

© О.Ю.Подгаецкая, В.П.Валюхов, Б.Г.Лукичев, Б.В.Юрин, 2007
УДК 616.61-008.64-036.92:612.461.267

О.Ю. Подгаецкая, В.П. Валюхов, Б.Г. Лукичев, Б.В. Юрин

О ПРИРОДЕ УРЕМИЧЕСКОГО ЗАПАХА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АММИАКА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

O.Yu. Podgaetskaya, V.P. Valyukhov, B.G. Lukichev, B.V. Yurin

ON THE NATURE OF UREMIC SMELL IN CHRONIC RENAL FAILURE. PERSPECTIVES OF DETERMINATION OF AMMONIA IN EXHALED AIR

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, Россия

Ключевые слова: аммиак, уремия, гемодиализ.

Key words: ammonia, uremia, hemodialysis.

Традиционно уремический запах изо рта считается характерным признаком терминальной почечной недостаточности. Однако в настоящее время органолептическое его определение утратило свое значение, за исключением, пожалуй, экстремальных условий. В то же время анализ современной литературы показывает оживление интереса к данному вопросу, так в ряде публикаций [1,2,3] имеются сведения о результатах исследования концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) различными физическими методами.

Задачами настоящего обзора литературы являются:

1. Выяснение современного состояния вопроса о физиологических основах природы аммиачного запаха при уремии.

2. Обобщение принципиальных требований к методу определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе.

Побудительным мотивом к написанию этой статьи послужило появление ряда разрозненных публикаций, касающихся разработки методов определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе [4–9].

Естественно, что для разработки метода определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у больных с ХПН необходимо учитывать ряд патофизиологических особенностей, знание которых может оказать существенную помощь разработчикам приборов, в последующем и методов их клинического применения.

Нам представляется целесообразным описать некоторые патофизиологические особенности метаболизма аммиака при ХПН. Основным источником аммиака в организме является катаболизм аминокислот и распад других азотсодержащих соединений в тканях (желудочно-кишечный тракт, скелетная мускулатура, почки, легкие). Нарушение баланса аммиака приводит к повышению его концентрации в крови и проявлению токсических свойств, не компенсируемых организмом [10]. В норме в организме постоянно поддерживается равновесие между образованием аммиака и его обезвреживанием, поэтому концентрация аммиака в крови остается низкой (20–40 мкмоль/л) за счет защитных механизмов временного и окончательного пути обезвреживания, обеспечивающих его связывание [11,12].

Основной и окончательный путь обезвреживания аммиака – образование мочевины в перипортальных гепатоцитах, позволяющий вывести значительные количества аммиака из организма. Мочевина – это основной конечный продукт азотистого обмена – составляет 90% от всех азотсодержащих компонентов мочи [13]. Печень является центральным органом метаболизма азота и аммиака, где в орнитиновом цикле происходит связывание аммиака с образованием мочевины. Считается, что до 80% мочевины выделяется с мочой, около 20% мочевины поступает в ЖКТ, где разлагается уреазоположительными бактериями до аммиака [14,15].

Механизмы временного обезвреживания амми-

ака подразумевают образование веществ, выполняющих транспортную функцию доставки аммиака в нетоксичной форме из тканей в печень [10,16]. Ведущая роль по выполнению этой функции принадлежит аминокислоте глутамину, межорганному транспортеру азота в организме [16,17,18]. Примерно 1/3 всего азота транспортируется в крови в виде глутамина. Глутамин – главный субстрат для уреогенеза в печени и аммонийногенеза в почках. Посредством облегченной диффузии он проникает через клеточную мембрану в кровь и далее вступает в цикл синтеза мочевины в печени, реакции образования аммонийных солей, выделяемых с мочой и стулом [17].

