

© А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, Ю.А.Ермаков, 2004
УДК 547.96:611.61

А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, Ю.А. Ермаков

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА И КАЧЕСТВА БЕЛКА В РАЦИОНЕ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК

A.G. Kucher, I.G. Kayukov, A.M. Essaian, Yu.A. Ermakov

QUANTITY AND QUALITY OF DIETARY PROTEIN AND THE KIDNEY

Научно-исследовательский институт нефрологии, курс нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: белковые нагрузки, функциональное состояние почек, скорость клубочковой фильтрации.

Key words: protein loads, functional state of the kidneys, glomerular filtration rate.

ВВЕДЕНИЕ

В силу своей гомеостатической роли в организме почки чрезвычайно чувствительны к количественным и качественным изменениям рациона питания. Вариации в его характере неизбежно отражаются на деятельности данного органа. При этом все сдвиги в функционировании почек направлены на нивелирование возможных резких изменений основных параметров гомеостаза: осмотического давления и концентрации ионов во внеклеточной жидкости, рН крови и др. [1]. Такие реакции реализуются за счет вовлечения всех сложных нейрогуморальных систем регуляции деятельности почек (ренин-ангиотензин-альдостероновой, вазопрессиновой, простагландиновой, атриального натрийуретического пептида, системы паратгормон – витамин D₃ – кальцитонин и многих других), что в конечном итоге изменяет экскреторные возможности органа. Это позволяет либо выделять те или иные вещества при их избытке, либо экономить их при недостатке в пище.

Несмотря на то, что почки очень чувствительны даже к малейшим колебаниям содержания различных ингредиентов в рационе, для полного становления ренального ответа на изменения поступления конкретного вещества может понадобиться разное время. Большая длительность становления хронического адаптивного ответа почек на сдвиги в характере питания связана с необходимостью синтеза новых белков (ферменты, транспортеры и др.) [1,2].

Помимо экскреторной деятельности, почки осуществляют еще ряд важнейших функций, в частности – метаболическую. Они являются одним из основных мест глюконеогенеза и активно участвуют

в обмене липидов [3]. При этом четкую грань между разными сторонами функционирования почек иногда провести крайне сложно. В частности, дефицит кальция провоцирует активацию в почечной ткани процесса гидроксилирования 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂D₃ и секрецию паратгормона. Все это приводит к нарастанию тубулярной реабсорбции кальция и, соответственно, к снижению его выделения. Другим аналогичным примером может быть накопление в организме протонов, в том числе за счет повышенного потребления белка. В данной ситуации будет происходить не только увеличение секреции ионов водорода вставочными α-клетками связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок и экскреции титруемых кислот, но и усиление биосинтеза аммония (аммониогенез) [4].

Таким образом, особенности рациона отражаются на разных сторонах деятельности почек. При этом возможны ситуации, в которых орган, особенно поврежденный, будет испытывать значительные перегрузки, что, в свою очередь, может вызывать дальнейшие нарушения его структуры и функции. В таком плане весьма существенны воздействия протеинов, содержащихся в рационе, на почечную гемодинамику и некоторые другие стороны функционирования почек.

В этом сообщении на основе литературных и собственных данных мы постараемся рассмотреть ряд изменений деятельности почек при вариациях поступления в организм белка и его дериватов у здоровых людей и пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), преимущественно недиабетической природы. Кроме того, здесь не предполагается рассматривать изменения кислотно-основного равновесия, возникающие при различных уровнях потребления протеинов.

Функциональная реакция почек здоровых людей на белковую нагрузку. Нарастание почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повышенном потреблении белка, острых пероральных нагрузках протеинами или инфузиях аминокислот доказаны многими исследователями [5-12]. В большинстве работ указывается на пропорциональный рост скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока в данной ситуации, поэтому величины фильтрационной фракции (ФФ) остаются неизменными [8, 12-16]. Лишь в единичных сообщениях регистрировался опережающий рост фильтрации по сравнению с кровоснабжением при инфузии аминокислот, что закономерно увеличивало ФФ [9]. Существуют свидетельства того, что растительные белки вызывают менее выраженную гиперфильтрационную реакцию, чем животные [14,15, 17-20]. Кроме того, нарастание СКФ или почечного кровотока в ответ на введение аминокислот регистрировалось не всегда [19, 21].

Необходимо отметить и не только больший прирост СКФ, но и существенное удлинение периода гиперфильтрации при однократном пероральном назначении высоких доз мясного белка по сравнению с растительным [12, 17, 22]. Возможно, это объясняется более медленным перевариванием и всасыванием больших количеств мяса в желудочно-кишечном тракте.

В контексте представленных выше сведений более подробного упоминания заслуживают результаты ряда исследований, выполненных в НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с нашим участием.

Существует определенный порог величины белковой нагрузки, способной вызвать гиперфильтрацию. Значение этого порога для мясного белка существенно ниже, чем для растительного. Например, у здоровых людей достоверный рост клиренса креатинина имел место при однократном назначении *per os* «красного мяса» из расчета 0,5 г белка/кг идеальной массы тела (ИМТ), в то время как применение аналогичных количеств растительного белка в виде соевого изолята (SUPRO 760) не приводило к достоверному повышению СКФ [18].

Комбинация же мяса и соевого изолята в суммарном белковом эквиваленте, даже превышающем его величины в предыдущей серии наблюдений (по 0,3 г/кг ИМТ животного и растительного белка), сколь-нибудь заметного увеличения C_{CR} не вызывала [19]. Следовательно, синергизм между растительными и животными протеинами в развитии гиперфильтрационной реакции либо отсутствует, либо выражен слабо. Все

это может косвенно свидетельствовать в пользу того, что механизмы увеличения СКФ при приеме растительных и животных белков различаются. Причины таких различий практически неизвестны.

В целом, пути развития гломерулярной гиперфильтрации при нагрузках белком и аминокислотами также остаются неясными. Обсуждается возможность участия ряда факторов: заинтересованность ренин-ангиотензиновой системы, активация секреции глюкагона, усиление синтеза оксида азота вследствие повышения доставки L-аргинина к местам образования NO в почках, подавление активности механизма канальце-клубочковой обратной связи [7,11,23,24]. Не исключают и прямого вазодилаторного воздействия аминокислот, в том числе не только L-аргинина, но и глицина и аланина [12,22,25], на приносящую артериолу [11]. Несомненных доказательств справедливости каждой из этих точек зрения нет.

В свое время мы при исследовании двух групп здоровых лиц, получавших нагрузки мясом и соевым изолятом в эквиваленте 1,0 г белка/кг идеальной массы тела (ИМТ), обнаружили корреляцию между отношением: концентрация хлора в моче/осмолальность мочи и клиренсом креатинина [17]. На основе этих данных предположили, что экскреция дополнительных количеств осмотически активного вещества – мочевины, образующихся за счет метаболизма избытка протеинов, поступающих в организм, изменяет состав канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна, в том числе уменьшая в ней относительную концентрацию хлора. Последнее (снижение концентрации хлора) подавляет активность механизма канальце-клубочковой обратной связи и в конечном итоге приводит к гиперфильтрации.

В дальнейшем мы, как и некоторые другие исследователи [26], зарегистрировали достоверное нарастание клиренса креатинина у здоровых добровольцев на фоне острых пероральных нагрузок мочевиной в количестве эквивалентом 1,0 г белка/кг ИМТ [19]. Эти данные могут служить косвенным подтверждением гипотезы, высказанной выше. Необходимо, однако, подчеркнуть, что «мочевинный механизм» развития послебелковой гиперфильтрации, безусловно, не является единственным [27].

Определенное значение в повышении СКФ на фоне белковых нагрузок могут сыграть и изменения гомеостаза и почечного транспорта некоторых катионов, в частности, кальция [19] (см. ниже).

Гипотетические причины развития «послебелковой» гиперфильтрации:

- вовлечение ренин-ангиотензиновой системы;
- активация секреции глюкагона;

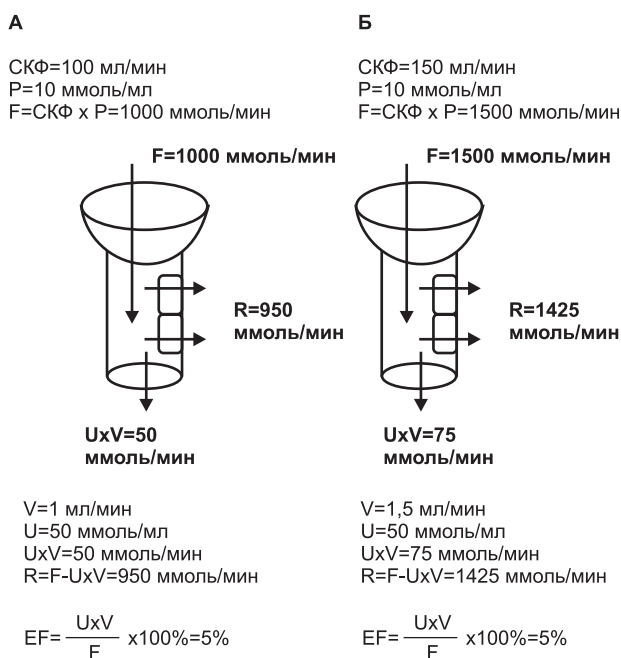


Рис. 1. Пример, поясняющий формирование транспортной перегрузки тубулярных клеток в условиях гиперфилтрации, индуцированной нагрузками белком, или его дериватов. А - обычные условия, Б - состояние гиперфилтрации. Р - концентрация условного вещества в плазме крови. F, U, U x V, R, EF - фильтрационный заряд, концентрация в моче, абсолютная экскреция, абсолютная реабсорбция, экскретируемая фракция этого вещества. V - минутный диурез. При пропорциональном росте СКФ и абсолютной экскреции в полтора раза неизменное число тубулярных клеток вынуждено реабсорбировать значительно больше вещества, что резко увеличивает нагрузку на одну клетку.

- усиление синтеза NO за счет увеличения доставки L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;

- подавление активности механизма канальце – клубочковой обратной связи, в том числе, за счет необходимости экскретировать большие количества мочевины;

- прямое вазодилататорное действие аминокислот (L-аргинина, глицина, аланина);

- изменения гомеостаза и (или) почечного транспорта кальция.

Спорными остаются и представления о конкретных путях реализации гиперфилтрационной реакции в почках при усиленном потреблении протеинов. Одни исследователи предполагают, что избыток аминокислот приводит к заметному снижению сопротивления как в афферентной, так и в эфферентной артериолах при неизменных величинах транскапиллярного гидростатического градиента и коэффициента гломерулярной ультрафилтрации, т. е. гиперфилтрация в ответ на нагрузку аминокислотами является следствием нарастания почечного плазматочка, связанного с вазодилатацией [23, 28]. Другие, не отрицая роли общей гломерулярной вазодилатации в увеличении почечного кровотока на фоне нагрузки белком, ос-

новное значение в увеличении СКФ отводят преимущественному уменьшению тонуса приносящей артериолы [24]. Все же есть больше оснований полагать, что развитие послебелковой гиперфилтрации в целом связано с уменьшением афферентного сосудистого сопротивления, увеличением гломерулярного кровотока и транскапиллярного градиента гидростатического давления (совместно приводящих к нарастанию фильтрационного давления) и снижением коэффициента гломерулярной ультрафилтрации (K_p) [8, 12, 14-16, 29]. Уровень онкотического давления также несколько снижается из-за развития незначительной гиперволемии на фоне белковой нагрузки и последующей дилуции плазмы [29]. Уменьшение коэффициента гломерулярной филтрации при повышенном приеме белка предположительно рассматривается как компенсаторная реакция, призванная ограничить неконтролируемое нарастание СКФ.

Таким образом, поступление больших количеств белка или аминокислот в организм даже у здоровых индивидуумов вызывает отчетливые сдвиги в состоянии почечной гемодинамики, неизбежно вызывающие рост интрагломерулярной гипертензии. Кроме того, учитывая тесную интеграцию различных сторон функционирования почек, можно ожидать и других последствий, в частности изменений тубулярного транспорта основных ионов и осмотически активных веществ. Последняя проблема была предметом наших исследований [17-19, 27, 30].

