

Ионорегулирующая и водовыделительная функции почек при сахарном диабете 2 типа

Балботкина Е.В.¹, Баллюзек М.Ф.², Воловникова В.А.², Наточин Ю.В.¹, Шахматова Е.И.¹

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

²ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, Санкт-Петербург

Цель. Изучение состояния ионорегулирующей и водовыделительной функций почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) для возможности индивидуальной прогностической оценки реакции на терапию с применением эксенатида.

Материалы и методы. В исследование включен 41 пациент с СД2 (80% с компенсированной сердечной недостаточностью и 20% — с субкомпенсированной), 12 мужчин и 29 женщин, у 34% диагностированы проявления нефропатии в стадии микроальбуминурии. Возраст обследуемых от 34 до 82 лет. Длительность СД2 составила 7 ± 1 год, гликированный гемоглобин — $8,1 \pm 0,4$ ммоль/л. Контрольная группа включала 16 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 36 лет. Ионорегулирующую и водовыделительную функции почек и уровень гликемии оценивали: 1) после водной нагрузки; 2) при действии эксенатида в дозе 5 мкг. Осмоляльность проб сыворотки крови и мочи измеряли на микроосмометре «Advanced Instruments 3300». Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли с использованием тест-системы «Accu-Chek Go», мочевины, белка, креатинина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы и катионов в сыворотке крови и моче — на биохимических анализаторах «Erba XL-200» и «Architect c8000», пламенном фотометре «Sherwood-420» и атомно-абсорбционном спектрофотометре «Shimadzu AA-6200».

Результаты. Реабсорбция осмотически свободной воды при действии эндогенного вазопрессина у пациентов с СД2 не нарушена; показано, что образование осмотически свободной воды при водной нагрузке у пациентов с СД2 сопоставимо со здоровыми обследуемыми. При введении эксенатида найдена корреляция между изменением величины натрийуреза и снижением уровня гликемии ($p < 0,01$). У пациентов с отеками возрастание диуреза после введения эксенатида зависит от повышения экскреции ионов натрия, ее величина коррелирует с исходными значениями у данных пациентов в ночных пробах мочи ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты указывают на прогностическое значение исходного функционального состояния почек для оценки их способности к выведению воды и ионов, а также их реакции на введение эксенатида.

Ключевые слова: сахарный диабет; эксенатид; водная нагрузка; почка; вазопрессин

Ion- and osmoregulating renal functions in patients with type 2 diabetes mellitus

Balbotkina E.V.¹, Ballyuzek M.F.², Volovnikova V.A.², Natochin Y.V.¹, Shakhmatova E.I.¹

¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia.

²Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia.

Aim. The study of ion- and osmoregulating renal functions in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) for individual predictive assessment of renal response to exenatide treatment.

Materials and methods. In total, 41 patients with T2DM were included in the study (12 males, 29 females). Compensated and sub-compensated heart failure was observed in 80% and 20% of the patients, respectively. Nephropathy in the microalbuminuria stage was diagnosed in 34% of these patients. The patients' ages ranged from 34 to 82 years. The mean duration of T2DM was 7 ± 1 years. The mean value of glycated haemoglobin was 8.1 ± 0.4 mmol/l. The control group included 16 healthy women, aged 24-36 years. Ion- and osmoregulating renal functions and glycaemia levels were assessed after water loading and exenatide treatment (5 µg). Blood serum and urine osmolalities were measured using a micro-osmometer (Advanced Instruments 3300). Capillary blood glucose concentrations were determined using a test system (Accu-Chek Go). Serum and urine levels of urea, protein, creatinine, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase as well as cations were determined on a biochemical analyser (Erba XL-200 and Architect c8000), flame photometer (Sherwood-420) and atomic absorption spectrophotometer (Shimadzu AA-6200).

Results. Reabsorption of solute-free water on the background of endogenous vasopressin action was not disturbed in patients with T2DM. An increase in solute free water clearance in response to water load occurred in healthy subjects as well as in patients with T2DM. After exenatide administration, a correlation between the changes in urinary sodium excretion and blood glucose levels was found ($p < 0.01$). The increase in diuresis in oedema exenatide-treated patients was attributed to the rise of renal sodium excretion; there is a strong correlation between values of sodium excretion during the control period and after exenatide injection ($p < 0.001$).

Conclusions. The results indicate the prognostic significance of initial kidney function to assess the capacity for removal of water and ions and the subsequent reactions to exenatide.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; exenatide; water load; kidney; vasopressin

DOI: 10.14341/DM7585

Для клинической картины сахарного диабета 2 типа (СД2) характерно изменение деятельности почек, прогностическое значение имеет оценка их реакции на гормоны и некоторые иные факторы систем регуляции [1, 2]. Одним из частых нарушений водно-солевого обмена при СД являются отеки [3] как проявление диабетической нефропатии и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В патогенезе отечного синдрома может играть роль перераспределение реабсорбции ультрафильтрата между сегментами нефрона с увеличением доли проксимальной реабсорбции [4]. У таких пациентов повышение экскреции жидкости почкой, увеличение диуреза может быть обусловлено терапией, направленной на восстановление нормального соотношения реабсорбции жидкости в проксимальном и дистальном сегментах нефрона. Особенное значение в этом случае имеет увеличение притока жидкости в дистальный сегмент за счет нормализации всасывания жидкости в проксимальном сегменте нефрона. Недавно в экспериментах нами было показано, что миметик глюкагоноподобного пептида 1, эксенатид, уменьшает объем проксимальной реабсорбции и вызывает увеличение притока жидкости в дистальный сегмент нефрона и собирательные трубки [5, 6]. В клинике при лечении СД2 используют эксенатид в виде препарата Баета® (Eli Lilly). Представляло интерес выяснить, в какой мере исходное состояние ионорегулирующей и водовыделительной функций почек у пациентов с СД2 определяет последующую реакцию при стандартной терапии с введением эксенатида, каковы особенности выделения воды и ионов почками у этих пациентов в условиях водной нагрузки. Решение этих вопросов легло в основу настоящей работы.

