.И. Шахматовой (Ю.В. Наточин, 1973) на спектрофотометре СФ-16 (ЛОМО, Россия). *Определение концентрации ионов натрия и калия в сыворотке крови и моче* осуществляли на пламенном фотометре Corning-410 (Швейцария) в воздушно-пропановом пламени с использованием стандартов фирмы Aldrich Chemical Company Inc., США. *Определение концентрации ионов магния и кальция в сыворотке крови и моче* производили на атомном абсорбционном спектрофотометре Hitachi-508 (Япония) в воздушно-ацетиленовом пламени с использованием стандартов фирмы Aldrich Chemical Company Inc., США.

Для оценки осмо- и ионорегулирующей функции почек были использованы стандартные формулы и расчеты [8].

Для оценки межгрупповых различий при статистической обработке полученных результатов применяли *t*-критерий Стьюдента. Данные различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа считали, что коэффициент корреляции, равный 0,35, отражает слабую степень связи, от 0,36 до 0,5 — умеренную силу связи, от 0,51 до 0,7 — значительную связь и от 0,71 — высокую степень связи параметров. Приведенные в работе таблицы содержат значения $M \pm m$.

Результаты исследования. У беременных с легкой формой гестоза (I подгруппа) осмоляльность и ионный состав сыворотки крови достоверно не отличаются от аналогичных показателей у здоровых женщин в третьем триместре беременности. У беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза осмоляльность сыворотки крови, концентрация в ней ионов натрия увеличиваются по мере нарастания степени тяжести заболевания, концентрация ионов калия и кальция не меняется, а магния — снижается (табл. 1).

У беременных с гестозом клубочковая фильтрация прогрессивно снижается и составляет у беременных с легкой формой гестоза (I подгруппа) $80,0 \pm 1,2$ % от значений у здоровых беременных, $71,0 \pm 3,0$ % — при легкой форме гестоза (II подгруппа), $63,0 \pm 2,2$ % — при гестозе средней тяжести и $58,0 \pm 3,1$ % — при тяжелой форме гестоза (табл. 2).

Таблица 1

**Осмоляльность и концентрация ионов натрия, калия, кальция, магния
в сыворотке крови у здоровых женщин в третьем триместре физиологически протекающей
беременности и у беременных с гестозом различной степени тяжести ($M \pm m$)**

Обследованная группа	n	Осмоляльность, мОсм/кг H ₂ O	Na	K	Mg	Ca
			ммоль/л			
Здоровые беременные, третий триместр	51	279,0±0,9	136,0±0,7	4,42±0,1	0,64±0,03	2,08±0,04
Легкая форма гестоза (I подгруппа)	20	276,0±1,5	137,0±1,9	4,58±0,32	0,67±0,015	2,04±0,06
Легкая форма гестоза (II подгруппа)	29	283,0±0,9**	142,0±0,9*	4,47±0,41	0,61±0,014**	2,01±0,02
Гестоз средней тяжести	20	288,0±1,2§§	145,0±0,3§§	4,61±0,3	0,57±0,01§	2,05±0,03
Тяжелая форма гестоза	23	301,0±1,2°°	148,0±1,1°	4,51±0,3	0,51±0,02°	2,07±0,02

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — статистически значимые отличия по сравнению с показателями у пациенток с легкой формой гестоза (I подгруппа); § $p < 0,05$, §§ $p < 0,01$ — статистически значимые различия по сравнению с показателями у пациенток с легкой формой гестоза (II подгруппа); ° $p < 0,05$, °° $p < 0,001$ — статистически значимые различия по сравнению с показателями у пациенток с гестозом средней тяжести.

У беременных с легкой формой гестоза и гестозом средней тяжести получена корреляция высокой степени между скоростью диуреза и скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,64$; $r = 0,72$; $r = 0,81$ ($p < 0,05$) у беременных с легкой формой гестоза I и II подгрупп и гестозом средней тяжести, соответственно), у беременных с тяжелой формой гестоза подобная зависимость отсутствует ($r = 0,30$, $p > 0,05$).

При нарастании степени тяжести гестоза прогрессивно снижается очищение от осмотически активных веществ, что обусловлено снижением экскреции ионов натрия и калия (см. табл. 2), которые составляют около 28,3±1,2 % осмолярного очищения; суммарное очищение ионов кальция и магния составляет менее 1 %.