Способность глутамина синтезироваться во многих тканях делает его одной из наиболее распространенных свободных аминокислот в организме человека [17,19]. Известна роль печени [20,21], почек [20–23], легких [21,24,25] в метаболизме данной аминокислоты. В перечисленных органах наиболее выражена активность глутамин-синтетазы, участвующей в синтезе глутамина и регуляции функционирования орнитинового цикла посредством постоянного притока аммиака по воротной вене в печень [21]. Однако основным эндогенным источником глутамина являются мышцы [26–28]. Установлено, что мышечные клетки выполняют роль своеобразного депо, из которого данная аминокислота может через кровь перераспределяться в другие ткани.

Глутамин участвует в поддержании кислотно-щелочного гомеостаза [17,20,29,30]. Доказано, что в портальных гепатоцитах и в эпителии почечных канальцев происходит превращение аммиака из глутамина под действием глутаминазы [21,31]. Образовавшийся аммиак включается в синтез мочевины в печени и образование аммонийных солей, которые в почках участвуют в регуляции кислотно-основного гомеостаза, как защитный механизм организма от ацидоза и избыточного выведения ионов натрия и калия [12,20,32]. За сутки с мочой выводится 30–50 ммоль аммиака в виде солей аммония [33].

Общеизвестна роль легких в регуляции кислотно-основного равновесия [34,35]. Одним из звеньев этого процесса является обмен аммиака в легочной ткани [17,21]. Аммиак и глутамат поступают в легочную ткань из малого круга кровообращения, кроме того глутамин непосредственно синтезируется в легочной ткани за счет высокой активности в ней глутамин-синтетазы. Установлено, что синтез (глутаминаза экспрессируется) глутаминазы происходит в нормальном эпителии бронхов, альвеолярных клетках II типа

[17,21,23]. Доказано, что активность глутаминазы, может увеличиваться в несколько раз по мере прогрессирования ацидоза, при недостатке АТФ (результат гиперинсулинизма и инсулинорезистентности, нарушение синтеза эритропоэтина) [21,30]. Данные клетки ответственны за регуляцию баланса между положительными и отрицательными ионами в тканях посредством увеличения продукции аммиака, который нейтрализует избыток кислоты и тем самым обеспечивает защиту клеток от повреждения [21,36].

Непосредственное участие легких в обмене аммиака и, следовательно, участие его в компенсаторных реакциях организма при уремии является доказанным. Были проведены исследования с радиоактивным изотопом азота ^{13}N . Опыт проводился с крысами, которым внутривенно струйно через *vena femoralis* вводили ^{13}N . Было установлено, что легкие очищают кровь на 30% от данного азота путем различных химических превращений. Из них 18–25% азота приходилось на синтез аммиака, 75% – на образование глутамина, 1% – на глутамат и аспаргат. Таким образом, еще раз современным методом подтверждается роль легких в азотистом балансе [37].

Достаточно давно обсуждается вопрос о повреждающем действии аммиака на легочную ткань, особенно у пациентов с терминальной ХПН [38–40]. Однако вопрос о концентрации аммиака, при которой заканчивается защитная роль аммиака и начинается его повреждающее действие на легочную ткань, остается до настоящего времени открытым и, вероятно, разработка совершенных методов определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе позволит ответить на этот вопрос.

Дополнительным источником аммиака в выдыхаемом воздухе является микрофлора респираторного тракта, обладающая уреазной активностью [40–44]. В этом плане представляют интерес результаты исследования концентрации аммиака, полученного эндотрахеально и непосредственно при выдыхании через рот у пациентов без почечной патологии. Было определено соотношение роли ЖКТ и дыхательной системы в выведении из организма аммиака и установлена ведущая роль в этом процессе ЖКТ. Наличие аммиака в выдыхаемом воздухе непосредственно из трахеи не только не отрицалось, но, наоборот, выдвигалась гипотеза о возрастании роли дыхательной системы в элиминации продуктов распада азотистого обмена при патологических состояниях легких [45].

Следует иметь в виду, что аммиак при терминальной ХПН попадает в выдыхаемый воздух не

только из легких, но и при отрыжке из желудка. Общеизвестно, что при ХПН в слизистой желудка под влиянием уреазы происходит расщепление мочевины до аммиака и углекислого газа [46].