Цель

Изучение влияния исходного состояния водовыделительной и ионорегулирующей функций почек на экскрецию воды и ионов после введения препарата эксенатида у пациентов с СД2.

Материалы и методы

Обследовано 57 человек, 41 из них — пациенты с СД2 (12 мужчин и 29 женщин), среди них: 80% с компенсированной сердечной недостаточностью и 20% — с субкомпенсированной. Возраст обследуемых от 34 до 82 лет. Обследование проводилось на базе кардиологического отделения ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» в период с марта по ноябрь 2014 г., все пациенты дали информированное согласие. Протокол исследования № 152 от 27 января 2014 года одобрен этическим комитетом ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН». Контрольная группа

включала 16 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 36 лет.

Выбор такой группы был обусловлен тем, что представляло интерес сопоставить изменения функции у обследуемых с практически здоровыми людьми. У пациентов с СД2 сопутствующими заболеваниями были аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, диффузный узловой зоб, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический обструктивный бронхит, хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастрит, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастродуоденит, атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, дислипидемия, ожирение. Клинико-лабораторная характеристика обследуемых представлена в табл. 1.

При поступлении в клинику жалобы включали загрудинную боль при физической нагрузке или стрессовой ситуации, боль и ощущение перебоев в ритме сердца, одышку при ходьбе и в покое, слабость, головную боль, головокружение, снижение остроты зрения, мелькание пятен, кругов, мушек перед глазами; у части пациентов обнаружены пастозность и отеки нижних конечностей. У обследуемых наблюдалась патология сердечно-сосудистой системы (стенокардия, инфаркт миокарда, кардиосклероз, атеросклероз, нарушение ритма сердца, гипертоническая болезнь). В исследование включены пациенты, у которых в качестве сопутствующего заболевания диагностирован СД2; они были разделены на 2 группы по наличию компенсированной или декомпенсированной сердечной недостаточности, что клинически проявлялось наличием или отсутствием отеков. В стационаре пациенты соблюдали диету, получали стандартную терапию по поводу основного заболевания и СД2.

Для исследования функционального состояния почек натошак проводили сбор ночных проб мочи, фиксировали их объем и время мочеобразования, эти данные служили исходным показателем для каждого пациента. В день обследования с 8:00 до 8:30 утра у пациентов производили забор венозной крови из локтевой вены для определения биохимических параметров. Пациенты в этот день, по согласованию с лечащим врачом, не принимали лекарственные препараты до окончания сбора проб.

Обследование каждого пациента проводилось в два этапа для группы с отеками и в четыре этапа — при отсутствии отеков. Первые два этапа были одинаковыми для обеих групп. Каждый этап занимал 1 день и включал сбор проб мочи до и после сопутствующих процедур. На всех этапах обследования у пациентов после введения препарата или водной нагрузки собирали мочу не менее 2 ч при произвольном мочеиспускании; точно регистрировали объем и время, в течение которого

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных					
Показатель	ССН	КСН	Женщины	Мужчины	К
п	8	33	29	12	16
Возраст, лет	68±4	54±2*	57±2	50±4	28±1 [§]
Рост, см	167±2	165±1	162±1	175±1 [#]	167±1
Вес, кг	102±11	95±3	95±4	105±7	57±3 [§]
Длительность СД2, лет	9,3±3,9	6,8±1,8	7,9±1,5	1,5±0,4 [#]	–
Гликированный гемоглобин, %	8,4±0,8	8,0±0,5	7,8±0,4	10,4±0,1 [#]	–
Глюкоза, исходное значение, ммоль/л	7,0±1,0	6,8±0,4	6,6±0,4	8,2±1,0	5,3±0,1 [§]
Глюкоза через 1 ч после введения эксенатида, ммоль/л	6,7±1,1	5,6±0,2	5,6±0,2	7,7±1,2	–
Мочевина, ммоль/л	8,6±1,4	6,4±0,6	7,0±0,6	7,5±1,4	–
Белок, г/л	64,5±4,1	66,8±2,2	64,6±2,6	67,4±3,3	77,3±1,1 [§]
Креатинин, мкмоль/л	120±13	98±4	96±4	119±11	94±2
Натрий, ммоль/л	132±4	135±1	136±3	133±1	139±1 [§]
Калий, ммоль/л	4,3±0,4	4,8±0,1	4,8±0,2	4,5±0,3	4,3±0,1
Хлор, ммоль/л	95±3	96±2	98±3	94±1	104±1 [§]
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,3	4,5±0,5	4,0±0,3	5,5±0,3 [#]	–
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,4	3,5±1,1	1,9±0,2	4,5±1,6	–
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,2±0,2	–
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,3	2,5±0,4	2,3±0,3	3,3±0,4	–
Коэффициент атерогенности	2,57±0,03	3,30±0,63	2,56±0,40	3,80±0,69	–
АЛТ, Ед/л	20±3	39±6*	30±5	39±11	–
АСТ, Ед/л	–	38±4	32±5	34±7	–

