

УДК 615.384;616.61;615.811.1

З. П. Федорова, В. И. Федоров, Т. И. Шмырева

ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОКИСЛОГО НАТРИЯ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Янтарная кислота, как один из наиболее важных в метаболическом отношении представителей ди- и трикарбоновых кислот, вызывает заслуженный интерес у клиницистов и экспериментаторов. В отличие от других метаболитов, сукцинат обладает свойствами, позволяющими выделить этот промежуточный продукт в качестве центрального звена обменных процессов при экстремальных состояниях. Имеются сообщения об успешном применении в эксперименте и клинике янтарной кислоты и ее производных при гипоксии [1], недостаточности миокарда [3] и других состояниях, сопровождающихся кислородной недостаточностью. В экспериментальных исследованиях на крысах [7] показано, что введение янтарной кислоты у старых животных приводит к накоплению гликогена, усилению интенсивности тканевого дыхания, повышению энергетической эффективности окислительного фосфорилирования в миокарде. Добавление янтарнокислого натрия к полиглюкину при лечении шока и кровопотери способствует восполнению дефицита энергообеспечения ткани, нормализации нарушенного обмена и повышению процента выживаемости подопытных животных [2].

Мы изучали влияние внутривенных введений янтарнокислого натрия на функцию почек intactных животных и собак, перенесших острую массивную кровопотерю.

Методика исследований

Опыты выполнены на шести беспородных собаках, весом 15—17 кг, у которых по методу Павлова—Цитовича на переднюю брюшную стенку были выведены мочеточники. Проведено две серии исследований. В I серии функцию почек изучали у intactных собак после внутривенного введения им янтарнокислого натрия, во II — препарат вводили после массивной кровопотери. Раствор янтарнокислого натрия 1 % концентрации вводили внутривенно из расчета 10 мл/кг intactным животным в объеме утраченной крови у животных, перенесших кровопотерю. Кровопускание осуществляли из бедренной артерии в объеме 45—50 % общей массы крови животного. Мочу собирали часовыми порциями на протяжении 5—6 ч наблюдения. О деятельности почек судили по показателям почечного плазмо- и кровотока (определяемых с помощью кардиотраста), по величине клубочковой фильтрации (по эндогенному креатинину) и реабсорбции, мочевиновыделительной функции [5], минутному диурезу, клиническому анализу мочи. Методом пламенной фотометрии определяли концентрацию электролитов натрия и калия в плазме крови, эритроцитах и моче.

Результаты исследований и их обсуждение

Внутривенные введения 1 % раствора янтарнокислого натрия intactным собакам в объеме 10 мл/кг не вызывало видимых отклонений в поведении подопытных животных, не приводило к патологическим изменениям в клиническом анализе мочи.

Инфузии препарата сопровождалась увеличением количества выделяемой мочи в течение всего периода введения. В первые 20 мин и,

особенно в течение второго 20 мин периода наблюдения диурез возрастал с $0,25 \pm 0,02$ до $1,26 \pm 0,05$ мл/мин ($p < 0,05$). Одновременно с увеличением диуреза возрастали показатели, характеризующие почечную гемодинамику, введение раствора приводило к увеличению почечного плазмо- и кровотока соответственно на 118 и 103,7 %, в первые 20 мин инфузии достоверно увеличивалась клубочковая фильтрация (см. таблицу).

Характеристика показателей функции почек при введении раствора янтарнокислого натрия intactным животным ($n=5$; $M \pm m$)

Исследуемые показатели	Исходные величины	Время наблюдения, мин			
		Во время инфузии сукцината натрия			После введения
		1—20	20—40	40—60	60—120
Минутный диурез, мл/мин	$0,25 \pm 0,02$	$0,72^* \pm 0,03$	$1,26^* \pm 0,05$	$0,64^* \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,01$
Клубочковая фильтрация, мл/мин	$54,8 \pm 1,7$	$65,2^* \pm 1,2$	$53,3 \pm 1,9$	$32,7 \pm 2,0$	$41,1 \pm 1,4$
Канальцевая реабсорбция, %	$99,54 \pm 0,019$	$98,90^* \pm 0,017$	$97,64^* \pm 0,02$	$98,04^* \pm 0,01$	$99,49 \pm 0,03$
Экскреция натрия, мэкв/мин	$0,005 \pm 0,001$	$0,08 \pm 0,001$	$0,095^* \pm 0,003$	$0,027^* \pm 0,001$	$0,017^* \pm 0,002$
Экскреция калия, мэкв/мин	$0,008 \pm 0,002$	$0,062^* \pm 0,005$	$0,11^* \pm 0,01$	$0,042^* \pm 0,004$	$0,022^* \pm 0,009$
Экскреция хлора, мэкв/мин	$0,02 \pm 0,007$	$0,032 \pm 0,004$	$0,028 \pm 0,001$	$0,014 \pm 0,005$	$0,018 \pm 0,003$
Экскреция мочевины, мг/мин	$7,22 \pm 0,2$	$8,38 \pm 0,4$	$15,24^* \pm 0,1$	$8,06 \pm 0,6$	$6,01 \pm 0,3$
Клиренс мочевины, мл/мин	$41,7 \pm 1,9$	$136,9^* \pm 5,5$	$169,7^* \pm 4,2$	$105,4^* \pm 3,7$	$33,1 \pm 4,5$
p H мочи	$6,51 \pm 0,04$	$6,71 \pm 0,02$	$6,22 \pm 0,07$	$6,33 \pm 0,08$	$7,13^* \pm 0,1$