Рассматривая общие закономерности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфилтрации, индуцированной приемом белка или мочевины, следует обратить внимание на то, что данное состояние прежде всего сопровождается усилением абсолютной экскреции ионов и осмотически активных веществ (табл. 1). При этом экскретируемые фракции большинства изученных химических компонентов мочи (кроме кальция) не изменяются [30].

Сам факт пропорционального увеличения СКФ и абсолютной экскреции большей части исследованных составляющих мочи указывает не только на увеличение фильтрационной нагрузки на клубочки (фильтрационного заряда того или иного вещества), но и на существенное нарастание реабсорбции в пересчете на одну канальцевую клетку [30]. Логично представить, что количество клеток, обеспечивающих процесс реабсорбции, остается неизменным, если применяемые нагрузки не включают в работу «дремлющие» нефроны, наличие которых, с точки зрения современных представлений о регуляции почечной гемодинамики, маловероятно

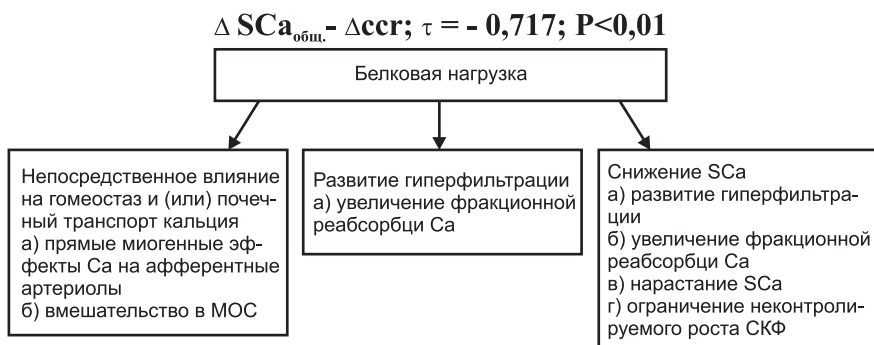


Рис. 2. Изменения гомеостаза и почечного транспорта кальция в условиях белковых нагрузок. $\Delta S\text{Ca}_{\text{общ.}}$ - изменения концентрации общего кальция в сыворотке крови в процессе белковой нагрузки. ΔCcr - изменения клиренса креатинина в процессе белковой нагрузки. τ - коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

(см. ниже). В такой ситуации возрастание СКФ с примерно пропорциональным, но не опережающим увеличением абсолютной экскреции вызовет неизбежное увеличение и абсолютной реабсорбции соответствующего ингредиента. Именно поэтому одна тубулярная клетка будет вынуждена транспортировать большие количества данного вещества (рис. 1). Негативные последствия такой перегрузки клубочков и канальцев (особенно длительной) в настоящее время не оставляют сомнений.

Ситуация с изменениями почечного транспорта кальция в условиях гиперфильтрации у здоровых людей заслуживает отдельного рассмотрения. Нарастание абсолютной экскреции данного элемента сопровождается снижением его экскретируемой фракции. То есть перегрузка тубулярных клеток этим катионом оказывается относительно большей по сравнению, например, с перегрузкой натрием или калием [19,30].

Следует отметить и то, что изменения уровня кальция в сыворотке крови оказались достоверно связанными с нарастанием клиренса креатинина. Отмечено, что при низких или даже отрицательных приростах величин концентрации общего кальция сыворотки увеличение C_{CR} было наибольшим [30]. На основе описанных выше результатов можно высказать некоторые предположения (рис. 2).

Во-первых, не исключено, что примененные в данной работе нагрузки белком и его дериватами способны оказывать непосредственное влияние на гомеостаз и (или) почечный транспорт кальция. Учитывая важную роль ионов кальция в регуляции почечной гемодинамики как за счет прямых миогенных эффектов на афферентную гломерулярную артериолу, так и участия в реализации механизма канальце-клубочковой обратной связи [31], допустимо предположить, что такие сдвиги в гомеостазе и тубулярном транспорте кальция могут участвовать в развитии феномена гиперфильтрации. Во-вторых, нельзя исключить, что гиперфиль-

трация сама по себе может привести к тем изменениям почечного транспорта кальция, которые и были зарегистрированы в настоящем исследовании. Отдать предпочтение одному из этих предположений на основании полученных данных не представляется возможным. Неясными остаются и пути, по которым нагрузки белком и его дериватами могут воздействовать на гомеостаз кальция.

Наконец, на основе действующих представлений о функционировании механизма канальце-клубочковой обратной связи можно предположить, что нарастание фракционной реабсорбции кальция на фоне применяемых нагрузок, наоборот, служит фактором, ограничивающим неконтролируемый рост скорости клубочковой фильтрации. Об этом же могут косвенно свидетельствовать большие величины нарастания клиренса креатинина при меньших или даже отрицательных приростах концентрации кальция в сыворотке крови. В этом случае, относительно меньшее увеличение фильтрационного заряда кальция уменьшит потенциальный плацдарм его тубулярной реабсорбции и, в конечном итоге, ограничит рост концентрации данного элемента в цитозоле канальцевых клеток. Кроме того, относительная «гипокальциемия» у лиц с максимальным повышением клиренса креатинина может создавать условия для уменьшения входа кальция в гладкомышечные клетки клубочковых сосудов, способствуя снижению их тонуса [30]. Однако из-за очень высокого градиента «внеклеточный кальций/внутриклеточный кальций» [32] последний механизм представляется менее вероятным.

Таким образом, в почках здоровых людей острые пероральные нагрузки растительными протеинами (в том числе протеинами из соевых бобов) вызывают менее выраженную гиперфильтрацию по сравнению с мясными белками. Не исключено, что нарастание СКФ при белковых нагрузках в некоторой мере связано с изменениями состава тубулярной жидкости вследствие большей экскреции конечного метаболита протеинов – мочевины. Пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными белками, по-видимому, различаются, хотя для раскрытия причин таких различий, как и собственно механизмов становления гиперфильтрационной реакции, несомненно, требуются дальнейшие исследования. Однако существенно меньшая степень потенциальной ги-

Таблица 1

Функциональные последствия индуцированной белковой нагрузкой и «естественной» гиперфилтрации (возникающей на фоне уменьшения функциональной паренхимы почек) у здоровых и больных ХГН

Показатели	Здоровые	Пациенты-респонденты без азотемии	Пациенты-респонденты с азотемией	Пациенты-нереспонденты без азотемии	Пациенты-нереспонденты с азотемией
Минутный диурез	↑	↑	↑	↑	↑↓
Абсолютная экскреция:					
креатинина	↑	↑	↑	↑	↑
мочевины	↑	↑	↑	↑	↑↓
калия	↑	↑	↑↓	↑	↑↓
натрия	↑	↑	↑↓	↑	↑↓
кальция	↑	↑ ^a	↑↓	↑↓	↑↓
хлора	↑	↑↓	↑↓	↑	↑↓
неорганического фосфора	↑	↑	↑↓	↑↓	↑ ^a
осмотически активных веществ	↑	↑	↑	↑	↑ ^a
Фракционная экскреция:					
воды	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓
кальция	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
осмотически активных веществ	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓

Примечание. «↑» или «↓» – различия достоверны по сравнению с соответствующим контролем; «а» – $0,05 < p < 0,1$; «↑↓» – различия недостоверны по сравнению с соответствующим контролем. Здоровые, пациенты-респонденты без азотемии и с азотемией: состояние гиперфилтрации, вызванной нагрузкой белком или его дериватами – внеагрузочные условия; пациенты-нереспонденты без азотемии – пациенты-респонденты без азотемии во внеагрузочных условиях; пациенты-нереспонденты с азотемией – пациенты-респонденты с азотемией во внеагрузочных условиях.

перфилтрации, способной развиться при применении соевых изолятов, дает дополнительные основания рекомендовать их в качестве пищевых добавок в малобелковые рационы пациентов с ХБП.

Гемодинамические последствия поступления больших количеств белка у пациентов с патологией почек. В настоящее время гломерулярные гиперперфузия, гиперфилтрация и тесно связанная с ними внутриклубочковая гипертензия рассматриваются как факторы, во многом определяющие прогрессирование и даже инициацию (пример – диабетическая нефропатия) хронических заболеваний почек [28, 33-36]. В данной связи понятен интерес исследователей к изучению тех маневров, которые могут оказать влияние на гемодинамику почек у пациентов с их заболеваниями. В качестве таких воздействий первоочередное внимание привлекают нагрузки белком или аминокислотами у больных с почечной патологией, не связанной с сахарным диабетом. Многие отмечали, что при достаточно выраженной ХБП отсутствует способность к увеличению СКФ [5, 13, 37-39]. С другой стороны была показана возможность нарастания СКФ и почечного кровотока у больных с ренальной патологией даже при наличии более чем отчетливого снижения функции органа [10, 14, 24,25, 29]. При этом, как и у здоровых лиц, филтрация и почечный плазматок обычно увеличивались пропорционально, из-за чего не менялись значения ФФ [14-16, 25,29]. Интересно, что в ряде исследований, при отчетливом снижении функции почек зарегистрировано даже большее

нарастание СКФ или почечного плазматок в относительном, а у доазотемических пациентов иногда и в абсолютном выражении, по сравнению со здоровыми людьми [10, 24,30].

Ответ почек на нагрузку белком, аминокислотами или назначение небольших доз допамина у пациентов с нефропатиями в настоящее время рассматриваются в качестве важного функционального теста [5,7,13, 37,38, 40-43]. При этом, в соответствии с теорией гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации, предполагается, что больные, способные увеличивать СКФ в данных условиях, имеют т.н. «почечный функциональный резерв» (ПФР) и соответственно меньшее количество погибших нефронов. Подразумевается также, что у пациентов с относительно сохранным ПФР должно наблюдаться более медленное прогрессирование ХБП. Тем не менее, результаты сколь-нибудь серьезных работ, позволяющих отвергнуть или подтвердить эту точку зрения, нам пока неизвестны.

Одной из особенностей реакции почек на белковую нагрузку у нефрологических больных (по крайней мере у тех, кто способен хоть как-то на нее отвечать), по-видимому, также является запаздывание нарастания СКФ после приема протеина и более медленное ее возвращение к исходному уровню по сравнению со здоровыми [10,29,44-49].

У некоторых пациентов с различной патологией в ответ на пероральный прием большого количества протеина или инфузию аминокислот может наблюдаться парадоксальное снижение СКФ [13,16,50,51]. Это продемонстрировано при ДН [13],

Таблица 2

Возможные типы изменений СКФ в ответ на однократную белковую нагрузку у больных с патологией почек

Тип ответа	Характеристика
«Нормальный»	Увеличение СКФ в раннем периоде нагрузки с быстрым возвращением к исходному уровню
«Затяжной»	Увеличение СКФ в раннем периоде нагрузки сохраняется на всем ее протяжении
«Рефрактерный»	Изменения СКФ в ответ на прием белка отсутствуют
«Отсроченный»	Увеличение СКФ в раннем периоде нагрузки отсутствует и появляется к ее окончанию
«Парадоксальный»	Снижение СКФ в ответ на нагрузку
«Парадоксально-отсроченный»	Снижение СКФ в раннем периоде нагрузки и нарастание этого показателя выше исходного уровня к окончанию исследования

эссенциальной гипертензии [51] и IgA-нефропатии [16], различных морфологических формах хронического гломерулонефрита (ХГН) [27], при некоторых вариантах хронического пиелонефрита [52].

По типу ответа на нагрузки протеинами предложено деление больных на респондеров (увеличивающих СКФ) и нереспондеров (не увеличивающих или даже уменьшающих СКФ) [51].

Таким образом, в свете литературных и собственных данных достаточно вероятными представляются как возможность увеличения СКФ у части больных заболеваниями почек, в том числе в азотемической стадии заболевания, так и наличие пациентов с отсутствием нарастания или даже снижением данного параметра («парадоксальный» тип ответа при однократном приеме больших количеств белка). Возможные варианты изменений СКФ при однократной белковой нагрузке представлены в табл. 2.