Сокращения: данные представлены как $M \pm m$; К – контрольная группа; ССН – субкомпенсированная сердечная недостаточность; КСН – компенсированная сердечная недостаточность; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза. Достоверность показателей: * – $p < 0,05$ – при сравнении пациентов с КСН и ССН с СД2; # – $p < 0,05$ – при сравнении пациентов мужского и женского пола; § – $p < 0,05$ – при сравнении пациентов с СД2 с контрольной группой. Прочерк (–) – нет данных.

происходило образование каждой пробы мочи. Первый день был контрольным, собирали 2 пробы мочи: ночную и последующую без дополнительного введения препаратов или водной нагрузки. Во второй день больным подкожно вводили препарат эксенатида (Баета®, Ely Lilly, США) в дозе 5 мкг сразу после сбора ночной пробы мочи, проводилось измерение концентрации глюкозы в капиллярной крови до и через 1 ч после введения препарата. На третий день пациенты без отеков и обследуемые контрольной группы получали водную нагрузку, пациенты с СД2 – в объеме 0,7% от массы тела, а контрольная группа – в объеме 1%; на четвертый – водную нагрузку и препарат эксенатида.

Осмоляльность проб сыворотки крови и мочи измеряли криоскопическим методом на микроосмометре «Advanced Instruments, Inc 3300» (США). Концентрацию ионов натрия, калия в сыворотке крови определяли на ионоселективном блоке автоматического биохимического анализатора «Erba XL-200» (Чехия), в моче – на пламенном фотометре «Sherwood-420» (Великобритания), концентрацию ионов магния и кальция – на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Shimadzu AA-6200» (Япония). Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли с использованием тест-полосок на глюкометре «Accu-Chek Go, Roche» (Швейцария). Концентрацию мочевины, белка и креатинина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200»

(Чехия), концентрацию холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» (США).

Показатели функций почек рассчитывали по стандартным формулам [7] и нормализовали на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Сравнение групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони на число сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Водовыделительная функция почек оценивалась по их способности к осмотическому разведению и концентрированию мочи. В клинике для этого используют пробы Фольгарда или их модификации в зависимости от тяжести состояния пациентов. В стандартном варианте проба Фольгарда на разведение включает водную нагрузку в объеме 2% от массы тела, проба на концентрирование – длительное сухоядение. Однако в этой форме проведение пробы при обследовании пациентов с СД2 невозможно. Нами была применена иная, более мягкая форма обследования. Способность почки к осмотическому концентрированию оценивалась по ночной пробе

Таблица 2

Показатели ионорегулирующей и водовыделительной функций почек у пациентов с СД2 в зависимости от пола

Параметр	Пациенты с СД2							
	Исходный период		0,7% водная нагрузка		Эксенатид		Эксенатид +0,7% водная нагрузка	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
n	29	12	26	7	29	12	26	7
V, мл/мин	0,61±0,04	1,19±0,16*	1,15±0,15	1,95±0,36	0,66±0,07	0,87±0,11	1,10±0,14	1,13±0,19
U _{Osm} V, мОсм/мин	0,39±0,03	0,66±0,07*	0,42±0,05	0,92±0,15	0,46±0,05	0,50±0,09	0,48±0,05	0,76±0,16
U _{Na} V, ммоль/мин	0,08±0,01	0,14±0,02*	0,07±0,01	0,22±0,05	0,10±0,01	0,12±0,02	0,09±0,01	0,15±0,05
U _K V, ммоль/мин	0,03±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,08±0,02	0,05±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01
U _{Mg} V, мкмоль/мин	2,2±0,2	2,5±0,6	1,3±0,2	2,8±0,9	1,5±0,2	1,6±0,2	1,2±0,2	1,4±0,3
U _{Ca} V, мкмоль/мин	1,2±0,5	0,4±0,1	–	–	0,9±0,4	0,4±0,1	–	–
C _{H2O} , мл/мин	-0,69±0,06	-1,04±0,19	-0,25±0,15	-1,13±0,61	-0,88±0,10	-0,81±0,23	-0,52±0,20	-1,42±0,38
C _{Cr} , мл/мин	102±9	84±20	117±13	166±40	93±11	69±15	105±10	126±31

Сокращения: данные представлены как $M \pm m$, расчеты произведены на 1,73 м² площади поверхности тела за 1 ч; Ж – пациенты женского пола; М – пациенты мужского пола; V – диурез; U_{Osm}V – выведение осмотически активных веществ; U_{Na}V – выведение ионов натрия; U_KV – выведение ионов калия; U_{Mg}V – выведение ионов магния; U_{Ca}V – выведение ионов кальция; C_{Osm} – клиренс осмотически активных веществ; C_{H2O} – клиренс осмотически свободной воды; C_{Cr} – клиренс креатинина. Достоверность показателей: * – $p < 0,05$ – при сравнении мужчин и женщин. Прочерк (–) – нет данных.

