

ISSN 0031-2991

Патологическая ФИЗИОЛОГИЯ и экспериментальная ТЕРАПИЯ



В.В. ПАШУТИН

5 1986

— Москва · Медицина ·

А. А. Романовский, Г. И. Мгалоблишвили, Е. М. Белявский, Е. С. Сафонова

АНТИДИУРЕЗ ПРИ ЛИХОРАДКЕ: ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВАЗОПРЕССИНА

Физиологический отдел им. И. П. Павлова (зав.— проф. Г. А. Вартанян) и отдел патологической физиологии и общей патологии (зав.— проф. Е. А. Корнева) Научно-исследовательского института экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

Лихорадочная реакция тесно связана с перестройкой деятельности многих систем и органов, направленной на поддержание гомеостаза [2]. Одним из регуляторов этой перестройки является вазопрессин (ВП) [11]. При лихорадке повышенные количества ВП выбрасываются в кровь (гормональный пул), спинномозговую жидкость (пул местного гормона спинномозговой жидкости) и мозговую ткань (пул нейромодулятора) [6, 10]. Для всех фаз лихорадочной реакции характерно изменение водного обмена.

В литературе нет единого мнения о состоянии диуреза при лихорадке: описано как уменьшение [8, 12], так и увеличение [4, 5] последнего при различных типах лихорадочных реакций.

Цель работы — оценка изменения функций почек при пирогеналовой лихорадке с разной степенью повышения температуры тела у собак и выявить роль гормонального пула ВП в этих изменениях

Методика. Работа выполнена на беспородных собаках обоего пола массой 12,5—17,5 кг с раздельно выведенными на переднюю брюшную стенку мочеоточниками по Л. А. Орбели или с хронической фистулой мочевого пузыря. Оперативные вмешательства проводили под внутривенным тиопенталовым наркозом (50 мг/кг). Собак содержали в индивидуальных клетках при 15—18 °С в условиях естественного освещения при свободном доступе к пище и воде. Животных брали в опыт после приучения к условиям эксперимента и не ранее чем через 6 нед после операции. Опыт проводили в декабре — марте, в одно и то же время суток, при постоянной температуре воздуха в камере (18—20 °С). В контрольной серии (7 опытов) оценивали ректальную и кожную температуру, мочеотделение, экскрецию ионов натрия и калия с мочой, а также клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию по эндогенному креатинину при водной нагрузке после 24-часовой водно-пищевой депривации. В опытной серии (8 опытов) оценивали те же показатели при водной нагрузке у депривированных собак на фоне лихорадки с различной степенью выраженности температурной реакции. Водную нагрузку осуществляли введением через пищеводный зонд подогретой до $20 \pm 0,5$ °С водопроводной воды в количестве 4 % от массы тела. Лихорадку вызывали внутривенным введением пирогенала (производство ИЭМ

АМН СССР им. Н. Ф. Гамален; 100 МПД/мл; серии 215—1, 297—5 и 382—5) в низких (5—10 МПД/кг) и высоких (10—25 МПД/кг) дозах. Дозы препарата предварительно подбирали на интактных собаках. Для предотвращения развития толерантности к пирогеналу препарат каждому животному вводили не более 3 раз с интервалами 10—50 дней. Ректальную и кожную температуру регистрировали с помощью медно-константановых термопар и через усилители Ф-116 записывали на электронном потенциометре ЭПП-09. Концентрацию ионов натрия и калия в моче определяли методом пламенной фотометрии, концентрацию креатинина в плазме крови и моче — по цветной реакции Яффе с использованием наборов реактивов фирмы «Lachema» (ЧССР). Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с использованием критерия U Вилкоксона — Манна — Уитни и коэффициента корреляции рангов ρ Спирмена. Результаты иллюстрированы индивидуальными кривыми, что обусловлено различной чувствительностью собак к пирогеналу и стабильными для каждого животного, но различными для разных животных динамикой и абсолютными цифрами нагрузочного диуреза