Следует подчеркнуть, что выделение разных вариантов изменений СКФ на белковую нагрузку достаточно условно. В частности «нормальный», в нашем понимании, тип ответа может быть констатирован тогда, когда прирост СКФ по отношению к исходному уровню превышает некоторую пороговую величину (см. ниже). При этом у пациента с заболеванием почек величина этого прироста как в относительном, так, иногда, и в абсолютном выражении может быть больше или меньше, чем у здоровых людей. То есть основным критерием данного вида реакции является не величина ответа, а характер изменений СКФ во времени (см. табл. 2).

Кроме того, необходимо учитывать и вид нагрузки, и характер проведения ее процедуры. Например, как уже указывалось выше, при использовании больших доз мяса здоровым людям свойственен скорее «затяжной» тип ответа [17], что в данной ситуации для них, естественно, совершенно нормально.

Очень важна и величина порога, на которую должна отклониться стимулированная СКФ по сравнению с исходной, чтобы можно было диагностировать

ее действительное нарастание или снижение. Этот порог опять же решающим образом зависит от типа нагрузки, особенностей процедуры исследования и вида тест-агента, применяемого для измерения СКФ. Поскольку никаких общепринятых правил выполнения таких функциональных тестов не существует, критерии их оценки каждая лаборатория вынуждена в значительной степени вырабатывать самостоятельно. Все же можно предположить, что о фактическом изменении СКФ в условиях нагрузки протеинами можно говорить тогда, когда значение ее отклонения в ту или иную сторону составляет не менее 10%–15% от базального.

Для выделения того или иного типа ответа СКФ необходима и достаточная общая длительность процедуры, которая, по нашему опыту, не должна составлять менее 4 ч. Кроме того, в ходе самого исследования, естественно, должно быть несколько клиренсовых периодов, в которых непосредственно определяется СКФ. В силу отсутствия единого подхода частота и длительность этих периодов также выбираются достаточно произвольно каждой исследовательской группой.

Основную причину отсутствия ПФР усматривают в повышенной исходной фильтрационной нагрузке на функционирующие клубочки [40,51, 53,54]. В пользу этого могут свидетельствовать

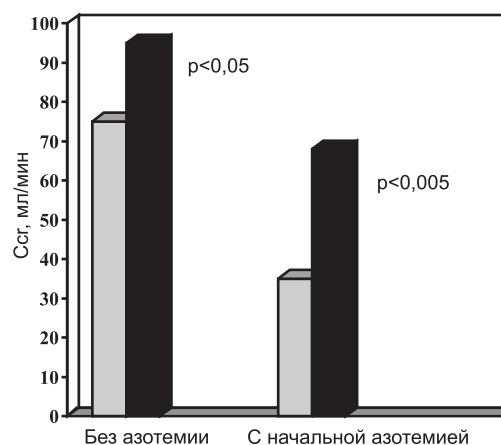


Рис. 3. Исходные значения клиренса креатинина у пациентов-респондеров (светлые столбцы) и пациентов-нереспондеров (темные столбцы) с ХБП.

уменьшение первоначальной гиперфилтрации и нарастание ПФР у больных с сахарным диабетом (СД) при компенсации заболевания [40], частичное восстановление почечного резерва в отдельных случаях ремиссии нефротического синдрома (НС) при ХГН [37] или умеренное нарастание этого показателя у отдельных пациентов после применения ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) [50].

В свою очередь, результаты наших исследований показали, что больные ХГН как с азотемией, так и без нее, но способные увеличивать C_{CR} при белковых нагрузках, имели достоверно меньшие значения данного параметра во внегрузочных условиях, чем пациенты-нереспондеры (рис. 3). Кроме того, у первых в базальном периоде отмечались значимо меньшие уровни абсолютной экскреции мочевины, осмотически активных веществ и ряда ионов [44].

Последнее обстоятельство, как уже указывалось ранее, является характерной чертой индуцированной гиперфилтрации у здоровых людей и, как будет показано ниже, – у больных-респондеров.

Таким образом, ряд пациентов с патологией почек в условиях обычного для них пищевого режима, по-видимому, имеют более высокий исходный суммарный уровень СКФ, чем другие, и это в значительной мере ограничивает их способность к дальнейшему наращиванию этого параметра в условиях нагрузки белком.

Чем определяется характерная для каждого конкретного пациента с патологией почек величина внегрузочной СКФ не вполне ясно. Возможно, она зависит от свойственного индивидууму потребления белка. В частности, у больных с нарушенной функцией почек, находящихся на высоко- или среднебелковых диетах, потенциально способствующих увеличению СКФ и эффективного почечного плазмотока (ЭПП), обнаруживали меньший ПФР, чем у пациентов, придерживающихся низкобелкового рациона [5,13]. Однако при этом оказалось, что максимальная фильтрационная способность почек (максимально достижимый уровень СКФ после белковой нагрузки) строго индивидуальна, высоко воспроизводима у каждого индивидуума и не зависит от фонового потребления протеина [5].

Напротив, при гломерулопатиях отмечали улучшение характеристик гемодинамического ответа почек на инфузию аминокислот после ограничения белка в рационе [6].

Более высокая исходная экскреция одного из конечных продуктов метаболизма белка – мочевины у пациентов-нереспондеров с ХГН, обнаруженная нами, также может косвенно свидетельствовать в пользу

значимости индивидуального уровня потребления протеина с пищей в определении базальной величины СКФ у больных с патологией почек [44].

С другой стороны, при гломерулонефритах находили наибольшие значения СКФ после нагрузки белком при более высоких исходных значениях этого показателя [29]. Однако несоответствие этих данных результатам других исследователей, по всей вероятности, кажущееся. В самом деле, наименьшие значения прироста инулинового клиренса в последней цитированной работе были отмечены у пациентов с наихудшим исходным состоянием функции почек. В то же время, по нашим данным, абсолютный прирост C_{CR} у больных-респондеров с ХГН без азотемии составил примерно 39,6 мл/мин, в группе таких же пациентов, но с наличием умеренной азотемии – 16,2 мл/мин [44]. Исходя из представленных выше сведений, скорее можно согласиться с точкой зрения N.G. De Santo и соавт. [10] о меньшем абсолютном (но не относительном) приросте величины СКФ при большей тяжести ХБП.

Сообщали также о сходных величинах прироста СКФ и ЭПП на фоне комбинированной острой нагрузки протеином и аминокислотами у одних и тех же больных с различными заболеваниями почек недиабетического происхождения, получавших как низко-, так и высокобелковые диеты [14].

Таким образом, у пациентов с патологией почек, в том числе и в стадии азотемии, количество белка в суточном рационе служит существенным, но не единственным фактором, определяющим индивидуальный базальный уровень СКФ у каждого больного. Вопрос о конкретных механизмах, участвующих в контроле величин СКФ в различных условиях у пациентов с заболеваниями почек, будет более подробно рассмотрен в следующем разделе.

Результаты белковых нагрузочных тестов у больных с патологией почек в свете теории гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации. Важнейшим следствием результатов многих работ, упомянутых выше, является доказательство возможности изменений параметров почечной гемодинамики у больных с выраженной редукцией количества функционирующих нефронов при увеличении поступления белка с пищей. Данный факт, казалось бы, находится в определенном противоречии с теорией гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации В.М. Brenner. Действительно, получается, что нефроны отнюдь не всех пациентов (или не все нефроны у конкретного больного) с относительно поздними стадиями ХБП работают с максимальной нагрузкой. Вследствие этого пострадавшие почки могут отвечать допол-

нительным нарастанием кровотока и фильтрации на какие-либо воздействия.

Наиболее простым объяснением таких взаимоотношений было бы наличие в почке резервных («дремлющих») нефронов. В обычном состоянии в клубочках этих нефронов кровотоки и ультрафильтрация должны быть ограничены до минимума. При необходимости усиления экскреторной деятельности органа, вызванной, например, белковой нагрузкой или сокращением функционирующей паренхимы, резервные нефроны поэтапно включаются в работу в зависимости от гомеостатических запросов организма. Все это приводит к суммарному нарастанию почечного кровотока и СКФ, хотя в случае выраженного уменьшения массы действующих нефронов (МДН) не до нормального или, тем более, сверхнормального уровня. Некоторые авторы полагают, что сохранность или отсутствие ПФР при заболеваниях почек, действительно, зависит (по крайней мере, частично) от наличия резервных нефронов, которые сохраняют способность реагировать на дополнительную белковую нагрузку [52]. На первый взгляд концепция резервных клубочков кажется достаточно привлекательной. Тем более, что с ее позиций можно объяснить одновременность гибели нефронов при развитии и прогрессировании заболеваний почек. В таком случае само «бездействие» защищает резервные нефроны от иммунных, токсических или гемодинамических повреждений.

С другой стороны, не ясно, почему в условиях выраженной ХБП, организм не задействует эти нефроны, расплачиваясь не только усугублением нарушений гомеостаза, но и усилением нагрузки на работающие, что неизбежно должно ускорять склерозирование последних. Другими словами, такой механизм адаптации к уменьшению МДН представляется менее выгодным, чем относительно равномерное нарастание кровотока и фильтрации в продолжающих функционировать гломерулах. Однако основной вопрос даже не в этом. Главная проблема – отсутствие явных доказательств существования резервных нефронов. О наличии резервных нефронов практически не упоминалось в доступных нам крупных современных руководствах по нефрологии, физиологии или патофизиологии почек [1, 55-57]. Наконец, авторы большинства цитированных выше оригинальных работ, посвященных влиянию белковых и аминокислотных нагрузок на почечную гемодинамику у пациентов с патологией почек, для объяснения полученных результатов также не привлекали концепцию резервных нефронов. В дальнейшем обсуждении мы также не будем использовать такие

представления, предпочитая опираться на более принятые подходы, хотя стопроцентной гарантии отсутствия резервных нефронов, естественно, дать невозможно.

Необходимо иметь в виду следующее. Во-первых, физиологический смысл гиперфильтрации в оставшихся клубочках – обеспечение экскреторной деятельности почек, позволяющей поддерживать при почечной недостаточности основные гомеостатические параметры на хоть сколь-нибудь приемлемом уровне. Не будь такого механизма, пациенты с паренхиматозными заболеваниями почек погибали бы очень быстро от тяжелой интоксикации и необратимых нарушений гомеостаза. Однако то, что позитивно для организма в целом, крайне отрицательно сказывается на наименее поврежденных нефронах, которые в такой ситуации должны быстро выходить из строя. Поэтому оставшиеся нефроны, стремясь защититься от перегрузки, задействуют мощную автономную многокомпонентную систему поддержания относительного постоянства почечного кровотока и фильтрации [58]. Тогда приходится признать, что у немалого числа больных даже с выраженной ХБП, возникшей на почве разных заболеваний почек, эффективность этой системы в какой-то мере сохраняется.

Во-вторых, возникновение гломерулярной гиперперфузии и гиперфильтрации при сокращении функционирующей паренхимы почек не является чисто механическим процессом простого перераспределения крови от погибших клубочков к менее поврежденным. Нарастание фильтрации и кровотока в отдельном клубочке при постепенном уменьшении функционирующей массы органа опосредуют многие регуляторные факторы: гормоны, нейромедиаторы, аутокоиды, различные цитокины и др. [58]. Тогда логично предположить, что механизмы «послебелковой гиперфильтрации» во многом отличаются от действующих при уменьшении количества функционирующих нефронов на фоне ряда заболеваний почек. Интересно, что и у экспериментальных животных с односторонней нефрэктомией высокое потребление белка усиливало исходно имеющуюся гиперфильтрацию и гиперперфузию [34]. Отсюда следует, что изменения величин почечного кровотока и СКФ в условиях белковой нагрузки или инфузии аминокислот скорее отражают способность вазомоторов почек реагировать именно на эти воздействия, чем представляют оценку такого понятия, как «почечный функциональный резерв».