Таблица 3

Показатели ионорегулирующей и водовыделительной функций почек у пациентов с компенсированной и субкомпенсированной сердечной недостаточностью

Параметр	Исходный период		0,7% водная нагрузка	Эксенатид		Эксенатид +0,7% водная нагрузка
	КСН	ССН		КСН	ССН	
n	33	8	33	33	8	33
V, мл/мин	0,69±0,05	0,89±0,10	1,26±0,15	0,71±0,06	0,74±0,19	1,11±0,12
U _{Osm} V, мОсм/мин	0,43±0,03	0,50±0,08	0,49±0,06	0,48±0,05	0,42±0,11	0,52±0,05
U _{Na} V, ммоль/мин	0,09±0,01	0,11±0,02	0,09±0,02	0,10±0,01	0,11±0,03	0,10±0,01
U _K V, ммоль/мин	0,03±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01
U _{Mg} V, мкмоль/мин	2,3±0,2	2,0±0,4	1,6±0,3	1,6±0,2	1,4±0,3	1,2±0,2
U _{Ca} V, мкмоль/мин	0,6±0,2	1,2±0,8	–	0,6±0,2	0,8±0,5	–
C _{H2O} , мл/мин	-0,75±0,07	-0,78±0,13	-0,37±0,16	-0,90±0,10	-0,68±0,22	-0,64±0,19
C _{Cr} , мл/мин	104,4±9,6	60,6±14,4*	127±14	93±9	52±14	109±11

Сокращения: данные представлены как $M \pm m$, расчеты произведены на 1,73 м² площади поверхности тела за 1 ч; ССН – субкомпенсированная сердечная недостаточность; КСН – компенсированная сердечная недостаточность; V – диурез; U_{Osm}V – выведение осмотически активных веществ; U_{Na}V – выведение ионов натрия; U_KV – выведение ионов калия; U_{Mg}V – выведение ионов магния; U_{Ca}V – выведение ионов кальция; C_{Osm} – клиренс осмотически активных веществ; C_{H2O} – клиренс осмотически свободной воды; C_{Cr} – клиренс креатинина. Достоверность показателей: * – $p < 0,05$ – при сравнении мужчин и женщин. Прочерк (–) – нет данных.

мочи и отражала реакцию на секрецию эндогенного вазопрессина [8].

При проведении обследования нами не было найдено отличий по сопоставимым параметрам у пациентов мужчин и женщин ни в одной из групп, кроме исходного периода, где выявлено отличие в значениях диуреза и выведения осмотически активных веществ за счет повышенного выведения натрия у мужчин в сравнении с пациентами женского пола (табл. 2).

Среди обследованных пациентов с СД2 было 33 человека без отеков и 8 с отеками. Водную нагрузку в объеме 0,7% к массе тела получали только пациенты без отеков. В исходном периоде не было найдено статистически значимых отличий по величине диуреза, клиренсу осмотически свободной воды, выделению осмотически активных веществ, ионов натрия, калия, магния. Достоверное отличие касалось скорости клубочковой фильтра-

ции, она была на 58% ниже при наличии отеков (табл. 3). Это отличие объяснимо и вызвано, по-видимому, нарушением кровообращения. Важно отметить, что эти отличия не сказались на реакции на введение препарата эксенатида у больных СД2.

Обследование показало, что у пациентов с СД2 почки функционируют в состоянии осмотического концентрирования, осмоляльность мочи ($U_{Osm} = 646 \pm 36$ мОсм/л) в 2,2 раза выше, чем сыворотки крови ($P_{Osm} = 300 \pm 2$ мОсм/л, $p < 0,001$). Реабсорбция осмотически свободной воды составляет $0,78 \pm 0,10$ мл/мин у пациентов с СД2, что сопоставимо со здоровыми людьми ($0,55 \pm 0,13$ мл/мин, $p > 0,05$). Следовательно, в обычных условиях реакция почек на эндогенный вазопрессин адекватна и обеспечивает эффективную осморегуляцию у этих пациентов. Скорость мочеотделения ночью зависит не от выделения осмотически свободной

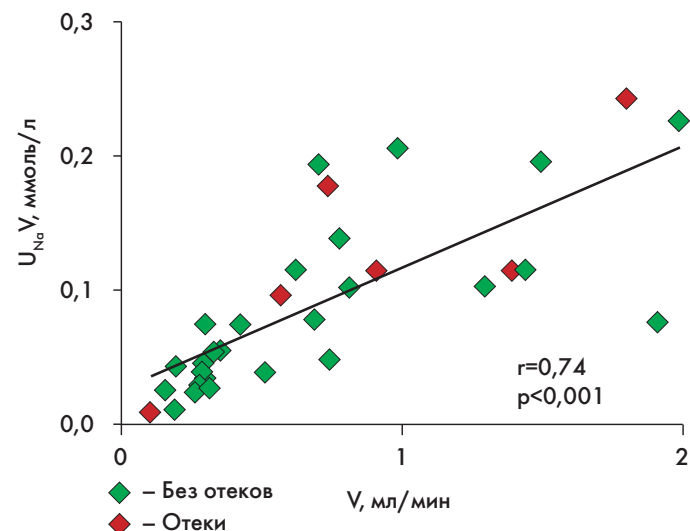


Рис. 1. Зависимость величины диуреза (V) от выведения ионов натрия ($U_{Na}V$) в исходном периоде у пациентов с СД2.