Особый интерес представляют попытки клинического использования приборов для определения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. В 2001 году в клинике нефрологии Калифорнийского университета в Лос Анжелесе [1] проведено определение концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе методом спектрального исследования газообразных сред и вычисление концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у пациентов, получающих хронический гемодиализ. Получена достоверная корреляционная зависимость между уровнем креатинина крови и концентрацией аммиака в выдыхаемом воздухе. Авторами предпринята попытка изучения динамики концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе в зависимости от длительности сеанса гемодиализа и установлена полная идентичность кривой снижения уровня креатининемии и изучаемого параметра. Полученные данные позволили предположить возможность мониторинга концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе с целью определения необходимой длительности гемодиализа. К сожалению, несмотря на достаточно большое время с момента публикации цитируемой работы, в доступной нам литературе не нашлось сведений о продолжении аналогичных исследований.

О требованиях к приборному определению аммиака в выдыхаемом воздухе. В ряде работ сформулированы требования к приборному обеспечению определения микроконцентраций аммиака в выдыхаемом воздухе [3–5]. Исследование микроконцентраций аммиака в выдыхаемом воздухе является сложной инструментальной задачей, требующей сочетания высоких аналитических параметров (селективность и чувствительность) в сочетании с быстроедействием измерений. Необходимо, чтобы используемый инструментальный метод обладал определенной совокупностью аналитических характеристик:

1. Требуется высокая селективность и нечувствительность метода к содержанию в анализируемой пробе основных атмосферных компонентов (H_2O , O_2 , N_2 и CO_2).

2. Предпочтительно прямое детектирование веществ в пробе выдыхаемого воздуха без предварительного концентрирования или обогащения.

3. Используемый подход должен быть достаточно универсален и применим для детектирования различных молекулярных соединений, в том числе и для одновременного многокомпонентного

азоанализа [3]. Для определения микросостава выдыхаемого воздуха могут быть использованы следующие методы исследования: газовая хроматография, масс-спектрометрия, совмещенная с газохроматографическим разделением, электрохимические сенсоры, УФ-хемоллюминесценция и ИК-спектроскопия. Последняя включает фурьеспектроскопию, оптикоакустическую спектроскопию и лазерную спектроскопию. Каждый из перечисленных методов имеет свои достоинства и недостатки, учет которых необходим особенно для решения медицинских вопросов. В ряде публикаций [3–5,9] продемонстрированы результаты применения диодной лазерной спектрометрии для вычисления концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. С помощью разработанного лазерного анализатора была экспериментально продемонстрирована возможность детектирования эндогенно-образуемого аммиака в выдыхаемом человеком воздухе методами ДЛС. Использование большинства из перечисленных методов ограничено необходимостью сложного и громоздкого оборудования и необходимостью наличия высококвалифицированного персонала.

Заслуживающим внимания, на наш взгляд, является метод молекулярных ядер конденсации (МоЯК), который успешно применяется в газоанализаторах «Каскад-Г» и «Каскад-5» для измерения на уровне предельно допустимых концентраций люизита и иприта на заводах по уничтожению химического оружия [46]. Концентрационная чувствительность метода достигает $10^{-6} - 10^{-10}$ г/м³. Уникальная чувствительность метода основана на физических свойствах некоторых молекул образовывать ядра конденсации, на которые воздействует проявитель (весьма труднолетучее органическое вещество, способное специфически взаимодействовать с ядрами конденсации), приводящий к образованию необратимо растущих зародышей аэрозольных частиц. Далее в пересыщенном паре диизобутилфталата происходит стадия укрупнения зародышей конденсации с образованием частиц монодисперсного аэрозоля, концентрация которых измеряется фотоэлектрическим нефелометром. Газоанализатор МоЯК на аммиак может измерять концентрацию до $10^{-6} - 10^{-7}$ г/см³ без предварительного концентрирования или обогащения. Однако остаются неисследованными вопросы пробоотбора, селективности и нечувствительности метода к содержанию в анализируемой пробе основных атмосферных компонентов (H_2O , O_2 , N_2 , CO_2).