С другой стороны, различия в механизмах, вызывающих изменения почечной гемодинамики при белковых нагрузках и сокращении функционирую-



Рис.4. Схема развития и усугубления внутригломерулярной гипертензии при высоком потреблении белка

щей паренхимы органа, хотя и существенны, но, скорее всего, не абсолютны. При этом характер ответа СКФ на однократный прием протеина или вливание аминокислот, по-видимому, в какой-то мере определяется уровнем исходной гломерулярной гиперперфузии.

Действительно, при многих поражениях почек отмечаются диспропорциональные изменения почечного кровотока и СКФ в процессе прогрессирования заболевания. Например, наличие почечной гиперперфузии во внегрузочных условиях у части пациентов с гломерулонефритом (по крайней мере, сопровождающимся НС), является давно установленным фактом [см. напр., обзоры: 59-61]. Существенно, что изменения почечной гемодинамики могут возникать уже даже в доазотемической стадии заболевания, причем здесь иногда наблюдаются сверхнормальные величины ЭПП («истинная почечная гиперемия»). Чаще все же прирост почечного плазматочка оказывается относительным (он снижается в меньшей степени, чем СКФ). Все это закономерно приводит к уменьшению ФФ. По-видимому, именно относительно больший уровень клубочкового кровотока во внегрузочных условиях имел место у пациентов с IgA-нефropатией, неспособных реагировать

пример, при пролиферативном нефрите [62-64] или пуромидиновой нефропатии [65,66]. В ситуации нарастания гломерулярного кровотока и большего противодействия процессу ультрафильтрации за счет снижения K_f , естественно, будет увеличиваться и выраженность внутриклубочковой гипертензии.

В свою очередь, А. Chan и соавт. [29], используя «изопоровую» математическую модель строения базальной мембраны гломерулярных капилляров [67,68], смогли показать, что наилучшее соответствие между расчетными и экспериментальными значениями фракционных клиренсов декстранов различной молекулярной массы в условиях белковой нагрузки у пациентов с гломерулопатиями достигается при признании ведущей роли либо нарастания градиента гидростатического гломерулярного капиллярного давления, либо увеличения почечного плазматочка. Белковая нагрузка сама по себе также приводит к уменьшению коэффициента гломерулярной ультрафильтрации (см. выше), которое предположительно рассматривается как компенсаторная реакция, призванная ограничить неконтролируемое нарастание СКФ. Отсюда следует, что при патологии почек, дальнейшее снижение исходно низкого K_f на фоне поступления

нарастанием гломерулярной фильтрации на инфузию аминокислот [16].

Как бы то ни было, высокое потребление белка у больных с патологией почек, по-видимому, остается важным фактором, усиливающим перегрузку органа. Наиболее логичным объяснением диспропорциональных взаимоотношений между базальными уровнями почечного кровотока и фильтрации у пациентов с паренхиматозными поражениями почек представляется возможность уменьшения K_f . Его величину и в самом деле находили сниженной при целом ряде экспериментальных моделей ХГН, на-

значительных количеств протеина будет создавать и большую степень противодействия нарастанию гломерулярных кровотока или капиллярного гидростатического давления. Для преодоления этого противодействия поврежденным почкам приходится далее увеличивать объем почечного кровотока, прирост которого (по крайней мере, в относительном выражении у пациентов-респондеров) при белковых нагрузках зачастую оказывается большим, чем у здоровых [14, 24]. Таким образом, замыкается патологический круг усугубления внутривенной гипертензии (рис. 4). Тогда, при одинаковых уровнях значительного поступления протеина степень интрагломерулярной гипертензии у больных с почечной патологией может оказаться большей, чем у здоровых людей. Все это служит дополнительным теоретическим обоснованием необходимости включения мало-белковой диеты в программы консервативной терапии уже довольно ранних стадий ХБП.

С позиций перестройки почечной гемодинамики, возникающей при заболеваниях почек и, в частности, при уменьшении МДН, можно попытаться объяснить и некоторые особенности характера реакции изменений СКФ на белковую нагрузку в такой ситуации. «Рефрактерный» тип ответа теоретически может определяться двумя основными возможностями. Первая – отсутствие реакции почечных вазомоторов на повышенное поступление белка. В свою очередь оно может быть связано с исходно имеющейся, максимально достижимой для конкретного пациента, гломерулярной вазодилатацией (см. табл.2). В данном случае кровоток уже не может увеличиться при любых воздействиях и вследствие этого не возрастает и интенсивность ультрафильтрации.

В принципе возможной, хотя и весьма маловероятной, причиной может быть и гиперреактивность систем ауторегуляции гломерулярного кровотока, которые будут стабилизировать его уровень, несмотря на любые возмущения гомеостаза.

В качестве второй основной причины рефрактерности СКФ к белковым нагрузкам теоретически допустим рост внутривенного кровотока пропорционально снижению K_f (точнее – изменение этих параметров в противоположном направлении в одинаковой степени, поскольку взаимоотношения между ними вовсе не обязательно должны быть линейными).

Наиболее вероятным объяснением парадоксальных изменений СКФ при нагрузках протеинами, наверное, следует признать преимущественное уменьшение тонуса эфферентной артериолы на фоне исходной гломерулярной гиперперфузии. У

таких больных способность к вазодилатации пре-гломерулярных сосудов в ответ на повышенное поступление белка должна утрачиваться, тогда как постгломерулярных – еще сохраняться. Последнее будет приводить к уменьшению гломерулярного капиллярного гидростатического давления и, в конечном итоге, снижать СКФ.

Другая вероятность – опережающее снижение K_f по сравнению с изменениями гломерулярного кровотока в условиях белковой нагрузки (см. табл. 2).

Наконец, с позиций формальной логики теоретически допустима тотальная или афферентная гломерулярная вазоконстрикция в ответ на значительное поступление протеина у некоторых пациентов с заболеваниями почек. Однако эта точка зрения противоречит результатам всех известных нам клинических и экспериментальных исследований, которые практически однозначно подтверждают связь почечного ответа на белковую нагрузку со снижением тонуса артериол клубочка (см. выше). Поэтому ее едва ли следует рассматривать всерьез.

С позиций, изложенных выше, можно допустить, что выраженность негативного воздействия высокого потребления протеина на состояние почечной гемодинамики у разных больных с заболеваниями почек может оказаться различной. В некоторых случаях значимость последствий больших количеств белка в рационе трудно оценить. Например, у больных с «парадоксальным» типом ответа, возникающим, предположительно, вследствие дилатации эфферентной артериолы при белковой нагрузке, наличие такой реакции может отражать определенную степень сохранности комплайенса гломерулярных вазомоторов. Последнее, возможно, имеет вполне позитивный момент. Напротив, само по себе снижение СКФ у данных пациентов, при высоком потреблении белка, в конечном итоге должно неизбежно отрицательно сказаться на экскреторной деятельности почек.

Приходится признать, что одни пациенты с патологией почек могут быть лучше защищены от роста интрагломерулярной гипертензии при увеличении содержания протеина в рационе, другие – хуже. Однако отсюда не следует, что в одних случаях ограничение потребляемого протеина целесообразно, в других – нет. Даже отсутствие нарастания уровня внутривенного давления в ответ на белковую нагрузку не означает, что оно не может уменьшаться при снижении содержания протеина в рационе. Поэтому на сегодняшний день вновь приходится признавать, что применение МБД целесообразно у подавляющего большинства боль-

Таблица 3

Выраженность тубуло-интерстициальных повреждений почек у пациентов с ХБП и различными типами ответа на белковую нагрузку

Тип ответа	Тубуло-интерстициальные повреждения	
	выраженные	незначительные
Респондеры	6	13
Нереспондеры	16	4

Примечание: $\chi^2 = 9,29$; $p = 0,0023$; $p_{\text{ТМФ}} = 0,0029$.

Таблица 4

Наличие артериальной гипертензии у доазотемических пациентов с ХБП и различными типами ответа на белковую нагрузку

Тип ответа	Артериальная гипертензия	
	нет	есть
Респондеры	5	9
Нереспондеры	18	8

Примечание: $\chi^2 = 4,18$; $p = 0,041$; $p_{\text{ТМФ}} = 0,044$.

ных с относительно ранними стадиями ХБП, в том числе и у некоторых пациентов в доазотемическом периоде заболеваний почек, в первую очередь страдающих диабетической нефропатией.

Взаимоотношения между клинко-морфологическими проявлениями заболеваний почек и особенностями их ответа на белковую нагрузку. Взаимосвязи между структурными изменениями в почках при нефропатиях и характером функциональных сдвигов, возникающих вследствие приема больших количеств белка, изучены довольно слабо. Чаще всего не находили отчетливой взаимосвязи между особенностями реакции почек на прием протеина и морфологической формой ХГН или выраженностью гломерулярных повреждений [24, 37, 39, 44].

С другой стороны, К.В. Зверев и соавт. [38] при обследовании весьма представительной выборки пациентов с ХГН (101 человек) смогли показать, что наибольшую вероятность истощения почечного резерва можно ожидать при тяжелых склерозирующих вариантах заболевания: фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и фибропластический ГН. Кроме того, С. Pluvio и соавт. [16] нашли, что больные с IgA-нефропатией при большой выраженности гломерулярных повреждений не отвечают на инфузию аминокислот нарастанием СКФ и почечного кровотока, тогда как пациенты с теми же исходными значениями клиренсов инулина и парааминогиппурата, но без серьезных изменений клубочков, проявляют вполне отчетливые гиперперфузионную и гиперфилтрационную реакции.

Наконец, наши данные свидетельствуют о том, что характер изменений СКФ на прием соевого

протеина у больных с ХГН связан в первую очередь с тяжестью тубуло-интерстициальных поражений (табл. 3).

Все эти результаты в сумме позволяют предположить, что отсутствие и (или) снижение ПФР у пациентов с ХГН действительно ассоциируется с большей тяжестью повреждений паренхимы почек.

Кроме того, полученные нами данные также свидетельствуют о том, что отсутствие способности к увеличению C_{CR} при нагрузках белком чаще встречается у больных с ХГН с наличием вторичной артериальной гипертензии, чем у нормотоничных пациентов (табл. 4). Последнее согласуется с результатами некоторых других авторов [38].

Клинко-диагностическое значение «почечного функционального резерва». Результаты анализа литературных и собственных данных в отношении особенностей ответа гемодинамики почек на нагрузку белком или инфузию аминокислот у больных с патологией этого органа приводят к ряду трудноразрешимых вопросов, связанных с клинической значимостью понятия «почечный функциональный резерв». Почти все они уже поднимались по ходу предыдущего обсуждения. Поэтому в настоящем разделе мы попытаемся только кратко резюмировать данную проблему.

Очевидно, что определение ПФР у того или иного пациента должно преследовать четко очерченную клиническую цель и решать конкретные клинко-диагностические задачи. Удивительно, но такая цель в настоящее время строго не определена. С точки зрения существующих представлений основным стимулом использования ПФР в клинической практике могла бы быть оценка объема уменьшения функционирующей паренхимы органа (чем ниже ПФР, тем больше число погибших нефронов). Далее, все может сводиться к решению двух основных клинических задач: оценке прогноза заболевания у конкретного больного и выбору тактики терапии на основе полученного результата. Однако на сегодняшний день при такой формулировке вопроса поставленная цель едва ли может быть достигнута, а задачи решены.

Во-первых, постановка цели в таком виде имеет смысл только для больных в доазотемической стадии заболевания, поскольку появление азотемии само по себе указывает на весьма существенное снижение МДН, что уже должно бы свидетельствовать о максимальном развитии компенсаторных гломерулярной гиперперфузии и гиперфилтрации и выражаться в отсутствии ПФР. Последнее, однако, наблюдается далеко не всегда.

Во-вторых, сам факт возможности прироста СКФ на фоне белковой нагрузки у многих пациен-

тов даже в довольно поздних стадиях ХБП однозначно не позволяет связывать количество погибших нефронов со степенью сохранности ПФР.