воды, а от экскреции осмотически активных веществ и связанной с ними воды, прежде всего от экскреции ионов натрия (рис. 1). У пациентов с СД2 скорость мочеотделения коррелирует с выведением ионов магния ($r=0,70$, $p<0,001$) и калия ($r=0,54$, $p<0,001$), но не ионов кальция ($r=0,44$, $p>0,05$).

Вопрос о реакции почек на вазопрессин при СД2 обсуждался в литературе [9], высказывалось мнение о дефекте системы осмотического концентрирования мочи при сахарном диабете [10]. Возможно, эта точка зрения обоснована при достаточно длительном течении диабетической нефропатии, но суждение только по меньшей осмоляльности мочи у пациентов с СД2 (646 ± 36 мОсм/л) по сравнению со здоровыми обследованными (746 ± 40 мОсм/л, $p<0,05$) нельзя считать обоснованным без учета и расчета реабсорбции осмотически свободной воды, поскольку при диабете может быть

значительная глюкозурия, осмотический диурез. По полученным нами данным, объем реабсорбируемой осмотически свободной воды на 36,4% выше в ночных пробах мочи у пациентов с СД2, чем у здоровых лиц (табл. 4). Большая величина указывает на более эффективную работу почек по осмотическому концентрированию в сопоставимых условиях секреции вазопрессина.

Способность к осмотическому разведению определялась по выделению гипоосмотической мочи, для чего применялась необременительная для этих пациентов проба с питьем воды в объеме 0,7% от массы тела. Сопоставление зависимости диуреза от образования осмотически свободной воды после водной нагрузки у пациентов с СД2 и здоровых лиц выявило высокую корреляцию между этими показателями в обеих группах (рис. 2). Отличие между группами касается меньшей способности к гипотонизации мочи у пациентов с СД2 ($U_{Osm}=440\pm41$ мОсм/л) по сравнению со здоровыми обследованными ($U_{Osm}=156\pm16$ мОсм/л, $p<0,001$).

У пациентов с СД2 после водной нагрузки клубочковая фильтрация составляла 127 ± 14 мл/мин и достоверно не отличалась от таковой у здоровых лиц – 116 ± 5 мл/мин, экскретируемая фракция воды (доля воды, выделенной от поступившей в нефрон при фильтрации) при диабете была ниже – $1,4\pm0,2\%$ по сравнению с контрольной группой – $4,3\pm0,4\%$ ($p<0,05$). Эти данные позволяют заключить, что характер функциональных преобразований в почке после питья воды и вызванного им снижения уровня эндогенного вазопрессина сходен со здоровыми людьми, но у большей части пациентов с СД2 разведение мочи было меньшим (рис. 2). Эта реакция почек у пациентов с СД2 могла быть обусловлена меньшим, чем у здоровых обследованных, объемом воды при водной нагрузке, но применять большую нагрузку при СД2 представлялось нецелесообразным по клиническим со-

Таблица 4

Показатели ионорегулирующей и водовыделительной функций почек у пациентов с СД2

Параметр	Контрольная группа		Пациенты с СД2			
	Исходный период	1% водная нагрузка	Исходный период	0,7% водная нагрузка	Эксенатид	Эксенатид + 0,7% водная нагрузка
n	16	16	41	33	41	33
V, мл/мин	$0,69\pm0,13$	$4,94\pm0,46^*$	$0,71\pm0,05$	$1,26\pm0,15^{* \S}$	$0,71\pm0,06$	$1,11\pm0,12^{**}$
$U_{Osm}V$, мОсм/мин	$0,37\pm0,03$	$0,64\pm0,04^*$	$0,44\pm0,03$	$0,49\pm0,06$	$0,47\pm0,04$	$0,52\pm0,05$
$U_{Na}V$, ммоль/мин	$0,05\pm0,01$	$0,10\pm0,01^*$	$0,09\pm0,01^{\&}$	$0,09\pm0,02$	$0,10\pm0,01$	$0,10\pm0,01$
U_KV , ммоль/мин	$0,04\pm0,01$	$0,08\pm0,01^*$	$0,03\pm0,003$	$0,05\pm0,01^{* \S}$	$0,05\pm0,01$	$0,05\pm0,01$
$U_{Mg}V$, мкмоль/мин	$1,5\pm0,2$	$1,8\pm0,5$	$2,3\pm0,2$	$1,6\pm0,3$	$1,6\pm0,2^*$	$1,2\pm0,2^*$
$U_{Ca}V$, мкмоль/мин	$0,6\pm0,1$	$0,9\pm0,1$	$0,9\pm0,4$	–	–	–
C_{Osm} , мл/мин	$1,24\pm0,10$	$2,13\pm0,13^*$	$1,46\pm0,09$	$1,63\pm0,19$	$1,58\pm0,14$	$1,75\pm0,19$
C_{H_2O} , мл/мин	$-0,55\pm0,13$	$2,81\pm0,41^*$	$-0,75\pm0,06$	$-0,37\pm0,16^{\S}$	$-0,87\pm0,10$	$-0,64\pm0,19$
C_{Cr} , мл/мин	118 ± 8	116 ± 5	128 ± 3	127 ± 14	85 ± 9	109 ± 11