Примечание. * — $p < 0,05$.

Следует отметить, что в последующие сроки наблюдения клубочковая фильтрация снижалась, а повышение диуреза обеспечивалось в основном за счет снижения канальцевой реабсорбции. Внутривенные введения 1 % раствора янтарнокислого натрия сопровождались значительным повышением экскреции натрия и калия (см. таблицу), при этом концентрация натрия в плазме крови практически не изменялась, а концентрация калия снижалась с $5,24 \pm 1,03$ до $3,76 \pm 0,41$ мэкв/л. Инфузии препарата intactным животным приводили к некоторому увеличению мочевиновыделительной функции почек, возрастанию экскреции мочевины с $7,22 \pm 0,2$ до $15,24 \pm 0,1$ мг/мин ($p < 0,05$) с одновременным снижением концентрации мочевины в крови с $16,16 \pm 1,3$ до $14,28 \pm 0,46$ мг %.

Таким образом, полученные нами экспериментальные материалы позволяют считать, что внутривенные введения 1 % раствора янтарнокислого натрия не оказывают отрицательного влияния на функцию почек intactных животных.

Ведущим звеном развития нарушений деятельности почек при массивной острой кровопотере являются гемодинамические расстройства, уменьшение и перераспределение почечного кровотока, связанное с падением артериального давления, нарушение процесса клубочковой фильтрации.

В серии опытов что в течение 1-й клубочковая фильтрация (с $240 \pm 5,6$ до $710 \pm 10,2$ мл/мин) в течение 1-й минуты диуреза (с $240 \pm 5,6$ до $710 \pm 10,2$ мл/мин).

Усиленной притоком не только вода, но и хлора, что приводит к концентрации в моче, в то время как концентрация калия несколько ниже исходной (уровень сунок).

Существенно после кровопускания вала мочевины функция почек. увеличение концентрации мочевины в моче, снижалось с $5,41 \pm 0,78$ мл/мин до $3,76 \pm 0,41$ мл/мин, а клиренс мочевины снижался с $41,7 \pm 1,9$ до $33,1 \pm 4,5$ мл/мин.

Динамика изменений (1, 2) и калия (3) в эритроцитах электролитов (натрий, калий, хлор — белые) в 2-й (Б) после кровопотери и введения натрия (стр.

42 % исходной почечного продукта.

По данным острой кровопотери шока спазма сосудов механизмов с клиникой кровопотери ферического кровообращения эритроцитов, в бозам, поврежденное время, на [6] показали, нормализация реакция сосудов. Исходя из эт

диурез воз-
растает с
и почеч-
ию почеч-
в первые
альтрация

нокислого

После введения

60—120

$0,21 \pm 0,01$

$41,1 \pm 1,4$

$99,49 \pm 0,03$

$0,017 \pm 0,002$

$0,022 \pm 0,009$

$0,018 \pm 0,003$

$6,01 \pm 0,3$

$33,1 \pm 4,5$

$7,13 \pm 0,1$

я клубоч-
ивалось в
тривенные
ись значи-
ицу), при
менялась,
41 мэкв/л.
орому уве-
ию экстре-
одновремен-
до $14,28 \pm$