Результаты и обсуждение. В контрольных опытах происходило медленное снижение ректальной температуры на 0,3—0,4 °С за 5—6 ч, что связано, по-видимому, с длительным пребыванием животного в станке. Отчетливых изменений кожной температуры при этом не выявлено (рис. 1, а). Динамика мочеотделения в ответ на водную нагрузку характеризовалась латентным периодом 15—45 мин, быстрым нарастанием диуреза, достижением максимальных цифр через 60—90 мин после нагрузки и возвращением к исходному диурезу через 3,5—4,5 ч (см. рис. 1, а). Характерная динамика экскреции электролитов с мочой представлена на рис. 2.

Введение пирогенала приводило к нарастанию ректальной температуры после латентного периода от 15 мин (высокие дозы препарата) до 1,5 ч (низкие дозы), длительность температурной реакции варьировала от 3,5 ч (низкие дозы) до 8 ч и более (высокие дозы), максимальный подъем ректальной температуры составлял от нескольких десятых до 2,2 °С. Кожная температура изменялась в направлении, проти-

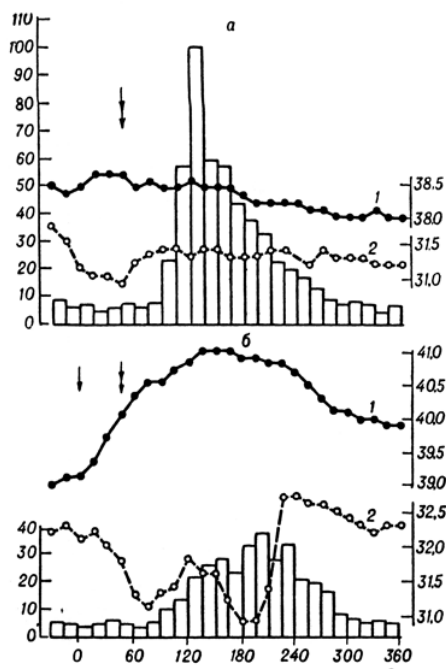


Рис. 1. Температурная реакция и диурез при лихорадке (собака Дульси).

а — водная нагрузка; б — водная нагрузка на фоне лихорадки. 1 — ректальная, 2 — кожная температура; столбики — диурез. Стрелка — момент введения пирогенала; двойная стрелка — водная нагрузка. По оси ординат слева — диурез (в мл), справа — ректальная и кожная температура (в °С); по оси абсцисс — время (в мин).

воположном изменению ректальной температуры (рис. 1, б). На фоне лихорадки водная нагрузка приводила к более медленному нарастанию диуреза, значительно более низким максимальным цифрам и более длительному возвращению к исходному уровню диуреза (см. рис. 1, б).

При сравнении мочеотделения при лихорадке с контролем четко выделяются 2 периода: период антидиуреза (75—195 мин после введения пирогена), совпадающий с пиком температурной реакции, и период избыточного по сравнению с контролем диуреза (195—315 мин), приходящийся на фазу снижения ректальной температуры. За период антидиуреза при лихорадке в различных опытах на разных животных выделилось от 148 до 380 мл мочи (в среднем 214 мл), а за соответствующий период в контроле — от 298,5 до 441,0 мл (в среднем 393,5 мл; $P < 0,001$). Антидиурез сопровождался увеличением экскреции электролитов с мочой (см. рис. 2). Экскреция Na^+ за 30-минутные интервалы в период антидиуреза при лихорадке составляла 0,27—3,38 ммоль (в среднем 1,97 ммоль),

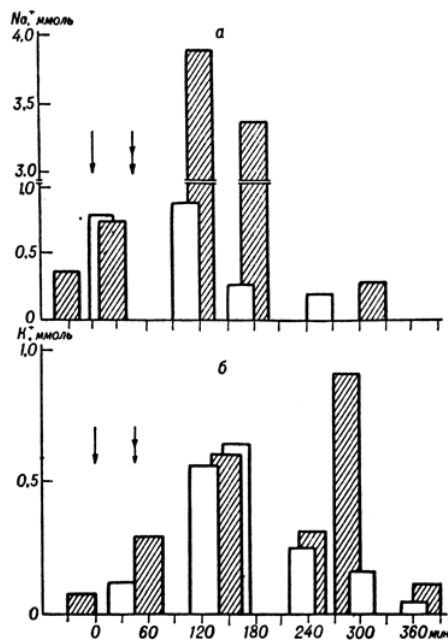


Рис. 2. Характерная динамика экскреции натрия и калия.