Заключение. Представленный литературный обзор, по мнению авторов, показывает повышение интереса к возможности использования мониторин-

га концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХПН. Несмотря на то, что методы определения аммиака в выдыхаемом воздухе не получили в настоящее время широкого распространения в клинической практике, нам представляется весьма перспективной их дальнейшая разработка и усовершенствование, поскольку эти методы – неинвазивный и бескровный способ немедленного, пусть на первых порах косвенного, определения степени азотемии, но нам представляется в ближайшей перспективе, что после серьезной доработки метод может быть использован для вышеуказанной цели.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Narasimhan LR, Goodman W. Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 2001; 98 (8): 4617-4621
2. Davies S, Spanel P, Smith D. Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 52(1): 223-228
3. Степанов ЕВ. Спектральные свойства газообразных биомаркеров и выбор оптимальной аналитической линии при интерференции спектров детектируемых газов. Труды Института общей физики им. А.М.Прохорова РАН. Наука, М., 2005; 61: 107-133
4. Moskalenko KL, Nadezhdinskii AI, Stepanov EV. Tunable diode laser spectroscopy application for ammonia and methane content measurements in human breath. *Proc. SPIE* 1993; 1: 448-452
5. Stepanov EV, Kouznetsov AI. Applications of tunable diode laser spectroscopy for the detection of exhaled endogenous gases: CO, NH₃, CH₄, N₂O, CO₂. *Proc SPIE* 1996; 2676: 272-282
6. Spanel P, Davies S, Smith D. Quantification of ammonia in human breath by the selected ion flow tube analytical method using H₃O⁺ and O₂⁺ precursor ions. *Rapid Commun Mass Spectrometry* 1998; 12: 763-766
7. Abbott SM, Spanel P, Smith D. Quantification of acetonitrile in exhaled breath and urinary headspace using selected ion flow tube mass spectrometry. *Int J Mass Spectrometry* 2003; 655-665
8. Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA et al. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respiratory Critical Care Med* 2001; 164: 731-737
9. Diskin AM, Spanel P, Smith D. Increase of acetone and ammonia in urine headspace and breath during ovulation quantified using selected ion flow tube mass spectrometry. *Physiol Measurement* 2003; 24(1):191-199
10. Щербак ИГ. Биологическая химия. СПбГМУ, СПб., 2005; 318-322
11. Северин ЕС. Биохимические основы патологических процессов. Медицина, М., 2000; 75-81
12. Северин ЕС, Николаев АЯ. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами. ГЭОТАР-МЕД, БИНОМ, М., СПб., 2001; 235-242
13. Наточин ЮП. Основы физиологии почки. Медицина, Л., 1982; 168-172
14. Журавель СВ. Острая печеночная недостаточность. *Гепатология* 2004; 6(6): 13-15
15. Надинская МЮ. Печеночная энцефалопатия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1998; 2: 25-32
16. Newsholme P et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Brazilian J Med Biol Research* 2003; 36(2): 153-163
17. Ложкин СН, Тиканадзе АД, Тюрюмина МИ. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии* 2003; 4: 1-4
18. Welbourne TC. Interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *AJP – Renal Physiology* 1987; 253: 1069-1076
19. Вернерман Я, Хаммарквист Ф. Глутамин – необходимое питательное вещество для больных, получающих интенсивную терапию. *Int J Colorectal Dis (Международный журнал заболеваний толстой и прямой кишки)* 1999; 14: 137-142
20. Poll MCG, Soeters PB, Deutz NEP et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutrition* 2004; 79(2): 185-197
21. Hunt JF, Erwin E, Palmer L et al. Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in human airway epithelium. *Am J Respiratory Critical Care Med* 2002; 165: 101-107
22. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN et al. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36: 1163-1171
23. Dejong CHC, Deutz NEP, Soeters PB. Ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency: the role of kidney and brain in interorgan nitrogen exchange. *Scand J Gastroenterol* 1996; 218: 61-77
24. Souba WW, Herskowitz K, Plumley DA. Lung glutamine metabolism. *J Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)* 1990; 14: 68-70
25. Plumley DA, Austgen TR, Salloum RM, Souba WW. Role of the lungs in maintaining amino acid homeostasis. *J Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)* 1990; 14: 569-573
26. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutrition Reviews* 1990; 48:297-309
27. Steven WM, Olde Damink, Blaauw I et al. Effects in vivo of decreased plasma and intracellular muscle glutamine concentration on whole-body and hindquarter protein kinetics in rats. *Clin Sci* 1999; 96: 639-646
28. Moinard C, Chauveau B, Walrand S et al. Phagocyte functions in stressed rats: comparison of modulation by glutamine, arginine and ornithine 2-oxoglutarate. *Clin Sci* 1999; 97: 59-65
29. Tomas Welbourne T, Wilfred Claville W, Marlyn Langford M. An oral glutamine load enhances renal acid secretion and function. *Am J Clin Nutrition* 1998;67:660-663
30. Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1995; 15: 133-159
31. Elgadi KM, Meguid RA, Qian M et al. Cloning and analysis of unique human glutaminase isoforms generated by tissue-specific alternative splicing. *Physiol Genomics* 1999; 31: 51-62
32. Moret C, Dave M, Schulz N et al. Regulation of renal amino acid transporters during metabolic acidosis. *AJP – Renal Physiology* 2006; 1:113-117
33. Наточин ЮВ. Почки. Справочник врача. Санкт-Петербург, СПб., 1997; 8
34. Гриппи МА. Патофизиология легких. Бином, Невский Диалект, М., СПб., 2000; 161-169 Пер с англ Шапкайца ЮМ
35. Сыромятникова НВ, Гончарова ВА, Котенко ТВ. Метаболическая активность легких. Медицина, Л., 1987; 115-141
36. Owen W, Griffith PD. Glutaminase and the control of airway pH. *Am J Respiratory Critical Care Med* 2002; 165(1): 1-2
37. Cooper AJ, Freed BR. Metabolism of [13]ammonia in rat lung. *Neurochemistry International* 2005; 47 (1-2): 103-118
38. Tang X, Wang Y, Yang L, Yuan Y. The influence of peritoneal dialysis on the pulmonary function of patients with end-stage renal disease. *West China University of Medical Sciences* 2002; 33(1): 123-124,146
39. Рескин ИЗ. Состояние верхних дыхательных путей при уремии. Дисс. канд. мед. наук, Барнаул, 1965
40. Senatore M, Buemi M, Somma DA et al. Respiratory function abnormalities in uremic patients. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2004; 21(1): 29-33
41. Westhelen R, Weening JJ, Krediet RT. Pneumonia and glomerulonephritis caused by Mycoplasma pneumoniae. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(12): 3208-3211

42. Qian X, Zhu Y, Xu W. 127 cases of pulmonary fungal infection. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23(7): 417-419

43. Niwattayakul K, Homvijitkul J, Niwattayakul S et al. Hypotension, renal failure, and pulmonary complications in leptospirosis. *Renal Failure* 2002; 24(3): 297-305

44. Белков СА, Романов ВЕ, Винокурова ОЛ. Течение легочного воспаления у больных с хронической почечной недостаточностью. *Военно-медицинский Журнал* 2004; 325(1): 77

45. Wells K, Vaughan J, Pajewski TN et al. Exhaled breath condensate pH assays are not influenced by oral ammonia. *Thorax* 2005; 60(1): 27-31

46. Коган ЯИ. Метод молекулярных ядер конденсации и его аналитическое использование. *Журнал аналитической химии* 1992, (47)10-11: 1794-1803

Поступила в редакцию 16.04.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.