материалы
а янтарно-
функцию

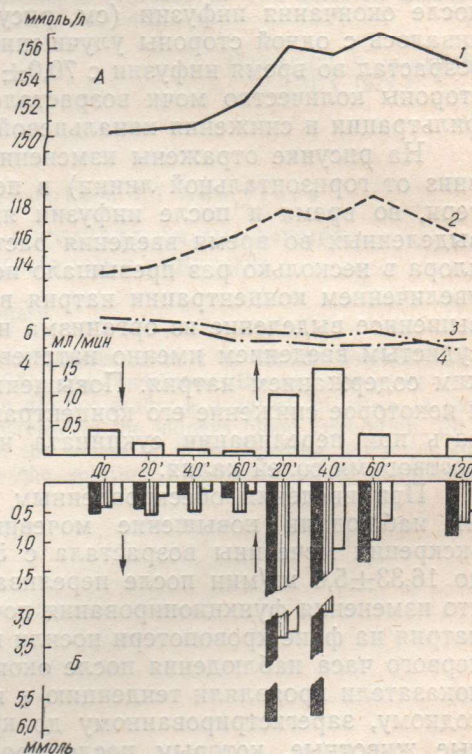
почек при
расстрой-
связанное
убочковой

В серии опытов с массивной кровопотерей нами было установлено, что в течение 1 ч после кровопускания достоверно снижалась клубочковая фильтрация (на $39,8 \pm 6,4 \%$), уменьшался почечный плазматок (с $240 \pm 5,6$ до $70 \pm 10,1$ мл/мин). Эти изменения приводили к прогрессирующему уменьшению количества мочи во всех 20 мин порциях, минутный диурез снижался с $0,4 \pm 0,17$ до $0,15 \pm 0,08$ мл/мин (см. рисунок).

Усиленной реабсорбции в нефроне после кровопотери подвергалась не только вода, нами наблюдалось резкое сокращение выделения натрия и хлора, уменьшение их концентрации в окончательной моче, в то время как выделение калия несколько превышало исходный уровень (см. рисунок).

Существенные изменения после кровопускания претерпевала мочевиновыделительная функция почек. Несмотря на увеличение концентрации мочевины в моче, ее выделение снижалось с $12,15 \pm 1,6$ до $5,41 \pm 0,78$ мл/мин ($p < 0,01$), а клиренс мочевины падал до

Динамика изменений диуреза (столбики вверх), концентрации натрия (1, 2) и калия (3, 4) в плазме крови и эритроцитах (А) и содержание электролитов (натрий — черные столбики, калий — заштрихованные, хлор — белые) в 20 мин порциях мочи (Б) после кровопотери (стрелка вниз) и введения янтарнокислого натрия (стрелка вверх).



42 % исходного уровня, что приводило к повышению содержания конечного продукта азотистого обмена в крови.

По данным литературы [4] известно, что гиповолемия в связи с острой кровопотерей сопровождается развитием тяжелого геморрагического шока со снижением почечного кровообращения вследствие спазма сосудов почек. Длительная вазоконстрикция приводит к срыву механизмов саморегуляции почечной гемодинамики. В хирургической клинике кровопотеря является основным фактором нарушения периферического кровообращения и повреждения органов. Ухудшение микроциркуляции обусловлено сочетанием сосудистого спазма с агрегацией эритроцитов, приводящей к закупорке сосудов, внутрисосудистым тромбозам, повреждениям сосудов. Если гиповолемия сохраняется длительное время, наступает декомпенсация микроциркуляции. Исследования [6] показали, что при позднем восполнении кровопотери, несмотря на нормализацию общего артериального давления, вазоконстрикторная реакция сосудов почек не только сохраняется, но даже усиливается. Исходя из этого особенно ценно предложение использования солевых

растворов в ранние сроки после кровопотери, с целью улучшения системной гемодинамики и функции почек.

Результаты выполненных нами исследований позволяют считать, что восполнение объема утраченной крови раствором янтарнокислого натрия способствовало восстановлению деятельности почек животных, перенесших массивную кровопотерю. Во время введения раствора, на протяжении всех 60 мин наблюдалось отчетливо выраженное усиление диуреза, минутный диурез увеличивался в среднем с $0,15 \pm 0,08$ до $0,97 \pm 0,29$ мл/мин ($p < 0,05$) и оставался повышенным в пределах 1 ч после окончания инфузии (см. рисунок). Повышение диуреза обеспечивалось с одной стороны улучшением почечного плазмотока, который возрастал во время инфузии с $70,0 \pm 10,1$ до $180,0 \pm 3,7$ мл/мин, с другой стороны количество мочи возрастало за счет повышения клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции.