Таблица 2

Показатели осмо- и ионорегулирующей функции почки в третьем триместре физиологически протекающей беременности и у беременных с гестозом различной степени тяжести ($M \pm m$)

Изучаемый параметр	Третий триместр физиологически протекающей беременности ($n = 25$)	Легкая форма гестоза		Гестоз средней тяжести ($n = 20$)	Тяжелая форма гестоза ($n = 23$)
		I подгруппа ($n = 20$)	II подгруппа ($n = 29$)		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
V , мл/мин	1,23±0,05	1,01±0,04§§	0,67±0,06***	0,52±0,021•	0,45±0,018†
C_{cr} , мл/мин	122,0±7,3	97,0±4,6§§	79,0±3,5**	67,0±2,9•	54,0±3,61††
$T^c H_2O$, мл/мин	1,24±0,04	1,16±0,07	0,69±0,013***	0,53±0,016***	0,44±0,011†††
$U_{Na} V$, мкмоль/мин	159,0±6,0	130,0±8,0§§	102±5,0**	80,0±7,0•	57,0±4,2††
$U_K V$, мкмоль/мин	51,0±4,8	37,0±1,2§§	32,0±1,1**	27,0±1,2••	23,0±1,1†
$U_{Ca} V$, мкмоль/мин	0,37±0,09	0,58±0,03§	0,47±0,01**	0,42±0,01••	0,35±0,02††

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
$U_{\text{Mg}}, \text{мкмоль/мин}$	$2,50 \pm 0,15$	$6,19 \pm 0,35^{\text{§§§}}$	$7,56 \pm 0,22^{**}$	$8,35 \pm 0,12^{\bullet\bullet}$	$9,2 \pm 0,16^{\dagger\dagger}$
$C_{\text{OSM}}, \text{мл/мин}$	$2,48 \pm 0,09$	$2,0 \pm 0,12^{\text{§§}}$	$1,33 \pm 0,02^{***}$	$1,12 \pm 0,04^{\bullet\bullet\bullet}$	$0,91 \pm 0,02^{\dagger\dagger\dagger}$

$^{\text{§}}p<0,05$, $^{\text{§§}}p<0,01$, $^{\text{§§§}}p<0,001$ — достоверность различий по сравнению с показателями у здоровых беременных женщин; $^{**}p<0,01$, $^{***}p<0,001$ — достоверность различий по сравнению с показателями у пациенток с легкой формой гестоза (I подгруппа); $^{\text{†}}p<0,05$, $^{\text{††}}p<0,01$, $^{\text{†††}}p<0,001$ — достоверность различий по сравнению с показателями у пациенток с легкой формой гестоза (II подгруппа); $^{\text{†}}p<0,05$, $^{\text{††}}p<0,01$, $^{\text{†††}}p<0,001$ — достоверность различий по сравнению с показателями у пациенток с гестозом средней тяжести.

Определение экскретируемой фракции ионов натрия и калия выявило достоверное снижение этих показателей только при тяжелой форме гестоза. Экскретируемая фракция ионов натрия снизилась до $0,69 \pm 0,05$ % по сравнению со значением $0,88 \pm 0,06$ % у здоровых беременных ($p<0,05$), а ионов калия — до $7,24 \pm 0,09$ % по сравнению с величиной $9,45 \pm 0,3$ % у здоровых беременных ($p<0,05$).

Экскреция ионов кальция у беременных с гестозом снижается соответственно нарастанию степени тяжести заболевания, а экскреция ионов магния увеличивается. Экскретируемая фракция ионов магния у беременных с гестозом в 1,8–2,8 раза выше, чем при физиологической беременности, и составляет $9,3 \pm 1,4$ % ($p<0,05$) при легкой форме гестоза (I подгруппа), $12,9 \pm 2,4$ % ($p<0,01$) при легкой форме гестоза (II подгруппа), $14,1 \pm 2,3$ % ($p<0,01$) при гестозе средней тяжести и $16,2 \pm 2,2$ % ($p<0,001$) при тяжелой форме гестоза по сравнению со значением $5,0 \pm 1,3$ % у здоровых беременных.

По мере нарастания степени тяжести гестоза снижается реабсорбция осмотически свободной воды (см. табл. 2). Получена корреляция высокой степени между реабсорбцией осмотически свободной воды и ионов натрия. Коэффициент корреляции составил 0,73; 0,69 и 0,72 ($p<0,05$) при легкой форме гестоза (II подгруппа), при гестозе средней тяжести и тяжелой форме гестоза, соответственно.

Наибольший прирост минутного диуреза выявлен на фоне внутривенного введения сульфата магния; далее, несмотря на внутримышечное введение поддерживающей дозы препарата, диурез начинает прогрессивно снижаться и к концу суток от начала магнезиальной терапии составляет $1,15 \pm 0,03$, $0,90 \pm 0,06$ и $0,72 \pm 0,035$ мл/мин у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно, что в 1,70±0,03, 1,60±0,027 и 1,82±0,05 раза превышает исходные значения ($p<0,05$) (рис. 1).

Минутная экскреция ионов натрия, калия, кальция, магния повторяет динамику мочеотделения: максимальное значение приходится на период внутривенного введения препарата с прогрессивным снижением показателей на фоне внутримышечных инъекций.