В-третьих, из имеющихся сведений вытекает, что механизмы, определяющие нарастание кровотока и фильтрации в отдельном нефроне при сокращении массы функционирующей паренхимы почек и при белковой нагрузке, во многом не идентичны (см. выше). Тогда наличие или отсутствие ПФР в основном может дать информацию о способности почечных вазомоторов реагировать именно на последнее воздействие.

В-четвертых, как следует из результатов анализа имеющихся данных, предпринятого в настоящей работе, особенности ответа гемодинамики почек у больных с их заболеваниями на нагрузку белком или инфузию аминокислот в значительной степени зависят от исходного состояния взаимоотношения: гломерулярный кровоток /гломерулярная фильтрация. На современном уровне развития функциональной нефрологии практически невозможно ответить на вопрос о том, как складываются эти взаимоотношения у конкретного пациента с той или иной патологией почек. Соответственно, нельзя однозначно трактовать ни отсутствие ПФР, ни даже наличие «парадоксальной» реакции на значительное однократное поступление протеина.

Таким образом, единственно полезной патофизиологической информацией, которую можно извлечь из ПФР, представляется косвенная и довольно противоречивая оценка степени предсуществующей интрагломерулярной гипертензии у конкретного больного. Последнее, само по себе, казалось бы, довольно интересно, однако в настоящее время это мало что может дать для прогноза или выбора последующей тактики лечения.

Из-за многовариантности и трудностей трактовки и изменений СКФ на острую белковую или аминокислотную нагрузку для повышения качества прогнозирования скорости прогрессирования ХБП на такой основе нужны прямые, длительные, желательны многоцентровые контролируемые исследования, в которых должны изучаться исходы заболевания в зависимости от результатов функционального нагрузочного теста. Очевидно также, что наблюдаемые группы сравнения должны быть полностью сопоставимы по диагнозу и другим важнейшим параметрам, особенно по характеру проводимой терапии. Трудности организации и высокая стоимость таких наблюдений очевидны. В то же время результаты этих исследований вполне могут оказаться неадекватными затраченным усилиям.

С другой стороны, независимо от степени интрагломерулярной гипертензии у конкретного пациента

с наличием хотя бы умеренной азотемии нет оснований отказываться от назначения нефропротекторов: МБД, ингибиторов ангиотензин I – превращающего фермента, блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II. Это также снижает клинико-диагностическое значение ПФР. С таких позиций наиболее логичным представляется исследование данного параметра у доазотемичных больных. В этом случае отсутствие ПФР или парадоксальная реакция СКФ на белковую нагрузку с большей уверенностью может рассматриваться как свидетельство значительной выраженности внутриклубочковой гипертензии и служить основанием для назначения МБД и (или) других нефропротекторов уже на данной стадии заболевания. Тем не менее, и этот тезис нуждается в дополнительной проверке в прямых исследованиях.

Отдельную проблему, уменьшающую клинико-диагностическую значимость исследований с нагрузкой белком или аминокислотами, представляет отсутствие стандартных подходов к их проведению и оценке полученных результатов. Строго говоря, не отработаны даже функциональные показатели, которые должны приниматься во внимание при анализе итогов этих тестов, и отсутствует единая терминология для обозначения таких параметров. Наиболее распространенным является максимальный относительный прирост (в процентах) величины СКФ по отношению к исходному уровню (табл. 5). Этот параметр чаще всего и называют (по крайней мере в России) «почечным функциональным резервом», «функциональным резервом почек» (ФРП), иногда «почечным фильтрационным резервом» и т.д. (см. табл. 5). Используется и практически аналогичный показатель: процентное отношение максимально достигнутой величины СКФ в ходе белковой нагрузки к ее базальному значению, а также некоторые другие [10] (см. табл. 5).

Кроме того, De Santo N.G. и соавт. [10] для оценки результатов белково-нагрузочного теста предложили рассчитывать «кумулятивные изменения СКФ после белковой нагрузки». Под этим термином они понимают сумму абсолютных приростов СКФ (стимулированная СКФ – базальная СКФ) за несколько интервалов нагрузочного периода. Эти авторы полагают, что такой подход позволяет более надежно оценивать резервы фильтрационной способности почек у больных с их патологией из-за свойственного данным пациентам более медленного возвращения СКФ к исходному уровню после приема протеина.

Сам по себе учет не только относительных, но и абсолютных значений вариаций СКФ, возникающих в ходе белковой или аминокислотной нагрузки, в

Таблица 5

Основные показатели, используемые в оценке результатов теста с белковой нагрузкой

Наименование параметра	Характеристика параметра
Базальная СКФ	Значение СКФ во внагрузочных условиях
Фильтрационная способность (пиковая СКФ, максимальная СКФ)	Максимальное значение СКФ, достигнутое в ходе нагрузочного теста
Почечный функциональный резерв (%)	(Фильтрационная способность - базальная СКФ)/базальная СКФ × 100
Почечный функциональный резерв	Фильтрационная способность – базальная СКФ
Почечный резерв (%)	Фильтрационная способность/базальная СКФ × 100
Фильтрационная способность в покое (%)	Базальная СКФ/фильтрационная способность × 100

Таблица 6

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) на фоне максимальной индуцированной гиперфильтрации, вызванной приемом SUPRO 760 (1,0 г белка/кг ИМТ) у здоровых лиц и пациентов-респондеров с ХГН

Показатели	Группы наблюдения			p		
	1. Здоровые (n=7)	2. ХГН без ХПН (n=14)	3. ХГН с ХПН (n=10)	1-2	1-3	2-3
V_s , мл/мин	3,64±0,59	1,72±0,40	1,62±0,28	<0,02	<0,004	НД
$U_{CR}D$, ммоль/2ч	1,34±0,12	1,20±0,11	0,93±0,09	НД	<0,02	=0,09
$U_{UR}D$, ммоль/2ч	51,2±6,0	54,8±14,6	26,6±4,3	НД	<0,004	НД
U_KD , ммоль/2ч	9,05±1,39	6,66±1,0	5,39±0,89	НД	<0,04	НД
$U_{Na}D$, ммоль/2ч	24,6±3,75	9,96±2,60	10,4±2,91	<0,005	<0,01	НД
$U_{Ca}D$, ммоль/2ч	0,32±0,05	0,27±0,09	0,17±0,04	НД	<0,03	НД
$U_{Cl}D$, ммоль/2ч	30,4±5,45	20,3±7,60	12,1±3,64	НД	<0,01	НД
$U_{P}D$, ммоль/2ч	3,23±0,78	2,51±0,51	1,38±0,34	НД	<0,03	НД
$U_{OSM}D$, мосм/2ч	136,3±15,3	102,9±19,1	60,8±7,6	НД	<0,001	=0,09
EF_{H_2O} , %	3,50±0,73	1,47±0,21	3,70±0,58	<0,003	НД	<0,001
EF_K , %	14,7±2,18	11,5±1,57	20,0±2,63	НД	НД	<0,01
EF_{Na} , %	1,28±0,20	0,51±0,10	1,32±0,35	<0,001	НД	<0,02

Примечание: V_s – минутный диурез; $U_{CR}D$, $U_{UR}D$, U_KD , $U_{Na}D$, $U_{Ca}D$, $U_{Cl}D$, $U_{P}D$, $U_{OSM}D$ – абсолютная экскреция: креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, фосфора, хлора, неорганического фосфора, осмотически активных веществ, соответственно; EF_{H_2O} , EF_K , EF_{Na} – экскретируемые фракции: воды, калия, натрия, соответственно. НД – различия недостоверны.

принципе, должен повысить ее информативность. Однако трудности трактовки результатов этого исследования в клинко-диагностическом плане в данной ситуации не только не уменьшаются, а скорее даже возрастают. В этом случае увеличивается число показателей, диагностическое значение которых еще менее ясно, чем собственно ПФР.

Одним из подходов, потенциально способным повысить ценность пробы с белковой нагрузкой в клинической практике, могло бы быть одновременное определение в ходе данного теста не только СКФ, но и величины почечного плазмо(кровотока). Тем не менее, трудности измерения последнего в рутинной деятельности нефрологов едва ли могут способствовать широкому внедрению такого варианта исследования.

Таким образом, клинко-диагностическая значимость ПФР на сегодняшний день во многом остается непонятной, что серьезно ограничивает возможности его практического применения. Для повышения клинической ценности проб с нагрузкой белком или инфузией аминокислот нужны дополнительные длительные и очень дорогостоящие исследования. Однако вопрос о необходимости их выполнения также остается открытым, поскольку

конечный результат может оказаться не соответствующим затратам. В настоящее время определение ПФР, скорее всего, возможно использовать лишь для решения локальных научных задач в клинической физиологии почек.

Негемодинамические эффекты белковых нагрузок у больных с заболеваниями почек. О негемодинамических эффектах приема больших количеств протеина у пациентов с патологией почек известно немного. При ХГН выявляли меньшее, чем у здоровых, нарастание натрийуреза на фоне острых белковых нагрузок [29]. Кроме того, краткосрочное применение высокобелковой диеты у больных с умеренным снижением функции почек приводило к более высокой, по сравнению с МБД, суточной экскреции воды, натрия, калия, кальция, фосфора, мочевины и мочевой кислоты [14].

Наши исследования [27,44] показали, что изменения показателей осмо- и ионорегулирующей деятельности почек при быстром увеличении поступления протеина с пищей у больных с патологией этого органа, существенно зависят от характера гемодинамического ответа на белковую нагрузку и от выраженности почечной недостаточности. Они отчетливо различаются в группах паци-

ентов-респондеров и пациентов-нереспондеров. У первых, при отсутствии азотемии, становление гиперфилтративной реакции после приема протеина сопровождалось достоверным повышением минутного диуреза, величин абсолютной экскреции креатинина, мочевины, калия, кальция, фосфора и осмотически активных веществ (см. табл. 1). Возрастают также величины клиренсов кальция, неорганического фосфора и осмотически активных веществ. Из величин экскретируемых фракций изученных ингредиентов у пациентов-респондеров с формально ненарушенной функцией почек на белковую нагрузку достоверным увеличением реагировали только EF_{H_2O} и EF_{osm} (см. табл. 1).

У больных с ХГН и наличием начальной азотемии, но способных повышать клиренс креатинина в ответ на острый пероральный прием протеина, на фоне увеличения СКФ достоверно возрастали клиренсы мочевины и осмотически активных веществ по сравнению с исходными значениями. Величины экскретируемых фракций калия, натрия, хлора, неорганического фосфора и осмотически активных веществ в данной ситуации достоверно не изменялись (см. табл. 1).

Таким образом, прослеживается четкая качественная аналогия между особенностями функциональной реакции почек на белковую нагрузку у пациентов-респондеров и здоровых людей (увеличение показателей абсолютной экскреции при минимальных изменениях фракционной – см. табл. 1). Очевидно, что у таких больных тоже следует ожидать увеличения транспортной нагрузки на канальцевый аппарат почек в условиях высокого потребления протеина со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями (см. рис. 1). Это служит дополнительным подтверждением целесообразности ограничения белка в рационе у пациентов с паренхиматозными нефропатиями.

Отдельный интерес представляют количественные сопоставления характеристик почечной экскреции у пациентов-респондеров и здоровых людей в условиях гломерулярной гиперфилтрации, индуцированной приемом белка. В контрольной группе минутный диурез был значимо больше, чем в обеих выборках больных (пациенты-респондеры без азотемии и пациенты-респондеры с начальной азотемией – табл. 6). Из показателей абсолютной экскреции только выделение натрия у здоровых людей превышало таковое у доазотемичных больных (см. табл. 6). Напротив, пациенты-респондеры с начальной азотемией резко отличались от волонтеров значимо меньшей экскрецией всех изученных нами химических компонентов мочи (креатинина, мочевины, натрия, калия, хлора, кальция,

неорганического фосфора и осмотически активных веществ в целом – см. табл. 6). Больные без азотемии в условиях «послебелковой» гиперфилтрации характеризовались также наименьшими величинами экскретируемых фракций воды и натрия, а фракционная экскреция калия у них же оказалась значимо ниже, чем у пациентов-респондеров с начальными проявлениями почечной недостаточности (см. табл. 6).