Светлые столбики — контроль, заштрихованные — при лихорадке, а — собака Деиц; б — собака Матильда. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

а соответствующая величина в контроле — 0,17—2,01 ммоль (в среднем 0,91 ммоль). При высокой температуре (с максимальным подъемом ректальной температуры на 1,9—2,2 °С) экскреция Na^+ составила 1,61—3,38 ммоль (в среднем 2,78 ммоль), что достоверно превышало контрольные показатели ($P < 0,05$). Экскреция K^+ с мочой за 30-минутные интервалы в период антидиуреза при лихорадке (0,21—3,60 ммоль) достоверно превышала калийурез в контроле (0,28—1,19 ммоль). Важно отметить, что антидиурез при лихорадке развивался за счет увеличения канальцевой реабсорбции (96,9—99,4 % при лихорадке и 91,3—95,3 % в соответствующем периоде контроля; $P < 0,05$) при недостоверном увеличении клубочковой фильтрации.

Антидиурез в сочетании с увеличением натрийуреза при повышенной канальцевой реабсорбции является типичным для ВП эффектом [1]. В то же время при лихорадке происходит активация нейросекреторных процессов в синтезирующих ВП супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса [3]. Выброс ВП в кровь, спинномозговую жидкость и мозговую ткань

отмечен при экспериментальной лихорадке у крыс и овец [6, 10]. Описано увеличение концентрации плазменного ВП у больных бактериальным менингитом, протекающим с выраженной лихорадочной реакцией [9], а также при «спонтанных» лихорадках неизвестной этиологии у собак [14]. Наконец, получены данные о параллельном развитии антидиуреза при лихорадке и увеличении антидиуретической активности плазмы крови [12], а также об одновременном развитии антидиуреза при лихорадке и увеличении экскреции ВП с мочой [8]. Все эти данные позволяют рассматривать антидиурез при лихорадке как показатель увеличения гормонального пула ВП. Таким образом, можно предположить, что и наблюдавшийся в наших опытах антидиурез связан именно с ВП. Это предположение позволяет объяснить противоречивость данных литературы о характере изменений диуреза при введении бактериальных пирогенов [4, 5, 8, 12], поскольку в условиях низкого спонтанного диуреза (а не нагрузочного, как в наших опытах) и в условиях наркоза ВП оказывает полиуретическое действие [1]. Другим объяснением может служить описанная в настоящей работе двухфазность изменения мочеотделения при лихорадке (период антидиуреза сменяется периодом избыточного диуреза).

За период избыточного диуреза (105—315 мин после введения пирогена) при лихорадке выделилось 74—239,5 мл мочи (в среднем 158,5 мл), в то время как в контроле — 55—138 мл (в среднем 95 мл; $P < 0,01$). Наблюдалось также увеличение экскреции с мочой натрия за 30-минутные интервалы (0,21—1,24 ммоль при лихорадке против 0,05—0,20 ммоль в контроле; $P < 0,01$) и увеличение калийуреза (0,27—0,91 и 0,07—0,23 ммоль соответственно; $P < 0,01$; см. рис. 2). Период избыточного мочеотделения протекал при неизменной по сравнению с контролем клубочковой фильтрации и недостоверно сниженной канальцевой реабсорбции. Механизмов, лежащих в основе изменения функций почек в этом периоде, полученные данные не раскрывают.