Средние значения минутной экскреции ионов натрия в первые четыре часа превысили исходные показатели в $2,26 \pm 0,06$, $2,02 \pm 0,03$ и $1,97 \pm 0,015$ раза у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно ($p<0,05$). К концу суток натрийурез снизился на $27,0 \pm 3,1$, $30,0 \pm 2,7$ и $34,0 \pm 1,8$ % у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно, но был выше исходных значений ($p<0,05$).

Минутная экскреция ионов калия в первые четыре часа превысила исходные показатели в $2,5 \pm 0,07$, $2,4 \pm 0,09$ и $2,4 \pm 0,06$ раза у беременных с легкой формой гестоза

(II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно ($p < 0,05$). К концу суток калийурез снизился на $42,0 \pm 5,1$, $38,0 \pm 4,8$ и $34,0 \pm 3,5$ % у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно, но был выше исходных значений ($p < 0,05$).

Минутная экскреция ионов кальция в первые четыре часа превысила исходные показатели в $4,5 \pm 0,3$, $4,1 \pm 0,2$ и $3,8 \pm 0,2$ раза у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно ($p < 0,05$). К концу суток кальцийурез снизился на $50,0 \pm 1,2$, $48,0 \pm 1,8$ и $44,0 \pm 2,1$ % у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно, но был выше исходных значений ($p < 0,05$).

Минутная экскреция ионов магния в первые четыре часа превысила исходные показатели в $9,0 \pm 0,4$, $8,8 \pm 0,6$ и $8,3 \pm 0,5$ раза у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно ($p < 0,05$). К концу суток магнийурез снизился на $48,0 \pm 1,23$, $47,0 \pm 2,3$ и $48,0 \pm 4,1$ % у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), с гестозом средней тяжести и тяжелой формой гестоза, соответственно, но был выше исходных значений ($p < 0,05$).

Исследование функции почки на высоте диуретической реакции выявило четырехкратное увеличение диуреза у беременных с гестозом, при этом скорость клубочковой фильтрации достоверно не изменилась и составила при легкой форме гестоза (II подгруппа) $83,0 \pm 7,0$ мл/мин, при гестозе средней тяжести — $69,0 \pm 5,0$ мл/мин, при тяжелой форме гестоза — $63,0 \pm 8,0$ мл/мин.

Получена корреляция высокой степени между диурезом и осмолярным клиренсом. Коэффициент корреляции r составил 0,72; 0,78 и 0,69 ($p < 0,05$) у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), при гестозе средней тяжести и при тяжелой форме гестоза, соответственно. Среди выделяемых осмотически активных веществ наиболее значима в количественном отношении, помимо вводимых извне ионов магния, доля ионов натрия и калия (табл. 3).

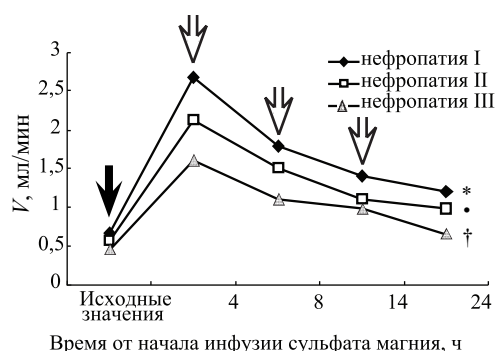


Рис. 1. Динамика минутного диуреза у беременных с гестозом различной степени тяжести под действием магниевой терапии

Средние значения минутного диуреза отнесены к концу каждого изученного промежутка времени; черной стрелкой обозначено время начала инфузии сульфата магния, белой стрелкой — внутримышечное введение препарата; черные квадратики — легкая форма гестоза (II подгруппа), белые квадратики — гестоз средней тяжести, серые треугольники — тяжелая форма гестоза;

* $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными данными у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа);

• $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными данными у беременных с гестозом средней тяжести;

† $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными данными у беременных с тяжелой формой гестоза.

Таблица 3

**Доля катионов в осмолярном клиренсе у беременных с гестозом
после окончания инфузии сульфата магния, в % ($M \pm m$)**

Исследуемый параметр	Легкая форма гестоза (II подгруппа) ($n=29$)	Гестоз средней тяжести ($n=20$)	Тяжелая форма гестоза ($n=23$)
C_{Osm}^{Na}	$21,2 \pm 1,9$	$22,4 \pm 2,4$	$19,8 \pm 1,2$
C_{Osm}^{K}	$14,3 \pm 0,8$	$16,4 \pm 0,7$	$13,8 \pm 0,6$
C_{Osm}^{Ca}	$0,43 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,07$
C_{Osm}^{Mg}	$7,3 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,7$

Получена зависимость между скоростью мочеотделения и клиренсом ионов натрия (коэффициент корреляции составил 0,81; 0,68 и 0,74 ($p < 0,05$) у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), при гестозе средней тяжести и при тяжелой форме гестоза, соответственно) и ионов калия (коэффициент корреляции — 0,79; 0,82 и 0,84 ($p < 0,05$) у беременных с легкой формой гестоза (II подгруппа), при гестозе средней тяжести и при тяжелой форме гестоза, соответственно).