Сокращения: данные представлены как $M\pm m$, расчеты произведены на $1,73\text{ м}^2$ площади поверхности тела за 1 ч; V – диурез; $U_{Osm}V$ – выведение осмотически активных веществ; $U_{Na}V$ – выведение ионов натрия; U_KV – выведение ионов калия; $U_{Mg}V$ – выведение ионов магния; $U_{Ca}V$ – выведение ионов кальция; C_{Osm} – клиренс осмотически активных веществ; C_{H_2O} – клиренс осмотически свободной воды; C_{Cr} – клиренс креатинина. Достоверность показателей: * – $p<0,05$ – относительно исходного периода в каждой группе; # – $p<0,05$ – относительно исходного периода относительно данных после введения эксенатида в группе с СД2; § – $p<0,05$ – обеих групп после водной нагрузки; & – $p<0,05$ – исходных периодов обеих групп. Прочерк (–) – нет данных.

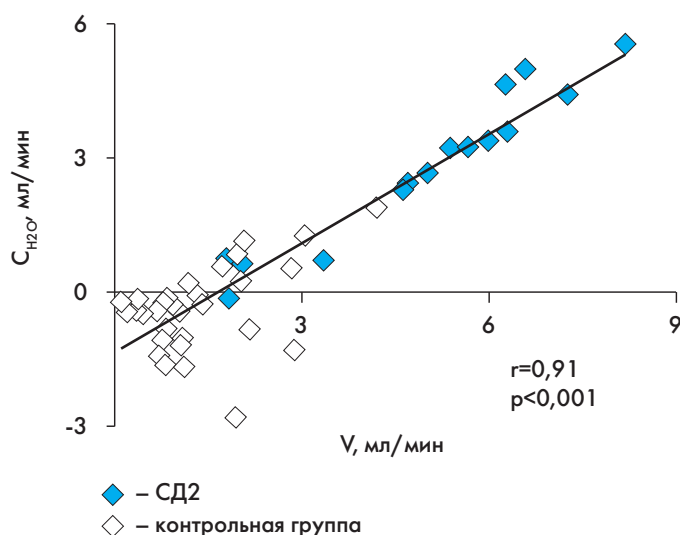


Рис. 2. Зависимость величины диуреза (V) от клиренса осмотически свободной воды (C_{H_2O}) на фоне водной нагрузки.

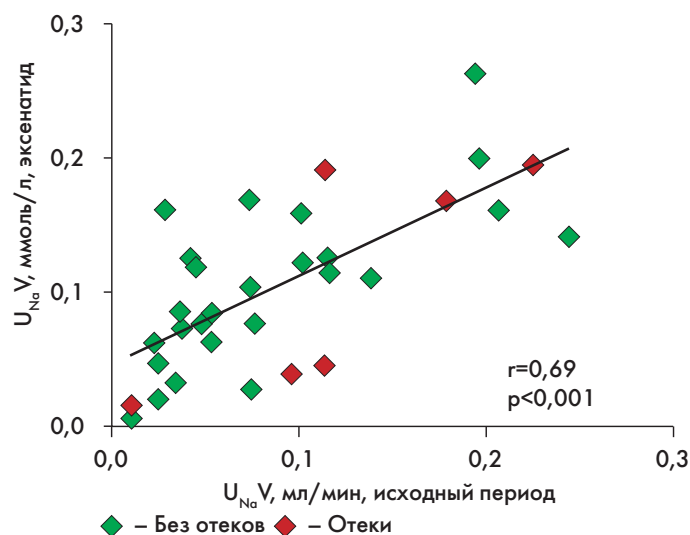


Рис. 3. Зависимость выведения ионов натрия ($U_{Na}V$) после применения препарата эксенатида от величины натрийуреза в исходном периоде у пациентов с СД2.

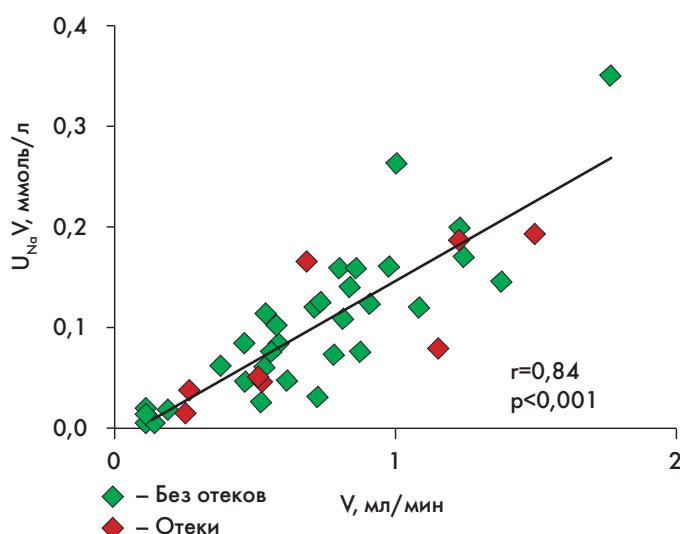


Рис. 4. Зависимость величины диуреза (V) от выведения ионов натрия ($U_{Na}V$) на фоне применения препарата эксенатида у пациентов с СД2.