Необходимо отметить, что, хотя изменение диуреза при лихорадке носит двухфазный характер, суммарным эффектом во всех опытах являлось умень-

шение мочеотделения по сравнению с контролем и задержка воды в организме. Так, за оба периода антидиуреза и избыточного диуреза при лихорадке выделилось 280—495 мл (в среднем 372,5 мл) мочи, в то время как в контроле 409—530,5 мл (в среднем 488,5 мл; $P = 0,01$). Сопоставление степени выраженности температурной реакции при лихорадке (лихорадочный индекс) с объемом недовыделенной по сравнению с контролем мочи выявило сильную корреляционную связь ($+0,76$; $P < 0,05$). Очевидно, что потери жидкости, идущей на нужды терморегуляции при лихорадке тем больше, чем выше степень выраженности температурной реакции. Поэтому эффект уменьшения мочеотделения при лихорадке (консервации жидкости в организме), зависящий от выраженности температурной реакции, несомненно, является гомеостатическим.

Разные пулы ВП принимают участие в регуляции самых различных функций организма [7, 13]. При лихорадке ВП стабилизирует ряд функций, изменяемых при этом патологическом процессе, участвуя таким образом в поддержании гомеостаза в новых условиях [11]. Возможная роль гормонального пула ВП в развитии антидиуреза при лихорадке и консервации жидкости в организме укладывается в концепцию о гомеостатическом действии этого пептида при лихорадке [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. М., 1979.
2. Веселкин П. Н. Лихорадка. М., 1963.
3. Гульянц Э. С., Иерусалимский И. Г., Баргенева Л. М., Гаврилова Т. М. — Пат. физиол., 1974, № 2, с. 58—60.
4. Лунденбрaten В. Д. — Там же, 1967, № 5, с. 88—89.
5. Cohen G. A., Goodman B., Yunis S. L. et al. — Amer. J. Physiol., 1965, vol. 209, p. 1007—1011.
6. Cooper K. E., Kasting N. W., Lederis K., Veale W. L. — J. Physiol. (Lond.), 1979, vol. 295, p. 33—45.
7. Doris P. A. — Neuroendocrinology, 1984, vol. 38, p. 75—85.
8. Jonasson H., Basu S., Andersson B., Kindahl H. — Acta physiol. scand., 1984, vol. 120, p. 529—536.
9. Kaplan S. L., Feigin R. D. — J. Pediat., 1978, vol. 92, p. 758—761.
10. Kasting N. W., Carr D. B., Martin J. B. et al. — Canad. J. Physiol. Pharmacol., 1983, vol. 61, p. 427—431.
11. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. — Neurosci. Biobehav., 1982, vol. 6, p. 215—222.
12. Szczepanska-Sadowska E., Sobocinska J.

- Kozlowski S.* — Arch. int. Physiol. Biochem., 1979, vol. 87, p. 673—686.
13. *van Wimersma Greidanus Tj. B., Versteeg D. H. G.* — In: Peptides, Hormones and Behavior / Eds. C. B. Nemeroff, A. J. Dunn. New York, 1984, p. 386—421.
14. *Wood C. E., Sginsabo J., Keil L. C.* et al. — Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1981, vol. 167, p. 15—19.

Поступила 09. 07. 85

ANTIURESIS IN FEVER: A POSSIBLE ROLE OF VASOPRESSIN

A. A. Romanovsky, G. I. Mgaloblishvili, E. M. Belyavsky, E. S. Saionova

It was demonstrated in chronic dog experiments that pyrogenal-induced fever is attended by two-phase changes of the load diuresis: a sharp reduction as compared to the control in the interval between 75 and 195 minutes after pyrogenal administration and a slight increase in the interval between 195 and 315 minutes, the overall effect being a considerable deficiency of urine secretion as compared to the controls. The antiuresis value correlates closely with the severity of the temperature reaction. Antiuresis is attended by increased excretion of sodium ions in the urine in enhanced tubular reabsorption, which is characteristic of vasopressin. The described antiuretic effect with an increase of water loss in fever is considered by the authors to be a manifestation of the homeostatic effect of vasopressin hormonal pool in fever.