**Регуляция экскреции воды, осморегуляция**

**Водно-солевой обмен** – совокупность процессов поступления воды и солей (электролитов) в организм, их всасывания, распределения во внутренних средах и выделения. Суточное потребление человеком воды составляет около 2,5 л, из них около 1 л он получает с пищей. В организме человека 2/3 общего количества воды приходится на внутриклеточную жидкость и 1/3 – на внеклеточную. Часть внеклеточной воды находится в сосудистом русле (около 5% от массы тела), большая же часть внеклеточной воды находится вне сосудистого русла, это межуточная (интерстициальная), или тканевая, жидкость (около 15% от массы тела). Кроме того, различают свободную воду, воду, удерживаемую коллоидами в виде так называемой воды набухания, т.е. связанную воду, и конституционную (внутримолекулярную) воду, входящую в состав молекул белков, жиров и углеводов и освобождающуюся при их окислении. Разные ткани характеризуются различным соотношением свободной, связанной и конституционной воды. За сутки почками выводится 1–1,4 л воды, кишечником – около 0,2 л; с потом и испарением через кожу человек теряет около 0,5 л, с выдыхаемым воздухом – около 0,4 л.

Системы регуляции водно-солевого обмена обеспечивают поддержание общей концентрации электролитов (натрия, калия, кальция, магния) и ионного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкости на одном и том же уровне. В плазме крови человека концентрация ионов поддерживается с высокой степенью постоянства и составляет (в ммоль/л): натрия – 130–156, калия – 3,4–5,3, кальция – 2,3–2,75 (в т.ч. ионизированного, не связанного с белками – 1,13), магния – 0,7–1,2, хлора – 97–108, бикарбонатного иона – 27, сульфатного иона – 1,0, неорганического фосфата – 1–2. По сравнению с плазмой крови и межклеточной жидкостью клетки отличаются более высоким содержанием ионов калия, магния, фосфатов и низкой концентрацией ионов натрия, кальция, хлора и ионов бикарбоната. Различия в солевом составе плазмы крови и тканевой жидкости обусловлены низкой проницаемостью капиллярной стенки для белков. Точная регуляция водно-солевого обмена у здорового человека позволяет поддерживать не только постоянный состав, но и постоянный объем жидкостей тела, сохраняя практически одну и ту же концентрацию осмотически активных веществ и кислотно-щелочное равновесие.

Регуляция водно-солевого обмена осуществляется при участии нескольких физиологических систем. Сигналы, поступающие от специальных неточных рецепторов, реагирующих на изменение концентрации осмотически активных веществ, ионов и объема жидкости передаются в ЦНС, после чего выделение из организма воды и солей и их потребление организмом меняется соответствующим образом. Так, при увеличении концентрации электролитов и уменьшении объема циркулирующей жидкости (гиповолемии) появляется чувство жажды, а при увеличении объема циркулирующей жидкости (гиперволемии) оно уменьшается. Увеличение объема циркулирующей жидкости за счет повышенного содержания воды в крови (гидремия) может быть компенсаторным, возникающим после массивной кровопотери. Гидремия представляет собой один из механизмов восстановления соответствия объема циркулирующей жидкости емкости сосудистого русла. Патологическая гидремия является следствием нарушения водно-солевого обмена, например при почечной недостаточности и др. У здорового человека может развиться кратковременная физиологическая гидремия после приема больших количеств жидкости. Выведение воды и ионов электролитов почками контролируется нервной системой и рядом гормонов. В регуляции водно-солевого обмена участвуют и вырабатываемые в почке физиологически активные вещества – производные витамина D3, ренин, кинины и др.

Содержание натрия и организме регулируется в основном почками под контролем ЦНС через специфические натриорецепторы. реагирующие на изменение содержания натрия в жидкостях тела, а также волюморецепторы и осморецепторы, реагирующие на изменение объема циркулирующей жидкости и осмотического давления внеклеточной жидкости соответственно. Натриевый баланс в организме контролируется и ренин-ангиотензинной системой, альдостероном, натрийуретическими факторами. При уменьшении содержания воды в организме и повышении осмотического давления крови усиливается секреция вазопрессина (антидиуретического гормона), который вызывает увеличение обратною всасывания воды в почечных канальцах. Увеличение задержки натрия почками вызывает альдостерон, а усиление выведения натрия – натрийуретические гормоны, или натрийуретические факторы. К ним относятся атриопептиды, синтезирующиеся в предсердиях и обладающие диуретическим, натрийуретическим действием, а также некоторые простагландины, уабаинподобное вещество, образующееся в головном мозге, и др.