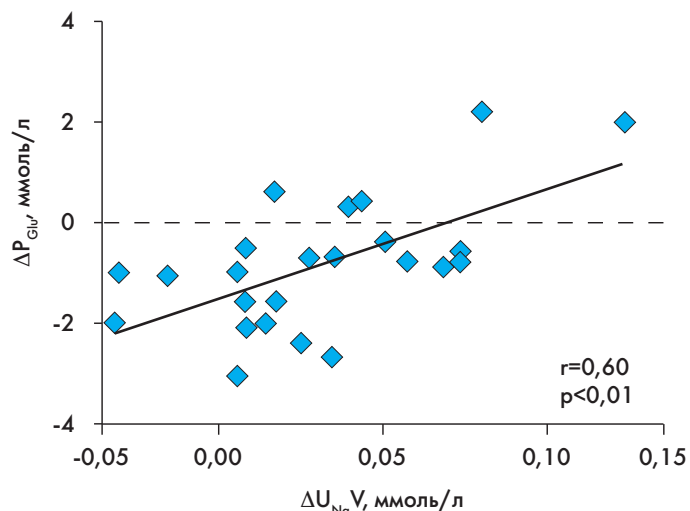


Рис. 5. Зависимость изменения выведения ионов натрия ($\Delta U_{Na}V$) от изменения уровня глюкозы в плазме крови (ΔP_{Glu}) на фоне применения препарата эксенатида у пациентов с СД2.

ображениям. Существенно, что система осморегуляции пациентов с СД2 реагировала подобно здоровым лицам (рис. 2).

Водная нагрузка вызывала не только уменьшение осмоляльности крови, но и увеличение ее объема, гиперволемию. Клиренс осмотически активных веществ у пациентов с СД2 не менялся при водной нагрузке, имелась высокосignифицирующая корреляция между осмоляльным очищением и выведением ионов натрия ($r=0,91$, $p<0,001$), калия ($r=0,85$, $p<0,001$) и магния ($r=0,77$, $p<0,001$); выведение катионов при водной нагрузке у больных СД2 и здоровых лиц не отличалось (табл. 4).

Сопоставление диуреза и наличия отеков у пациентов показало, что в ночных пробах мочи имеется корреляция между величиной диуреза и экскрецией ионов натрия как при отсутствии отеков ($r=0,70$, $p<0,001$), так и у отечных пациентов ($r=0,81$, $p<0,05$). Скорость мочеотделения

коррелировала с выведением ионов калия только у пациентов без отеков ($r=0,61$, $p<0,001$).

Эксенатид оказывает, по крайней мере, два эффекта: усиливает секрецию инсулина и влияет на проксимальную реабсорбцию [11, 12, 13]. После инъекции препарата эксенатида у наших пациентов не изменялась экскреция ионов натрия. Однако у них имелась зависимость выведения ионов натрия от его экскреции в исходном периоде (рис. 3) и зависимость диуреза от выведения ионов натрия на фоне приема препарата эксенатида (рис. 4).

По имеющимся данным, глюкагоноподобный пептид 1 и его миметик эксенатид обладают способностью увеличивать секрецию инсулина после потребления глюкозы [11, 12, 13] и ускорять нормализацию баланса воды и натрия после водной и солевой нагрузок у животных и человека [14, 15]. Представляло интерес выяснить, имеется ли внутренняя связь между этими разными эф-

фектами у человека. Один из них связан с секрецией инсулина и влиянием на β -клетки поджелудочной железы при всасывании глюкозы, а второй обусловлен действием на почку и, по данным литературы, требует вовлечения в реакцию Na^+/H^+ обменника в клетках проксимального сегмента нефрона [16]. Для ответа на этот вопрос было сопоставлено изменение концентрации глюкозы в сыворотке крови по сравнению с исходным значением перед введением препарата эксенатида и сдвиг экскреции ионов натрия и других катионов почкой при действии того же препарата у того же пациента. Действительно, оказалось, что снижение гликемии было тем больше, чем выше были исходные значения концентрации глюкозы в сыворотке крови ($r=0,82$, $p<0,001$), а чем больше было снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови, тем меньше был натрийурез (рис. 5). Аналогичная картина наблюдалась в отношении суммарной экскреции осмотически активных веществ ($r=0,62$, $p<0,01$), а также ионов калия ($r=0,52$, $p<0,01$).

Заключение

Полученные результаты о выделении воды и катионов (Na, K, Mg, Ca) почкой позволяют подойти к ответу на принципиально важный для клинициста вопрос об эффективности эксенатида у данного пациента по реакции почки и сдвигу гликемии. Приведенные данные показывают, что эффективность препарата эксенатида в отно-

шении изменения уровня гликемии и реакции почек по выделению ионов натрия достоверно коррелирует с исходным значением этого параметра у данного пациента. Почки пациентов с СД2 сохраняют способность к осмотическому концентрированию и демонстрируют большую ее эффективность относительно здоровых людей в сопоставимых условиях секреции эндогенного вазопрессина. Кроме того, характер функциональных преобразований в почке у пациентов с СД2 после питья воды и вызванного им снижения уровня эндогенного вазопрессина сходен с таковым у здоровых лиц, но несколько меньше вследствие меньшего объема водной нагрузки.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 14-15-00730).