На рисунке отражены изменения натрий- и калийуреза (столбики вниз от горизонтальной линии) в период гиповолемии после кровопотери, во время и после инфузии янтарнокислого натрия. Количество выделенных во время введения раствора электролитов натрия, калия, хлора в несколько раз превышало исходный уровень и сопровождалось увеличением концентрации натрия в плазме крови и эритроцитах. Повышенное выделение из организма натрия вполне объяснимо внутрисосудистым введением именно натриевой соли янтарной кислоты с высоким содержанием натрия. Повышенное выведение из организма калия и некоторое снижение его концентрации в плазме крови следует учитывать при переливании сукцината натрия и сочетать его введения с растворами солей калия.

При введении обескровленным животным янтарнокислого натрия мы наблюдали повышение мочевиновыделительной функции почек, экскреция мочевины возрастала с $5,41 \pm 0,78$ мг/мин при кровопотере до $16,33 \pm 5,6$ мг/мин после переливания препарата. Следует отметить, что изменения функционирования почек после введения янтарнокислого натрия на фоне кровопотери носили временный характер и уже к концу первого часа наблюдения после окончания инфузии все обследованные показатели проявляли тенденцию к нормализации, приближались к исходному, зарегистрированному до кровопотери уровню. Все подопытные животные, которым после кровопускания вводили в сосудистое русло раствор янтарнокислого натрия, остались живы.

Внутривенные введения сукцината натрия в объеме утраченной крови на фоне геморрагической гипотензии оказывали нормализующее влияние на измененную в результате кровопотери функцию почек. Инфузии препарата способствовали улучшению почечной гемодинамики, возрастанию почечного плазмо- и кровотока, увеличению клубочковой фильтрации, возрастанию диуреза. Введения сукцината натрия стимулировали мочевиновыделительную и натрийуретическую функцию почек, сопровождалась повышенным выведением из организма калия и хлора.

Полученные данные дают основание для использования натриевой соли янтарной кислоты в комплексе с другими препаратами, направленными на восстановление функций организма при кровопотере.

Литература

1. Кондрашова М. Н. Накопление и использование янтарной кислоты в митохондриях.— Митохондрии. М.: Наука, 1972, с. 151—170.
2. Левин Г. С., Холматова Н. М., Парлагашвили Ю. Ю., Мальцев В. М. Применение полиглюкина с сукцинатом натрия в терминальной фазе шока.— Проблемы гематологии и переливания крови. 1974, № 7, с. 40—46.

3. Малюк В. И. Э. коррекция его
4. Петров И. Р., Медицина, 1966.
5. Петрунь Н. М., мочевины в мо с. 27—30.
6. Терехов Н. Т. С 174 с.
7. Фролькис В. В., действия на эне народн. конгресс

Лаборатория пат
Киевского институт
и переливани

Z. P.

THE IN

The indices of
lution were studied
of blood. Intraveno
organism of healthy
ration and diuresis,
electrolytes—Na, K,
of hemorrhagic hyp

Laboratory of
Research Institute o
Transfu

3. Малюк В. И. Энергетический обмен миокарда при пороках сердца и метаболическая коррекция его нарушений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1976. 29 с.
4. Петров И. Р., Васадзе Г. Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. Л.: Медицина, 1966. 254 с.
5. Петрунь Н. М., Литвинчук Н. К. Использование диметилглиоксима для определения мочевины в моче и крови колориметрическим методом.—Лаб. дело. 1970, № 7, с. 27—30.
6. Терехов Н. Т. Острая почечная недостаточность в хирургии.—Киев: Здоровья, 1975. 174 с.
7. Фролькис В. В., Богацкая Л. Н. Янтарная кислота, как эффективное средство воздействия на энергетические процессы в миокарде в старости.—Тез. докл. IX междунаро. конгресса геронтологов.—Киев, 1972, с. 405—406.

Лаборатория патофизиологии
Киевского института гематологии
и переливания крови

Поступила в редакцию
31.X 1978 г.

Z. P. Fyodorova, V. I. Fyodorov, T. I. Shmyreva

THE INFLUENCE OF SODIUM SUCCINATE ON THE KIDNEY ACTIVITY AFTER ACUTE MASSIVE BLEEDING

Summary

The indices of the kidneys activity under transfusion of 1 % sodium succinate solution were studied in the experiments on healthy dogs and those after acute massive loss of blood. Intravenous infusion of the solution did not render a negative influence on the organism of healthy animals; it led to an increase in the kidneys blood circulation, filtration and diuresis, which were decreased in the course of acute bleeding. Excretion of electrolytes—Na, K, Cl was increased after the solution transfusion under conditions of hemorrhagic hypotension.

Laboratory of Pathophysiology,
Research Institute of Hematology and Blood
Transfusion, Kiev