Результаты определения экскретируемой фракции этих катионов показали, что на фоне инфузии сульфата магния у беременных с гестозом снижается реабсорбция ионов натрия и возрастает секреция ионов калия (рис. 2, 3). О тесной связи снижения реабсорбции

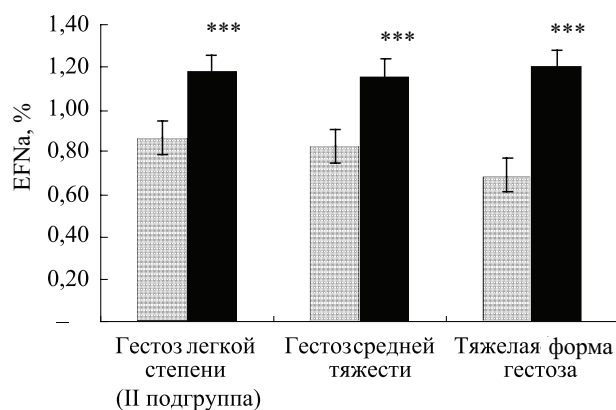


Рис. 2. Исходные значения экскретируемой фракции ионов натрия у беременных с гестозом различной степени тяжести по сравнению с аналогичными показателями после окончания инфузии сульфата магния. Ордината — экскретируемая фракция ионов натрия. Серый столбик — исходные значения, черный столбик — показатели после окончания инфузии сульфата магния; *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с исходными значениями в той же группе.

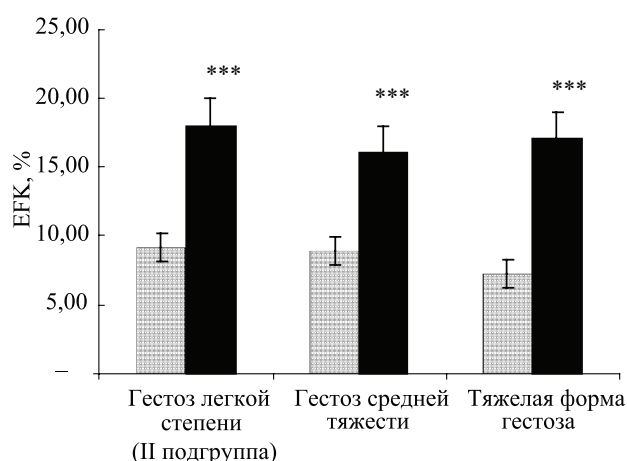


Рис. 3. Исходные значения экскретируемой фракции ионов калия у беременных с гестозом различной степени тяжести по сравнению с аналогичными показателями после окончания инфузии сульфата магния. Ордината — экскретируемая фракция ионов калия. Серый столбик — исходные значения, черный столбик — показатели после окончания инфузии сульфата магния; *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с исходными значениями в той же группе.

натрия и увеличения выведения калия свидетельствует высокая корреляция между этими показателями. Коэффициент корреляции составил 0,67; 0,79; 0,71 при легкой форме гестоза (II подгруппа), при гестозе средней тяжести и при тяжелой форме гестоза, соответственно.

Установлена также высокая корреляция между выведением ионов кальция и ионов магния (рис. 4). На фоне введения сульфата магния реабсорбция осмотически свободной воды возрастает с $0,69 \pm 0,013$ до $1,15 \pm 0,09$ мл/мин ($p < 0,001$) при легкой форме гестоза (II подгруппа), с $0,53 \pm 0,10$ до $1,11 \pm 0,08$ мл/мин ($p < 0,001$) при гестозе средней степени, с $0,44 \pm 0,015$ до $0,89 \pm 0,06$ мл/мин ($p < 0,001$) при тяжелой форме гестоза.

Выявлена корреляция между значением реабсорбции осмотически свободной воды и суммарным клиренсом ионов натрия и калия (коэффициент корреляции составил 0,67; 0,72; 0,63 ($p < 0,05$) у беременных с гестозом легкой (II подгруппа), средней и тяжелой степени, соответственно).