Основным внутриклеточным кучным осмотически активным катионом и одним из важнейших потенциал образующих ионов является калий. Мембранный потенциал покоя, т.е. разность потенциалов между клеточным содержимым и внеклеточной средой, сознается благодаря способности клетки активно с затратой энергии поглощать ионы К+ из внешней среды в обмен на ионы Na+ (так называемый К+, Na+-насос) и вследствие более высокой проницаемости клеточной мембраны для ионов К+ чем для ионов Na+. Из-за высокой проницаемости неточной мембраны для ионов К+ дает небольшие сдвиги в содержании калия в клетках (в норме это величина постоянная) и плазму крови ведут к изменению величины мембранного потенциала и возбудимости нервной и мышечной ткани. На конкурентных взаимодействиях между ионами К+ и Na+, а также К+ и Н+ основано участие калия в поддержании кислотно-щелочного равновесия в организме. Увеличение содержания белка в клетке сопровождается повышенным потреблением ею ионов К+. Регуляция обмена калия в организме осуществляется ц.н.с. при участии ряда гормонов. Важную роль в обмене калия играют кортикостероиды, в частности альдостерон, и инсулин.

При дефиците калия в организме страдают клетки, а затем наступает гипокалиемия. При нарушении функции почек может развиваться гиперкалиемия, сопровождаемая тяжелым расстройством функций клеток и кислотно-щелочного состояния. Нередко гиперкалиемия сочетается с гипокальциемией, гипермагниемией и гиперазотемией.

Состояние водно-солевого обмена в значительной степени определяет содержание ионов Cl – во внеклеточной жидкости. Из организма ионы хлора выводятся в основном с мочой. Количество экскретируемого хлорида натрия зависит от режима питания, активной реабсорбции натрия, состояния канальцевого аппарата почек, кислотно-щелочного состояния и др. Обмен хлоридов тесно связан с обменом воды: уменьшение отеков, рассасывание транссудата, многократная рвота, повышенное потоотделение и др. сопровождаются увеличением выведения ионов хлора из организма. Некоторые диуретики с салуретическим действием угнетают реабсорбцию натрия в почечных канальцах и вызывают значительное увеличение экскреции хлора с мочой. Многие заболевания сопровождаются потерей хлора. Если его концентрация в сыворотке крови резко снижается (при холере, острой кишечной непроходимости и др.), прогноз заболевания ухудшается. Гиперхлоремию наблюдают при избыточном потреблении поваренной соли, остром гломерулонефрите, нарушении проходимости мочевых путей, хронической недостаточности кровообращения, гипоталамо-гипофизарной недостаточности, длительной гипервентиляции легких и др.

При ряде физиологических и патологических состояний часто бывает необходимо определить объем циркулирующей жидкости. С этой целью в кровь вводят специальные вещества (например, краситель синий Эванса или меченный альбумин). Зная количество вещества, введенного в кровоток, и определив через некоторое время его концентрацию в крови, рассчитывают объем циркулирующей жидкости. Содержание внеклеточной жидкости определяют с помощью веществ, не проникающих внутрь клеток. Общий объем воды в организме измеряют по распределению «тяжелой» воды D2O, воды, меченной тритием [рН] 2О (ТНО), или антипирина. Вода, в состав которой входит тритий или дейтерий, равномерно смешивается со всей водой, содержащейся в теле. Объем внутриклеточной воды равен разности между общим объемом воды и объемом внеклеточной жидкости.

Осмоляльность плазмы крови и внеклеточной жидкости определяется главным образом натрием, поскольку натрий является основным внеклеточным катионом, и 85% эффективного осмотического давления зависит от натрия с сопутствующими анионами. На долю остальных осмотически активных веществ приходится примерно 15%, и регуляция осмоляльности жидкостей внутренней среды фактически сводится к поддержанию постоянства соотношения воды и натрия. Экскреция воды почкой регулируется антидиуретическим гормоном нейрогипофиза (АДГ) и в конечном итоге определяется теми факторами, которые влияют на скорость синтеза и секреции АДГ и его эффект в почке.