Результаты данных сопоставлений, прежде всего, наводят на мысль о том, что одной из отличительных черт гломерулярной гиперфилтрации, вызванной белковой нагрузкой, у больных-респондеров в доазотемическом периоде ХГН является меньшая выраженность натрийуретической и диуретической реакции. Эти данные согласуются с уже цитированными выше результатами А. Chan и соавт. [29], которые выявили у пациентов с гломерулярными заболеваниями почек отчетливую тенденцию к уменьшению экскретируемой фракции натрия после нагрузки протеином. В то же время, согласно полученным ими данным, у здоровых людей в таких условиях этот параметр имел направленность к росту.

Ранее мы уже отмечали, что механизмы, вызывающие гломерулярную гиперперфузию и гиперфилтрацию при нагрузке белком и сокращении массы функционирующих нефронов вследствие паренхиматозных повреждений почек, различаются довольно значительно. Однако, независимо от причины, рост филтрации в отдельном нефроне приводит к сходным функциональным последствиям для почек. Они выражаются в основном в нарастании величин показателей абсолютной экскреции при малой изменчивости фракционной (см. табл. 1).

Оценка изменений параметров экскреторной деятельности почек у пациентов-нереспондеров под влиянием белковой нагрузки весьма непростая. У этих больных, естественно, невозможно выделить пробу с максимальной величиной СКФ, достигнутой после приема белка, что затрудняет интерпретацию полученных данных. Поэтому мы попытались проследить сдвиги в экскреторной деятельности почек у таких пациентов, возникающие в различные периоды после белковой нагрузки (табл. 7 и 8). Однозначной трактовке полученные результаты, по-видимому, не поддаются. Все же можно выделить общую тенденцию к увеличению абсолютной экскреции ряда изученных ингредиентов, по сравнению с внеагрузочными условиями, прежде всего, воды, мочевины и осмотически активных веществ (см. табл. 7 и 8). В то же время выведение некоторых электролитов в отдельные

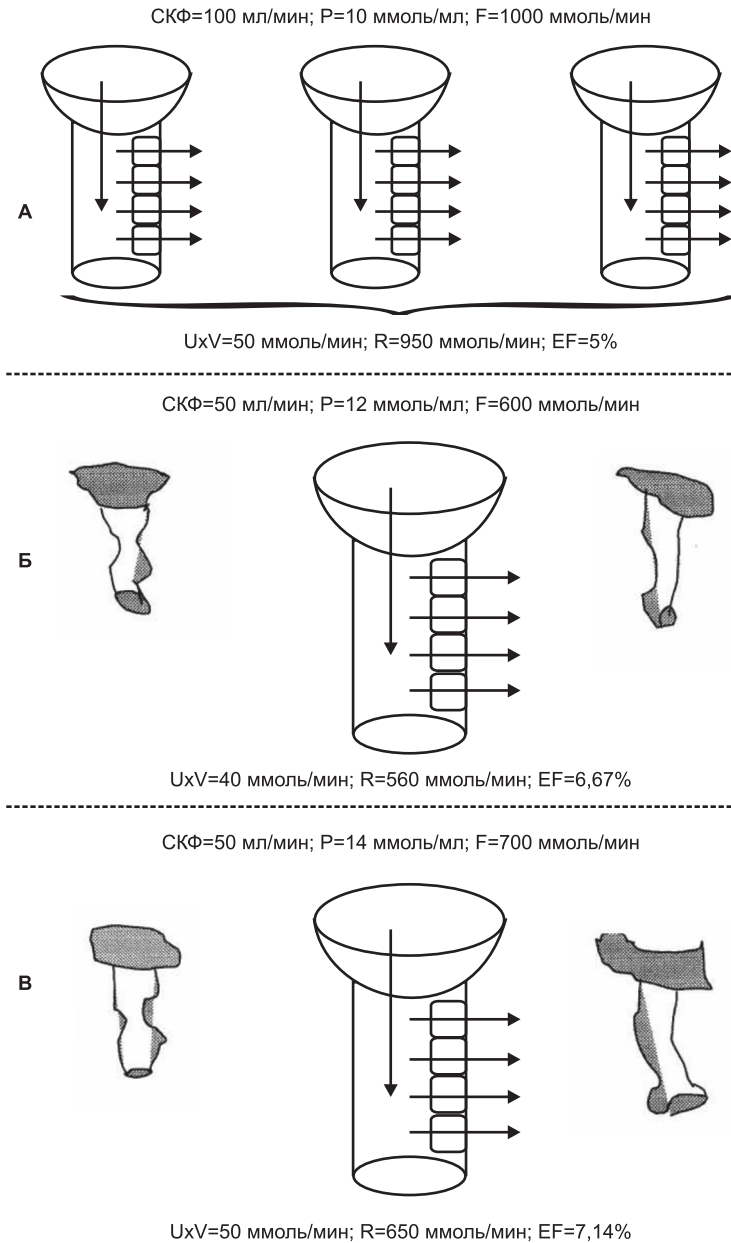


Рис. 5. Пример, показывающий возможность увеличения транспортной нагрузки на каналцы в условиях снижения СКФ и повышенного потребления белка у пациентов-нереспондеров. Объяснения в тексте.

периоды белково-нагрузочного теста может даже снижаться (например, – калия у пациентов-нереспондеров в доазотемическом периоде через 2 ч после приема протеина – см. табл. 7). Тем не менее, общая направленность к росту показателей абсолютной экскреции, при относительной стабильности или даже уменьшении клиренса креатинина, что проявляется тенденцией к снижению выделения этого маркера СКФ, закономерно приводит к нарастанию величин экскретируемых фракций ряда изученных веществ (см. табл. 7 и 8).

В целом можно полагать, что белковая нагрузка у таких больных вызывает усиление экскреторной нагрузки на нефрон. Последнее, впрочем, и следовало ожидать из гомеостатических сообра-

жений – необходимости поддержания концентраций ряда важнейших компонентов внеклеточной жидкости на приемлемых уровнях.

Результаты анализа функциональных последствий белково-нагрузочного теста у пациентов-нереспондеров вновь приводят к довольно неожиданному предположению. Не исключено, что не только гломерулярный, но и канальцевый аппарат почек по крайней мере части таких больных лучше «защищен» от поступления больших количеств белка. Действительно, процесс тубулярной реабсорбции любого вещества в конечном итоге энергозатратен. Например, даже обратное всасывание воды в медуллярных отделах собирательных трубок, происходящее, казалось бы, чисто пассивно по осмотическому градиенту в присутствии АДГ, требует наличия гипертоничности внутреннего мозгового вещества. В то же время она создается в первую очередь за счет деятельности Na, K, 2Cl – котранспортера, расположенного на апикальных мембранах клеток толстого восходящего отдела петли Генле. В свою очередь для функционирования данного переносчика необходима нормальная работа базолатеральной Na/K-АТФазы, невозможная без гидролиза АТФ, и высвобождения энергии, запасенной в его макроэргических связях. Какое-то количество энергии может расходоваться на синтез дополнительного количества мембранных транспортеров. Не исключено также, что и процесс реализации «почечного» действия многих гормонов, например – гидроосмотического эффекта

вазопрессина от связывания его с базальным V_2 -рецептором до встраивания аквапорина-2 в апикальные мембраны клеток собирательных трубок внутренней медуллы – требует определенных энергозатрат. Наконец, энергия должна затрачиваться на синтез (секрецию) гормонов и других биологически активных веществ, прямо либо косвенно способных усиливать реабсорбцию тех или иных ингредиентов в различных участках нефрона. Естественно, такие энергозатраты скорее требуются от органов, продуцирующих соответствующие стимуляторы тубулярной реабсорбции (например, гипоталамуса и гипофиза в случае вазопрессина), но могут вовлекать и участие почек (пример – усиление биосинтеза и секреции ренина).

Таблица 7

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у больных-нереспондеров с ХГН без азотемии после белковой нагрузки (SUPRO 760; 1,0 г белка/кг ИМТ)

Показатели	Исходно (1)	После нагрузки		p		
		2 ч (2)	4 ч (3)	1-2	1-3	2-3
V_{S_1} , мл/мин	1,21±0,14	1,72±0,28	1,48±0,12	<0,05	НД	НД
$U_{CR}D$, мосм/2ч	1,05±0,05	0,90±0,05	0,99±0,06	<0,05	НД	НД
$U_{UR}D$, ммоль/2ч	27,5±2,3	29,4±2,0	37,5±2,9	НД	<0,003	<0,02
U_KD , ммоль/2ч	6,64±0,78	5,30±0,53	6,32±0,51	<0,01*	НД	=0,05
$U_{P_1}D$, ммоль/2ч	1,50±0,13	1,48±0,11	2,48±0,41	НД	<0,01	<0,01
$U_{OSM}D$, ммоль/2ч	60,8±4,7	57,0±4,3	77,5±5,1	НД	<0,03	<0,01
$EF_{H_2O^+}$, %	1,51±0,19	2,50±0,40	1,97±0,18	<0,03	=0,06*	НД
$EF_{Ca^{+}}$, %	0,56±0,10	0,82±0,16	0,72±0,12	<0,004*	НД	НД
EF_{P_1} , %	12,9±1,11	15,6±1,25	23,0±4,75	НД	<0,02	=0,077
EF_{OSM} , %	2,14±0,16	2,28±0,15	2,90±0,17	НД	<0,001*	<0,001*

Примечание: $EF_{Ca^{+}}$, EF_{P_1} , EF_{OSM} – экскретируемые фракции: кальция, неорганического фосфора и осмотически активных веществ, соответственно. * – использован t-критерий Стьюдента для парных сравнений. НД – различия недостоверны. Остальные обозначения см. табл. 6.

Таблица 8

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у больных-нереспондеров с ХГН и начальной азотемией после белковой нагрузки (SUPRO 760; 1,0 г белка/кг ИМТ)

Показатели	Исходно (1)	После нагрузки		p		
		2 ч (2)	4 ч (3)	1-2	1-3	2-3
$U_{CR}D$, ммоль/2ч	1,17±0,08	0,92±0,07	0,90±0,06	<0,02	<0,02	НД
$U_{UR}D$, ммоль/2ч	25,0±2,7	24,7±4,9	31,5±2,6	НД	<0,02	<0,03
$U_{P_1}D$, ммоль/2ч	1,53±0,23	1,51±0,27	1,83±0,19	НД	=0,098	НД
$U_{OSM}D$, мосм/2ч	62,3±9,6	53,2±7,55	70,7±8,8	НД	НД	<0,002
$EF_{H_2O^+}$, %	1,90±0,29	3,07±0,57	3,22±0,52	<0,05	<0,02	НД
EF_{UR} , %	42,6±4,0	47,5±3,40	53,9±2,28	НД	<0,01	<0,04
$EF_{K^{+}}$, %	15,2±1,58	18,6±2,12	20,0±1,74	НД	<0,02	НД
$EF_{Na^{+}}$, %	1,05±0,18	1,34±0,42	1,56±0,32	НД	=0,039	НД
$EF_{Ca^{+}}$, %	0,58±0,13	0,96±0,26	0,82±0,21	=0,059	НД	НД
$EF_{Cl^{-}}$, %	1,79±0,30	2,46±0,77	2,58±0,54	НД	=0,074	НД
EF_{OSM} , %	2,74±0,38	3,63±0,71	4,33±0,60	=0,037	<0,004	НД

Примечание: $EF_{Cl^{-}}$ – экскретируемая фракция хлора. Остальные обозначения см. табл. 6 и 7.

Процессы ограничения реабсорбции, несомненно, нельзя считать полностью энергонезависимыми. Энергия, например, может потребоваться на катаболизм в почках некоторых гормонов-стимуляторов реабсорбции и, напротив, на синтез аутокоидов, уменьшающих обратное всасывание солей и воды в канальцах (пример – простагландины). Однако эти механизмы, по определению не могут быть столь энергоёмкими, чем те, которые участвуют в усилении реабсорбции. Отсюда следует, что увеличение фракционной экскреции ряда веществ, наблюдаемое у пациентов-нереспондеров в условиях белковой нагрузки (см. табл. 7 и 8), требует меньшего напряжения поврежденного органа, что, в конечном итоге, должно иметь и меньше отрицательных последствий.