Определение электролитов и осмоляльности сыворотки крови по окончании инфузии сульфата магния показало, что при легкой форме гестоза (II подгруппа) и при гестозе средней тяжести осмоляльность сыворотки крови и концентрации ионов натрия и кальция снижаются и достигают показателей у здоровых беременных женщин. При тяжелой форме гестоза осмоляльность сыворотки крови, концентрации ионов натрия и кальция снижаются, однако осмоляльность сыворотки крови не достигает показателей здоровых беременных, хотя находится в пределах физиологических значений. Концентрация ионов калия во всех группах не отличается от исходных значений, концентрация ионов магния возрастает, а кальция снижается (табл. 4).

Обсуждение результатов. При осложненной гестозом беременности прогрессивно снижается диурез, экскреция ионов натрия, калия, кальция и увеличивается экскреция ионов магния. У беременных с легкой формой гестоза и гестозом средней степени тяжести снижение диуреза по всей видимости обусловлено снижением скорости клубочковой фильтрации, поскольку между этими параметрами получена корреляционная зависимость.

При оценке натрийуреза и калийуреза установлено, что у беременных с легкой формой гестоза и гестозом средней степени тяжести снижена поминутная экскреция ионов натрия и калия, однако экскретируемая фракция этих ионов натрия достоверно

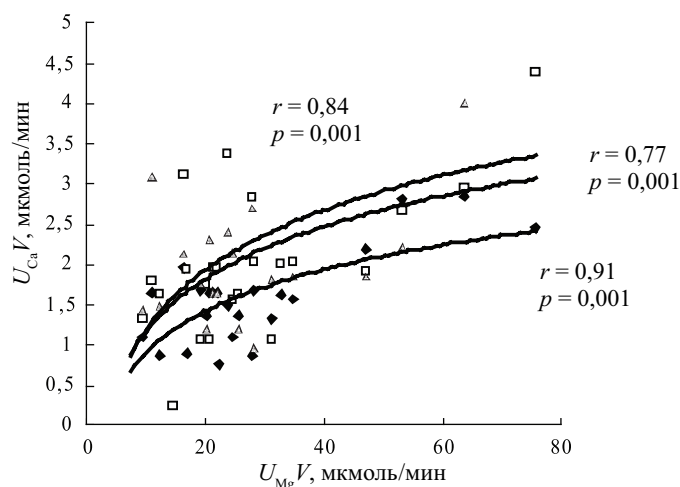


Рис. 4. Зависимость между экскрецией ионов магния и кальция у беременных с гестозом различной степени тяжести под действием магниальной терапии

Черные прямоугольники — легкая форма гестоза (II подгруппа), белые прямоугольники — гестоз средней тяжести, черные треугольники — тяжелая форма гестоза.

Таблица 4

Осмоляльность сыворотки крови и концентрация ионов натрия, калия, кальция, магния у беременных с гестозом после окончания инфузии сульфата магния ($M \pm m$)

Исследуемый параметр	Здоровые беременные, третий триместр	Легкая форма гестоза II подгруппа (n=29)		Гестоз средней тяжести (n=20)		Тяжелая форма гестоза (n=23)		Физиологические значения
		До введения магния сульфата	После окончания инфузии магния сульфата	До введения магния сульфата	После окончания инфузии магния сульфата	До введения магния сульфата	После окончания инфузии магния сульфата	
Осмоляльность, мОсм/кг H ₂ O	279,0±0,9	283,0±0,9	274,0±1,0 ***	288,0±1,2	276,0±0,9 ***	301,0±1,2	289±1,8 ***	280–295
Na, ммоль/л	136,0±0,7	142,0±0,9	136,0±0,9 ***	145,0±0,3	138,0±1,1 ***	148,0±1,1	144±0,8 **	136–144
K, ммоль/л	4,42±0,10	4,47±0,40	4,61±0,50	4,61±0,30	4,32±0,09	4,51±0,30	4,38±0,2	3,5–5,5
Mg, ммоль/л	0,64±0,03	0,61±0,014	5,1±0,20 ***	0,57±0,01	4,0±0,12 ***	0,51±0,02	3,45±0,20 ***	0,78–0,91
Ca, ммоль/л	2,08±0,04	2,01±0,02	1,92±0,02 **	2,05±0,03	1,95±0,02 **	2,07±0,02	1,91±0,03 ***	2,1–2,55

Примечание. * $p < 0,05$, *** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению с исходными значениями в соответствующей группе.

не отличается от аналогичных показателей у здоровых беременных. На основании полученных данных можно сделать вывод, что снижение выведения ионов натрия и калия у обследованных женщин рассматриваемых групп обусловлено снижением клубочковой фильтрации. У беременных с тяжелой формой гестоза выявлено достоверное снижение экскретируемой фракции ионов натрия по сравнению со здоровыми беременными, что говорит об увеличении реабсорбции данного катиона, носящей, очевидно, компенсаторный характер в ответ на гиповолемию.