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением настоящего исследования и публикацией статьи.

Участие авторов: Балботкина Е.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Баллюзек М.Ф. — консультирование пациентов; Волоникова В.А. — подбор и консультирование пациентов; Наточин Ю.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Шахматова Е.И. — сбор и обработка материалов.

Список литературы

1. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., и др. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т. 8. — №3 — С. 22-25. [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamkhalova MS, Dedov II. Diabeticheskaya nefropatiya: dostizheniya v diagnostike, profilaktike i lechenii. *Diabetes mellitus*. 2005;8(3):22-25. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5574
2. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефторова И.И., и др. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №3 — С. 134-141. [Shamkhalova MS, Kurumova KO, Klefortova II, et al. Factors promoting development of renal tubulointerstitial lesions in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):134-141. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5502
3. Wu SC, Crews RT, Najafi B, et al. Safety and efficacy of mild compression (18-25 mm Hg) therapy in patients with diabetes and lower extremity edema. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2012;6(3):641-647. doi: 10.1177/193229681200600319
4. Camici M. Molecular pathogenetic mechanisms of nephrotic edema: progress in understanding. *Biomed Pharmacother*. 2005;59(5):215-223. doi: 10.1016/j.biopha.2004.11.007
5. Kutina AV, Marina AS, Shakhmatova EI, Natochin YV. Physiological mechanisms for the increase in renal solute-free water clearance by a glucagon-like peptide-1 mimetic. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(8):510-517. doi: 10.1111/1440-1681.12119
6. Наточин Ю.В., Марина А.С., Кутина А.В. Роль инкретина как интегратора регуляции баланса натрия и воды // *Доклады Академии Наук*. — 2014. — Т. 458. — №2. — С. 239-242. [Natochin YV, Marina AS, Kutina AV. Rol' inkretina kak integratora regulatsii balansa natriya i vody. *Doklady Biological Sciences*. 2014;458(2):239-242. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0869565214260284
7. Наточин Ю.В. Почка. Справочник врача. — СПб.: Изд-во С.-Петербургского университета; 1997. [Natochin YuV. Pochka. Spravochnik vracha. SPb.: Izd-vo S.-Peterburgskogo universiteta; 1997. (In Russ.)]
8. Наточин Ю.В., Шестакова М.В., Кузнецова А.А., и др. Сахарный диабет: состояние осморегулирующей функции почек // *Терапевтический архив*. — 2010. — №6 — С. 9-14. [Natochin YuV, Shestakova MV, Kuznetsova AA, et al. Sakharный диабет: sostoyanie osmoreguliruyushchey funktsii pochek. *Therapeutic Archive*. 2010;(6):9-14.]
9. Шахматова Е.И., Шуцкая Ж.В., Владимиров М.Е., и др. Стимуляция эксенатидом выделения осмотически свободной воды почкой человека // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. — 2012. — Т. 98. — №8. — С. 1021-1029. [Shakhmatova EI, Shutskaia ZV, Vladimirova ME, et al. Stimulyatsiya eksenatidom vydeleniya osmoticheski svobodnoy vody pochkoy cheloveka. *Russian Journal of Physiology*. 2012;98(8):1021-1029. (In Russ.)]
10. Bankir L, Bardoux P, Ahloul M. Vasopressin and Diabetes mellitus. *Nephron*. 2001;87(1):8-18. doi: 10.1159/000045879
11. Drucker DJ. Glucagon-Like Peptides. *Diabetes*. 1998;47(2):159-169. doi: 10.2337/diab.47.2.159
12. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006;3(3):153-165. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
13. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:23-65. doi: 10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8
14. Марина А.С., Кутина А.В., Наточин Ю.В. Участие инкретина в осмотическом гомеостазе у крыс // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. — 2012. — Т. 98. — №11. — С. 1362-1371. [Marina AS, Kutina AV, Natochin YV. Uchastie inkretina v osmoticheskom gomeostaze u krys. *Russian Journal of Physiology*. 2012;98(11):1362-1371. (In Russ.)]
15. Марина А.С., Кутина А.В., Шахматова Е.И., и др. Стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида-1 водной нагрузкой у человека // *Доклады Академии Наук*. — 2014. — Т. 459. — №1. — С. 121-124. [Marina AS, Kutina AV, Shakhmatova EI, et al. Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by water loading in human. *Doklady Biological Sciences*. 2015;459(1):323-325. (In Russ.)]. doi: 10.1134/s0012496614060027

16. Carraro-Lacroix LR, Malnic G, Girardi ACC. Regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal

proximal tubule cells. *AJP: Renal Physiology*. 2009;297(6):F1647-F1655. doi: 10.1152/ajprenal.00082.2009.

Балботкина Евгения Владимировна	аспирант кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, м.н.с. лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация E-mail: Liravega@mail.ru
Баллюзек Марина Феликсовна	д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии, руководитель кардиологической службы ФГБУЗ СПб Клинической больницы РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Воловникова Виктория Александровна	к.м.н., врач-кардиолог ФГБУЗ СПб Клинической больницы РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Наточин Юрий Викторович	академик РАН, гл.н.с. лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Шахматова Елена Ильинична	к.б.н., в.н.с. лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рукопись получена: 17.08.2015.
Принята к публикации: 13.01.2016.