Очевидно, что все положения, представленные выше, хотя и имеют под собой определенную теоретическую и экспериментальную базу, остаются всего лишь допущениями и требуют тщательной проверки. Они могут быть основой для планирования дальнейших исследований или переосмысления тех или иных представлений об особенностях

функционирования больной почки в зависимости от характера питания. С таких позиций, по-видимому, можно пытаться хотя бы частично объяснить весьма разную эффективность МБД у отдельных пациентов, но они не пригодны для принятия решений в клинической практике.

В силу соображений уже высказанных в отношении почечной гемодинамики, предположение о лучшей «защищенности» тубулоинтерстициальной системы почек некоторых пациентов-нереспондеров от последствий поступления большого количества белка с пищей не опровергает целесообразности использования малобелковых диет у таких больных. Это становится еще более очевидным при рассмотрении данной проблемы под несколько другим углом зрения. Возьмем вновь условный пример (рис. 5). Для простоты предположим, что почка состоит только из трех нефронов, а в канальцах каждого из них имеется по четыре тубулярные клетки. Пусть эти три клубочка обеспечивают СКФ – 100 мл/мин, а все остальные параметры почечного транспорта некоего гипотетического вещества соответствуют данным

из предыдущего примера (см. рис. 1 и рис. 5 А). Очевидно, что в пересчете на одну клетку в канальцах будет реабсорбироваться около 80 ммоль этого вещества в минуту ($950 : 12$).

Далее, предположим, что в процессе прогрессирования ХБП два нефрона из трех погибли (см. рис 5 Б), но оставшийся гипертрофировался и частично взял на себя их функцию. Поэтому суммарная СКФ уменьшилась не втрое, а только в два раза (см. рис. 5 Б). При этом, хотя абсолютная экскреция тоже снизилась в меньшей степени, чем МДН, концентрация вещества в плазме крови несколько возросла и, соответственно, увеличилась ЕФ (см. рис. 5 Б). Тогда при сохранении того же числа канальцевых клеток в функционирующем нефроне, что и в здоровом, одна клетка должна переносить 140 ммоль этого вещества ($560 : 4$). Таким образом, реальная транспортная нагрузка в пересчете на одну клетку (или одну транспортную единицу) для данного вещества оказалась почти вдвое больше, чем в норме.

Назначение в этой ситуации белковой нагрузки (см. рис. 5 В) привело к некоторому дальнейшему росту плазматической концентрации, фильтрационного заряда, абсолютной и фракционной экскреции и абсолютной реабсорбции. Примем также, что СКФ, поскольку рассматривается пациент-нереспондер, не изменилась (см. рис 5 В). Очевидно, что в данном случае транспортная нагрузка (абсолютная реабсорбция) на одну тубулярную клетку вновь возросла и составила 162,5 ммоль/мин ($650 : 4$).

Приведенный пример, естественно, не единственно возможный. Нетрудно подобрать достаточно логичные варианты взаимоотношений гломеруло-тубулярного баланса, при которых белковая нагрузка не будет приводить к дальнейшему перенапряжению тубулярного транспорта у больных нереспондеров. Тем не менее, не являясь доказательством, данный пример может служить довольно обоснованной иллюстрацией возможности действительного усиления транспортной перегрузки канальцевого аппарата почек, по крайней мере, некоторыми реабсорбируемыми веществами у части пациентов-нереспондеров при увеличении потребления белка. В частности, параметры этого примера достаточно хорошо соотносятся с рядом изменений показателей почечной экскреции мочевины у больных-нереспондеров с азотемией, выявляющихся через четыре часа после белковой нагрузки (см. табл. 8).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокое потребление протеина с пищей может не только влиять на состояние ре-

нальной гемодинамики у пациентов с ХБП, но и вызывает существенные сдвиги в экскреторной деятельности почек. Одним из важнейших последствий этих изменений может быть значительное усиление транспортной перегрузки канальцевого аппарата у многих таких больных. Отсюда вновь следует, что разумное ограничение белка в рационе пациентов с паренхиматозными повреждениями почек, безусловно, оправдано.

Содержание белка в рационе и уровень водопотребления у больных с ХБП. Приведенные выше результаты изменений функционального состояния почек указывают на то, что и у здоровых и у больных с патологией почек нагрузки белком или его дериватами обычно приводят к росту водовыделения и абсолютной экскреции осмотически активных веществ. Такая ситуация очевидно отражает появление элементов осмотического диуреза [69].

Белок метаболизируется в организме до низкомолекулярных азотсодержащих соединений, в первую очередь – мочевины, которые в основном экскретируются почкой. Процесс экскреции организован так, что почки не могут выводить какие бы то ни было вещества без выделения воды, то есть все они экскретируются в растворах. Поэтому необходимость экскреции дополнительного количества какого-то вещества в принципе требует и дополнительного выделения жидкости. Такие потери жидкости могут покрываться только за счет питья. Человек, находящийся на высокобелковом рационе, в целом вынужден потреблять больше жидкости.

Однако у здоровых людей рост потребления воды в данной ситуации в значительной мере ограничивается деятельностью поворотной, противоточно-множительной системы почек, которая позволяет концентрировать мочу. За счет этой системы общая осмотическая концентрация мочи (осмоляльность) может более чем в четыре раза превышать осмоляльность плазмы крови и достигать 1200 или даже 1400 мосм/кг H_2O [1]. Поэтому здоровый человек в принципе может выделить 1000 мосм низкомолекулярных веществ как в одном, так и в двух литрах мочи.

При патологии почек проблема резко меняется. Снижение способности к осмотическому концентрированию мочи является неизбежным следствием подавляющего большинства паренхиматозных заболеваний этого органа. Уже, примерно в 3-й стадии ХБП, многие пациенты фактически утрачивают способность концентрировать мочу (гипоизостенурия). Такие больные в любых условиях выделяют мочу, осмоляльность которой практически равна осмоляльности плазмы и достигает

Таблица 9

Примерное выделение осмотически активных веществ у человека массой 70 кг, получающего полноценное белковое питание

Осмотически активные вещества	Суточная экскреция
мочевина	300 ммоль
натрий + анионы	300 ммоль
калий + анионы	160 ммоль
прочие осмотически активные вещества	50 ммоль
всего	810 ммоль

максимум 300-350 мосм/кг H_2O [70].

Например, если принять, что из одного грамма белка образуется 4-5 ммоль мочевины, то очевидно, что при поступлении протеина с пищей 1,0 г/кг массы тела в сутки у человека с массой 70 кг образуется 300-350 ммоль мочевины, которая должна выводиться почками [70, 71]. Поскольку пациент с гипоиозостенурией не может увеличить осмоляльность мочи сверх указанных выше границ (300-350 мосм/кг H_2O), то только для выведения этого количества мочевины должно потребоваться не менее 1 л воды.

Помимо мочевины жидкость требуется и для экскреции других низкомолекулярных веществ, в первую очередь электролитов. Потребление солей, и соответственно их почечное выделение, у каждого человека весьма индивидуально. Они зависят от национальных и региональных традиций, собственных предпочтений, сезона года и т.д. Европейец обычно принимает в сутки 60-120 ммоль (2,3-4,5 г) калия с продуктами питания. При этом 85% от поступившего количества этого катиона выделяются почками, а остальные – через желудочно-кишечный тракт и кожу [72]. Соответственно, среднюю ежедневную экскрецию калия можно принять равной 80 ммоль (3,5 г).

Потребление натрия и соответствующая ему почечная экскреция этого электролита у конкретных индивидуумов еще более вариабельны, чем калия. Например, почечное выведение 150 ммоль натрия в сутки будет примерно соответствовать его поступлению с пищей на уровне 3,5 г или в пересчете на NaCl – 8,8 г поваренной соли.

Следует также иметь в виду, что для подсчета общей осмоляльности мочи число ммоль натрия и калия следует удвоить, так как они могут выделяться только с соответствующими анионами, в первую очередь с хлором (принцип электронейтральности раствора).

Наконец, почки должны экскретировать еще от 30 до 100, или немногим более, ммоль в сутки (в среднем около 50 ммоль), которые в основном приходятся на аммоний, креатинин, двухвалентные катионы и некоторые неидентифицируемые в

обычной практике вещества.

Таким образом, получающий полноценное белковое питание, при соответствующем солевом рационе, человек с массой 70 кг должен ежедневно выделять с мочой примерно 800 ммоль осмотически активных веществ (табл. 9).

Если у этого индивидуума имеется изогипостенурия и его осмоляльность мочи может достичь максимум 350 мосм/кг H_2O , то, очевидно, что для экскреции такого количества осмотически активных веществ рассматриваемый пациент должен выделить около 2,3 л (810 : 350) воды. Естественно, получить эту жидкость он может только с питьем.

Фактическое потребление воды в рассматриваемом случае может оказаться еще больше и составить около 2,5 л. Внепочечные потери жидкости (5-10 мл/кг массы тела в сутки) за счет перспирации, потоотделения, выделения через желудочно-кишечный тракт (в среднем около 500 мл в сутки для человека массой 70 кг), практически не меняются при начальных проявлениях почечной недостаточности, хотя уровень этих потерь зависит от физической активности, температуры окружающей среды, температуры тела и т.д. Они могут превышать образование эндогенной воды (в среднем 200 мл/сут), которое также при патологии почек остается достаточно стабильным [70].

Очевидно, что повышенное потребление белка у пациентов с гипоиозостенурией будет неизбежно требовать для выведения его низкомолекулярных метаболитов дополнительного количества жидкости, увеличивать чувство жажды и объем питья. В свою очередь увеличение поступления воды в организм, на фоне снижения способности к ее экскреции, может усугублять отеки, гипертензию и перегрузку сердца.

Напротив, ограничение протеина в рационе должно существенно снижать уровень водопотребления. Действительно, если у рассматриваемого пациента снизить содержание белка в рационе до 0,6 г/кг массы тела в сутки, то у него образуется только около 180 ммоль мочевины, подлежащей выделению почками. Тогда, при том же уровне поступления солей с пищей пациент должен экскретировать не 810 ммоль осмотически активных веществ, а только 630. Принимая максимально допустимую величину осмоляльности мочи по-прежнему равной 350 мосм/кг H_2O , получаем, что объем воды, необходимый для выделения этого количества веществ, составит порядка 1,8 л (630 : 350). Таким образом, только за счет МБД у такого пациента можно уменьшить потребление воды примерно на 0,5 л. Если в рассматриваемом случае снизить и поступление солей с пищей, например в

два раза, то потребность в воде далее уменьшится и составит около 1,3 л (460 : 350) или с учетом внепочечных потерь порядка 1,5 л.

Следует иметь в виду, что значительное потребление воды само по себе не слишком опасно у ряда пациентов с поражениями почек, но способных экскретировать избыток жидкости. У этих больных тяжелые последствия скорее может дать неоправданное ограничение водопотребления, не сопровождающееся адекватным снижением поступления белка и солей с пищей и приводящее к резкой внутриклеточной дегидратации со всеми ее отрицательными последствиями. В то же время, по мере дальнейшего снижения функции почек, уменьшения диуреза, нарастания отеков, гипертензии и проявлений сердечной недостаточности необходимость ограничения поступления воды может приобретать жизненно важное значение. Следовательно, МБД служит одним из подходов, реально способствующим решению этой задачи.

Из рассмотренного выше вытекает еще одно положение, которое может оказаться значимым в клинической практике. По-видимому, у больных с заболеваниями почек в доазотемическом периоде снижение способности к осмотическому концентрированию мочи, определяемое с помощью пробы с водной депривацией или интраназальным введением десмопрессина, может служить дополнительным основанием для включения МБД в программу терапии этих пациентов уже на данной стадии болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белковые нагрузки или значительное поступление белка с пищей у здоровых лиц и многих пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек вызывают отчетливое нарастание СКФ и почечного кровотока. В таких условиях также усиливается выведение электролитов и других осмотически активных веществ. Увеличение абсолютной экскреции без отчетливых изменений фракционной, с одной стороны, приводит к транспортной перегрузке канальцев, с другой – создает предпосылки для развития осмотического диуреза.