Минутная экскреция ионов кальция у беременных с гестозом по сравнению с величиной у здоровых беременных снижается соответственно нарастанию тяжести заболевания и обусловлена, по всей видимости, снижением клубочковой фильтрации, поскольку экскретируемая фракция стабильна во всех группах, что согласуется с данными [9, 10].

Анализ экскреции ионов магния свидетельствует о тенденции к повышенной потере иона при гестозе: уже начиная с легких форм заболевания экскретируемая фракция ионов магния увеличивается в 1,8–2,8 раза по сравнению с показателями у здоровых беременных женщин.

По мере нарастания степени тяжести гестоза снижается реабсорбция осмотически свободной воды. Получена корреляция высокой степени между реабсорбцией осмотически свободной воды и клиренсом ионов натрия при легкой форме гестоза (II подгруппа), при гестозе средней степени и тяжелой форме гестоза. Таким образом, снижение клубочковой фильтрации при легкой форме гестоза (II подгруппа), гестозе средней степени, увеличение канальцевой реабсорбции ионов натрия и снижение секреции ионов калия при тяжелой форме гестоза приводят к тому, что меньший объем воды и ионов достигает собирательных трубок, обуславливая тем самым снижение реабсорбции осмотически свободной воды в мозговое вещество почки.

Уменьшение экскреции ионов натрия у беременных с гестозом объясняет характерную для этой группы обследованных гипернатриемию и, как следствие, гиперосмию. У беременных женщин при осмоляльности сыворотки крови $295 \pm 2,8$ мОсм/кг H_2O , что является верхней границей физиологической нормы, чаще выявляются нарушения жизненно важных органов и систем, в 2 раза чаще выявлены нарушения ЦНС, в 3 раза чаще — нарушение жизнедеятельности плода, обусловленное хронической гипоксией [11]. Однако согласно данным нейрофизиологических и клинических исследований, критическим является уровень осмоляльности сыворотки крови 310 мОсм/кг H_2O , выше которого наступает повреждение коры и подкорковых структур головного мозга [12, 13]. Таким образом, в большинстве случаев, в соответствии с данными литературы [11] и собственными наблюдениями, у беременных с гестозом осмоляльность сыворотки крови не достигает критических значений и вряд ли может быть повреждающим фактором. Тем не менее этот показатель может быть использован для оценки степени нарушения водно-солевого обмена у беременных с гестозом и эффективности магниальной терапии.

Высокая частота осложнений у беременных с гиперосмолярным синдромом диктует необходимость учитывать осмоляльность вводимых растворов в ходе комплексной терапии гестоза [14, 15], однако в ряде случаев в качестве инфузионной среды используется заведомо гиперосмолярный раствор, например, 10 %-ный раствор глюкозы [14, 16].

В настоящем исследовании в качестве инфузионной среды для введения сульфата магния был использован 0,9 %-ный раствор NaCl. Этот раствор является несколько гипоосмолярным по отношению к сыворотке крови (осмоляльность раствора менее 280 мОсм/кг H_2O). При добавлении 24 мл 25 %-ного $MgSO_4$ осмоляльность раствора увеличивается до $400,0 \pm 3,0$ мОсм/кг H_2O , т. е. он становится гиперосмолярным по отношению к сыворотке крови, однако на фоне магниальной терапии гестоза осмоляльность сыворотки крови снижается.

Внутривенное введение сульфата магния приводит у беременных с гестозом к увеличению диуреза и экскреции ионов натрия, калия, кальция. Скорость клубочковой фильтрации, измеренная по клиренсу эндогенного креатинина, не отличается от исходных значений, что согласуется с данными J.A. Pritchard, L. Chesley и I. Terper, которые не обнаружили достоверных различий в клиренсе инулина и ПАГ до и после введения сульфата магния беременным с гестозом [17, 18].

Существуют различные точки зрения относительно механизма диуретического действия сульфата магния. L. Chesley и I. Terper показали, что внутривенное введение солей магния (ацетата и сульфата) беременным с гестозом приводит к увеличению экскреции ионов натрия и кальция, экскреция ионов калия никакой закономерности не подчиняется; экскреция ионов натрия и кальция была выше после введения магния ацетата. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что диуретическая реакция при магниальной терапии у беременных с гестозом связана с увеличением экскреции ионов натрия

и обусловлена действием ионов магния, а не сопутствующих ему анионов [17]. Данные этих исследователей противоречат результатам работы R.A. Womersley, согласно которым введение магния лактата не приводит к увеличению диуреза и экскреции ионов натрия. По мнению R.A. Womersley, диуретическое действие сульфата магния обусловлено сульфат-анионом [19].

В настоящем исследовании не было получено зависимости между диурезом и клиренсом ионов магния, а определение концентрации сульфат-аниона не проводилось; однако, сопоставив результаты настоящего исследования и данные литературы, можно провести анализ диуретической реакции в ответ на введение сульфата магния.