Механизм (механизмы), определяющие рост СКФ и почечного кровотока при белковых нагрузках, остаются неясными. Допустимо предположить, что одним из них (но не основным и не единственным!) могут быть изменения канальцевого транспорта конечных метаболитов белкового обмена (мочевины) и некоторых ионов (кальция), приводящие к вовлечению механизма канальце-клубочковой обратной связи.

Растительные белки вызывают менее выраженную и менее длительную гиперперфузионную

и гиперфилтративную реакцию, чем животные.

Механизмы, определяющие рост СКФ и почечного кровотока при значительном поступлении с пищей растительных или животных протеинов, по-видимому, различаются довольно значительно. Пороговая доза, способная вызвать увеличение гломерулярной фильтрации, для протеинов мяса существенно ниже, чем для белков растений. Синергизм в становлении почечного гемодинамического ответа между этими видами протеинов выражен относительно слабо.

Гемодинамика почек пациентов с паренхиматозной патологией этого органа по-разному реагирует на белковую нагрузку. Многие больные даже с отчетливой азотемией способны увеличивать СКФ и объем почечного кровотока в данной ситуации. Другие – либо не отвечают нарастанием скорости гломерулярной фильтрации, либо парадоксально ее уменьшают в ответ на повышенное потребление белка.

Выраженность негативных последствий значительного потребления белка для разных пациентов с паренхиматозно-почечными заболеваниями, по-видимому, неодинакова. Однако оценить степень опасности высокобелкового рациона для конкретного больного на уровне современных знаний не представляется возможным.

Пути, приводящие к нарастанию СКФ в отдельном нефроне при значительном потреблении белка с пищей или вследствие сокращения функционирующей паренхимы почек на фоне их заболеваний, скорее всего, во многом различны. Тем не менее, гиперфилтративная, независимо от вызвавшей ее причины, приводит к увеличению тубулярного транспорта в пересчете на одну функционирующую единицу канальцев (канальцевую клетку, транспортер).

Пациенты-нереспонденты (неспособные увеличивать СКФ в ответ на белковую нагрузку) в целом имеют более высокие внегрузочные уровни величин гломерулярной фильтрации, чем больные-респонденты. Большие исходные значения СКФ у первых, возможно, частично связаны с присущим им более высоким потреблением белка с пищей.

Имеющиеся сведения однозначно свидетельствуют в пользу необходимости назначения мало-белковой диеты на относительно ранних стадиях ХБП, а некоторым больным, возможно, даже в доазотемическом периоде заболевания. Дополнительными основаниями для применения низкобелковых рационов у последних могут служить либо отсутствие или парадоксальная реакция СКФ на белковую нагрузку, либо резкое снижение способности к осмотическому концентрированию мочи.

Наконец, следует отметить, что последствия

для почек изменений поступления белка с пищей не исчерпывается кругом вопросов, затронутых в настоящем сообщении. Например, значительное содержание протеинов в рационе будет оказывать очень существенную нагрузку на систему кислотно-основного гомеостаза в целом и кислотно-регулирующую деятельность почек в частности. Кроме того, при вариациях потребления белка может меняться и метаболизм в почечной ткани, что, по-видимому, должно приводить к изменениям инкреторной функции почек, а, возможно, и к ряду других, не вполне понятных пока последствий. Все эти проблемы требуют отдельного обсуждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ, ред. *Физиология водно-солевого обмена и почки*. Наука, СПб, 1993
2. Рябов С.И., Наточин Ю.В., ред. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб., 1997
3. Gullans RS, Hebert SC. Metabolic basis of ion transport. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's: The kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1998.
4. Tannen RL, Nissim I, Sahai A. Hormonal mediators of ammoniogenesis. *Kidney Int* 1996; 50:15-25
5. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 1984; 77 (5): 873-879
6. Castellino P, Cirillo D, Casiere D. et al. Elevated dietary protein intake impairs the renal hemodynamic response to hyperaminoacidemia in patients with primary glomerular diseases. *Nephron* 1991; 58 (2): 164-169
7. Amiel C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A. Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (9):763-770.
8. Braendle E, Kindler J, Sieberth HG. Effects of an acute protein load in comparison to an acute load of essential amino acids on glomerular filtration rate, renal plasma flow, urinary albumin excretion and nitrogen excretion. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (38): 572-578
9. Fliser D, Zeier M, Nowak R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3 (7): 1371-1377
10. De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the hemodynamic response to a meat meal. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (9): 1629-1636
11. Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and in renal disease. *Am J Physiol (Renal, Fluid and Electrolyte Physiology)* 1994; 267 (3): F331-F346
12. Simon AHR, Lima PRM, Almerinda M. et al. Renal hemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2261-2264
13. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans response to protein loading in normal and diseased kidney. *Am J Med* 1986; 81 (5): 809-815
14. Bilo JH, Schaap GH, Blaak E et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53 (3):181-187
15. Kontessis P, Jones S, Dodds R et al. Renal, metabolic and hormonal responses in ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990; 38(1):136-144
16. Pluvio C, de Pascale E, Giordano M et al. Correlation between glomerular morphology and renal haemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2421-2425
17. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997; 1(2): 79-84
18. Кучер АГ, Есаян АМ, Никогосян ЮА и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев. *Нефрология* 1998; 2 (2): 52-56
19. Кучер АГ, Есаян АМ, Никогосян ЮА и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов. *Нефрология* 1999; 3(4): 81-90
20. Rambausek M, Zeier M, Ritz E. Diätetik und Ernährungsrichtlinien bei Nierenkrankheiten. *Zeitschrift für arztliche Fortbildung (Jena)* 1993; 87(4): 315-322
21. Heller A, Flombaum C, Shils J et al. The effect of amino acid infusion on the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1984; 25, (1):167
22. Nakamura H, Ito S, Ebe N, Shibata A. Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetes patients. *Diabetes Cure* 1993; 16:1071-1075
23. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. *Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II. М., 1997: 162 – 172*
24. Mizuri S, Hayashi I, Ozawa T et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephritic patients. *Nephron* 1988; 48(2): 101-106
25. Ando A, Kawata T, Hara V et al. Effects of dietary protein intake on renal function in humans. *Kidney Int* 1989; 36 [Suppl 27]: 64 – 67
26. Bankir L, Ahloulay M, Bouby N et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular concentration rate? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4 (5):1091-1103
27. Есаян АМ, Кучер АГ, Каюков ИГ и др. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер арх* 2002; 74(6): 19-24
28. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; 3(4): 23 – 27
29. Chan AYM, Cheng M-LL, Keil LC, Myers BD. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1988; 81 (1): 245-254
30. Кучер АГ, Есаян АМ, Никогосян ЮА, Ермаков ЮА и др. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфилтрации. *Нефрология* 2000; 4(1): 53 – 58
31. Greger R. How does the macula densa sense tubule function? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2215-2217
32. Наточин ЮВ. Кальций и почки. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ, ред. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб: 1997
33. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7 – 14
34. Brenner B., Meyer T., Hostetter T. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 3: 162-169
35. Hostetter T, Olson J, Rennke H et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: 85-93
36. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318 (25): 1657-1666
37. Рогов ВА, Кутырина ИМ, Тареева ИЕ и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме. *Тер арх* 1990; 62(6): 55 – 58
38. Зверев КВ, Кутырина ИМ, Герасименко ОИ. Клиническое значение почечного функционального резерва. *Тер арх* 1995; (6): 99 – 102
39. Ter Wee PM, Geerlings W, Rosman JB et al. Testing renal reserve filtration capacity with an amino solution. *Nephron* 1985; 41: 193-199
40. Жук ВА. Роль гиперфилтрации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии. *Нефрология* 2003; 7(4): 10-14

ческой нефропатии. *Нефрология* 1998; 2(3): 67 – 70

41. Guizar JM, Kornhauser C, Malacara JM et al. Renal functional reserve in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Nephron* 2001; 87 (3): 223-230

42. Livi R, Teghini L, Pignone A et al. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 682-686

43. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; 75(6): 943-950

44. Кучер А.Г. Лечебное питание у больных с хронической почечной недостаточностью. Дисс. докт. мед. наук. СПб., 2000

45. Hostetter TH. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Mitch WE, Brenner BM, eds. *The progressive nature of renal disease*. Churchill-Livingston, New York: 1986; 149-166

46. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P et al. The renal functional reserve is not altered in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 396

47. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P et al. The renal functional reserve (RFR) is not altered in children with chronic renal failure (CRF). *Kidney Int* 1988; 33: 188

48. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P et al. The renal hemodynamic response following meat meal in children with chronic renal failure and in healthy controls. *Nephron* 1990; 56: 136-142

49. De Santo NG, Anastasio P, Coppola S et al. Renal hemodynamics, plasma amino acids and hormones after a meat meal in progressive nephron loss. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 161-168

50. Денисенко ИЛ, Акимова ЛН, Абисова ТО. Определение почечного функционального резерва. *Клин лаб диагн* 2000; (1): 17 – 18

51. Gabbaï FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Semin Nephrol (Philadelphia)*; 1995 15 (5): 482-487

52. Алчинбаев МК, Султанова БГ, Карабаева АЖ. Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2001; 5 (2): 71-75

53. Мухин НА, Дедов ИИ, Шестакова МВ и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом. *Тер арх* 1990; (2): 107 – 109

54. Шестакова МВ, Дедов ИИ, Мухин НА и др. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии. *Пробл эндокринологии* 1993; 39 (3): 22 – 26

55. Вандер А. Физиология почек. 5-е международное издание. «Питер», СПб., 2000

56. Шейнман ДА, ред. *Патофизиология почки*. Бином, М., 1997

57. Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's: The kidney*. W.B.

Saunders, Philadelphia et al., 1998.

58. Dworkin LD., Brenner BM. The renal circulation. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's: The kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1998

59. Каюков ИГ, Козлов ВВ, Котовой ЮО и др. Спорные аспекты патогенеза нефротических отеков. *Тер арх* 1990; (11): 145-151

60. Каюков ИГ, Дегтерева ОА, Никогосян ЮА и др. Функциональное состояние почек при нефротическом синдроме. В: Рябов СИ, ред. *Нефротический синдром*. Гиппократ, СПб.: 1992; 181-196

61. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concepts. *Nephron* 1984; 36 (4): 201-211

62. Maddox DA, Bennet CM, Deen WM et al. Determinants of glomerular filtration in experimental glomerulonephritis in the rat. *J Clin Invest* 1975; 55: 305-318

63. Blants RC, Wilson CB. Acute effects of antiglomerular basement membrane antibody on the process of glomerular filtration in the rat. *J Clin Invest* 1976; 58: 899-911

64. Allison MEM, Wilson CB, Gottshalk CW et al. Pathophysiology of experimental glomerulonephritis in rats. *J Clin Invest* 1974; 53: 1402-1420

65. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al. Role of intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983; 76: 91-103

66. Firth JD, Raine AEG, Ledingham JGG. Abnormal sodium handling occurs in isolated perfused kidney of the nephrotic rat. *Clin Sci* 1989; 76: 387-395

67. Chang RLS, Robertson CR, Deen WM, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. I. Theoretical considerations. *Biophys J* 1975; 15: 861-886

68. Deen WN, Meyers BD, Brenner BM. The glomerular barrier to macromolecules: Theoretical and experimental considerations. In: Brenner B, Stein J. *Contemporary Issues in Nephrology: Nephrotic Syndrome*. Churchill-Livingston, New York: 1982; 1-29

69. Шюк О. *Функциональное исследование почек*. Авиценум, Прага, 1975

70. Swartz RD. Fluid, electrolyte, and acid-base changes during renal failure. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1986; 548 – 592

71. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. Мир, М., 2002; 314-322.

72. Боровой С.Г. *Дискалиирии*. СПбМАПО, СПб., 1997

Поступила в редакцию 14.01.2004 г.