Концентрация сульфатов в сыворотке крови человека колеблется от 0,19 до 2,4 ммоль/л. Сульфаты свободно фильтруются в клубочках и поступают в почечные канальцы, где подвергаются реабсорбции. Сульфаты относятся к пороговым веществам, т. е. для них существует порог реабсорбции в проксимальном канальце, стандартное значение Tm (величина максимально возможного их транспорта при реабсорбции из просвета канальца в кровь). При введении избытка сульфатов происходит быстрое насыщение систем канальцевого транспорта, и их экскреция становится пропорциональной количеству сульфатов, профильтровавшихся в просвет нефрона. Появление в проксимальном канальце избытка слабо реабсорбируемого аниона приводит к тому, что натрий, для которого стенка канальца более проницаема, уже прошедший в интерстициальную жидкость, возвращается по межклеточным контактам в просвет канальца для электрохимического уравнивания отрицательно заряженных сульфат-анионов. Этот процесс происходит при постоянном движении жидкости по канальцам, поэтому большие ее объемы достигают последующих отделов нефрона [20, 21].

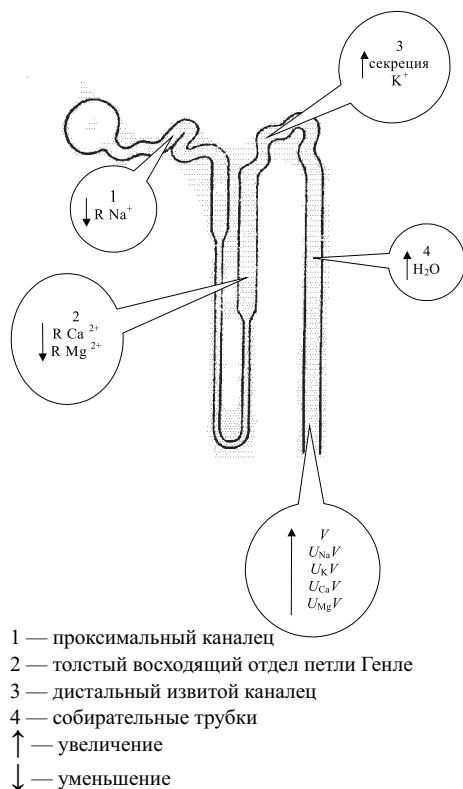


Рис. 5. Направление изменения реабсорбции ионов натрия, кальция, магния (RNa^+ , RCa^{2+} , RMg^{2+}) и воды, секреции ионов калия, экскреции ионов натрия, калия, кальция, магния ($U_{Na} V$, $U_K V$, $U_{Ca} V$, $U_{Mg} V$) и жидкости (V) в нефроне при магниезальной терапии гестоза

Увеличение экскреции ионов кальция на фоне инфузии сульфата магния по всей видимости обусловлено действием магния, поскольку между этими показателями существует корреляция высокой степени. Полученные данные согласуются с результатами исследований К. Suzuki, согласно которым введение натрия сульфата не привело к увеличению экскреции ионов кальция [22]. Полагают, что возрастание концентрации ионов магния в крови вызывает снижение реабсорбции ионов кальция в дистальных отделах нефрона [21], в частности, в толстом восходящем отделе петли Генле [23].

В толстом восходящем отделе петли Генле реабсорбция магния и кальция происходит по межклеточным промежуткам по электрохимическому градиенту, создаваемому

работой $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортера, K^+ -канала и Cl^- -канала. При увеличении концентрации иона магния в сыворотке крови имеет место его связывание с Ca/Mg -рецептором на базальной мембране, что включает цепь внутриклеточных реакций, приводящих к ингибированию $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортера, а это, в свою очередь, приводит к изменению заряда на клеточной мембране и препятствует реабсорбции ионов кальция и магния по электрохимическому градиенту [24–26].

Калий, выделяемый с мочой, в основном секретируется клетками дистального извитого канальца и собирательных трубок. Снижение реабсорбции натрия в проксимальном канальце создает благоприятные предпосылки для поступления большего количества натрия в дистальный извитой каналец, где происходят ионообменные процессы (натрий всасывается, а в просвет канальца усиливается секреция калия).

Таким образом, большие объемы осмотически активных веществ и большие объемы жидкости поступают в собирательные трубки, что в итоге приводит к увеличению диуреза. Загрузка собирательных трубок большим количеством ионов и воды приводит к тому, что в этом отделе нефрона всасываются большие объемы осмотически свободной воды при том же уровне вазопрессина, что вызывает снижение осмоляльности сыворотки крови (рис. 5) [27].

Summary

Osipova N. A., Niaury D. A. On kidney function in preeclampsia and magnesium sulfate diuretic mechanism effect.

Serum osmolality, serum concentrations and urinary output of calcium, magnesium, sodium and potassium were analyzed in healthy pregnant women and in women with preeclampsia during the third trimester. Progression of preeclampsia is accompanied by diminished diuresis, creatinine clearance, free water reabsorption, sodium and potassium excretion and increased magnesium excretion. Sodium reabsorption decrease, potassium secretion and calcium excretion increase following magnesium sulfate infusion. Free water reabsorption increase causes decrease in serum osmolality in women with preeclampsia during magnesium sulfate therapy.

Key words: preeclampsia, magnesium sulfate, kidney, serum osmolality.

Литература

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акуш. и гинек. 1998. № 3. С. 6–9.
2. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean // Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1992. Vol. 99. N 7. P. 547–553.
3. Ретина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб., 2005. 208 с.
4. Кошелева Н.Г. Механизм действия магния при поздних гестозах, применение его препаратов для профилактики и лечения // Критические состояния в акушерстве и неонатологии: Матер. Всерос. междисц. науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию Респ. перинат. центра МЗ РК. Петрозаводск, 2003. С. 170–175.
5. Городничева Ж.А. Применение сульфата магния в акушерстве // Акуш. и гинек. 2004. № 4. С. 3–6.
6. Elliott J.P., O’Keeffe D.F., Greenberg P., Freeman R.K. Pulmonary edema associated with magnesium sulfate and betamethasone administration // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1979. Vol. 134. N 6. P. 717–719.
7. Samol J.M., Lambers D.S. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? // Ibid. 2005. Vol. 192. N 5. P. 1430–1432.
8. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л., 1974. 60 с.
9. Frenkel Y., Barkai G., Mashiach S. et al. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level // Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 77. N 5. P. 689–691.
10. Taufeld P.A., Ales K.L., Resnick L.M. et al. Hypocalciuria in preeclampsia // New Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. N 12. P. 715–718.
11. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия: Руководство для врачей. М., 2002. 464 с.

12. Виленский Б.С., Наточин Ю.В., Семенова Г.М., Сулима В.В. Снижение летальности при коррекции водно-солевого обмена в системе базисной терапии ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98. № 10. С. 38–40.
13. Tachibana Y., Yasuhara A. Hyperosmolar syndrome and diffuse CNS dysfunction with clinical implications // *Funct. Neurol.* 1986. Vol. 1. N 2. P. 140–155.
14. Серов В.Н., Чижова Г.В., Маркин С.А. Сернокислая магнезия в комплексной терапии тяжелых форм гестоза // *Вопр. охраны материнства и детства.* 1988. № 1. С. 61–64.
15. Чижова Г.В. Исходное коллоидно-осмотическое состояние плазмы крови как критерий тяжести гестоза и выбора раствора для гемодилюции // *Акуш. и гинек.* 1990. № 10. С. 28–30.
16. Минкевич К.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов магниальной терапии в комплексном лечении позднего токсикоза беременных: Автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 1996. 160 с.
17. Chesley L.C., Tepper I. Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes // *J. Clin. Invest.* 1958. Vol. 37. N 10. P. 1363–1373.
18. Pritchard J.A. The use of magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias // *Surg. Gynec. Obstet.* 1955. Vol. 100. N. 2. P. 131–140.
19. Womersley R.A. Studies on renal excretion of magnesium and other electrolytes // *Clin. Sci.* 1956. Vol. 15. N 3. P. 465–471.
20. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. СПб., 1997. 304 с.
21. Физиология водно-солевого обмена и почки / Отв. ред. Ю.В. Наточин. СПб., 1993. 576 с.
22. Suzuki K., Nonaka K., Kono N. et al. Effects of intravenous administration of magnesium sulfate on corrected serum calcium level and nephrogenous cyclic AMP excretion in normal human subjects // *Calcif. tissue intern.* 1986. Vol. 39. N 5. P. 304–309.
23. Long-Jun Dai, Ritchie G., Kertstan D. et al. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. N 1. P. 51–84.
24. Hebert S.C., Brown E.M., Harris H.W. Role of the Ca²⁺-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis // *J. Exper. Biol.* 1997. Vol. 200. Pt 2. P. 295–302.
25. Riccardi D., Hall A.E., Chattopadhyay N. et al. Localization of the extracellular Ca²⁺/polyvalent cation-sensing protein in rat kidney // *Amer. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. N 3. Pt 2. F 611–622.
26. Simon D.B., Yin Lu., Choate K. A. et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺-resorption // *Science.* 1999. Vol. 285. N 2. P. 103–106.
27. Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. Диуретическое действие полиэтиленгликолей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1970. № 4. С. 79–81.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.