Сенсорный механизм антидиуретической системы представлен осморецепторами с высокой чувствительностью к отклонению осмоляльности плазмы крови. После открытия английским физиологом Е. Вернеем осмочувствительных элементов в гипоталамусе дальнейший прогресс в изучении локализации и функции центральных осморецепторов был обусловлен развитием электрофизиологических исследований и радиоиммунного способа определения концентрации АДГ. В опытах на различных животных было установлено, что при введении через катетер в сонную артерию или непосредственно в мозг через микроэлектрод 2%-ного раствора хлорида натрия увеличивается активность отдельных нейронов, расположенных в зоне III желудочка. Такие нейроны располагались в области супраоптического и паравентрикулярного ядер, то есть скопления крупноклеточных нейронов над перекрестом зрительного тракта и около стенки III желудочка, в которых осуществляется синтез АДГ – стимулятора реабсорбции воды в почке. Осморецепторы мозга сигнализируют об отклонениях от нормального уровня осмоляльности крови, притекающей к мозгу.

Однако в системе, регулирующей баланс воды, мониторинг осмотического равновесия обеспечивается не только осморецепторами мозга. Идея о том, что осморецепторы могут локализоваться не только в мозгу, но и в других тканях, прежде всего в печени, куда притекает кровь от желудочно-кишечного тракта, принадлежит А.Г. Гинецинскому. Применение тонких сосудистых зондов, с помощью которых в кровоток вводили гипертонические растворы в таком количестве, что осмоляльность крови отклонялась всего на 2 – 5% только в исследуемом органе, но не изменялась в общем кровотоке, позволило выявить осмочувствительные элементы практически во всех висцеральных органах и в скелетных мышцах конечностей. Наиболее активной оказалось осморецептивное поле печени. Электрофизиологическим методом было зарегистрировано повышение импульсной активности в тончайших нервных волокнах, идущих от печени в составе блуждающего нерва и задних корешков мозга в центральную нервную систему Антидиуретическая реакция, то есть резкое ограничение выделения жидкости почками в ответ на осмотическое раздражение различных зон, имеет рефлекторную природу, так как разрыв нервных связей, идущих в мозг к гипоталамическим ядрам, или перерезка ножки гипофиза, осуществляющей нервную связь гипоталамических ядер с задней долей гипофиза, где АДГ выделяется в кровь, предотвращают развитие антидиуреза.

Антидиуретический гормон – основной гормон, регулирующий реабсорбцию воды в почечных канальцах. Второе название этого гормона – вазопрессин, так как он принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, стимулируя сокращение гладких мышц артерий и повышая кровяное давление. В последние годы установлено, что эффекты АДГ-вазопрессина весьма разнообразны вплоть до участия в механизмах памяти. Однако, несмотря на множественность действия этого гормона, у млекопитающих и человека наиболее ярко проявляется его роль в регуляции осмоляльности жидкостей внутренней среды. За последние десятилетия были изучены не только структура и свойства этого пептидного гормона, состоящего из 9 аминокислот, но также структура гена, кодирующего этот гормон и пути его биосинтеза.

АДГ синтезируется в нейросекреторных клетках гипоталамуса (супраоптическом и паравентрикулярном ядрах), по отросткам этих клеток с током аксоплазмы перемещается в заднюю долю гипофиза и из окончаний нервных отростков попадает в кровь. При раздражении осморецепторов происходят рефлекторная активация нейронов и выбрасывание в кровь АДГ. В обычных условиях АДГ присутствует в плазме крови в очень низкой концентрации (10 пикомолей на 1 л). Но почки чрезвычайно чувствительны к АДГ, и требуются лишь небольшие изменения скорости секреции вазопрессина (2–5 пикограмм в минуту на 1 кг массы тела) для проявления его эффекта. С током крови АДГ достигает клеток конечных отделов почечных канальцев и взаимодействует с белком-рецептором, встроенным в мембрану (типа V2). В других клетках-мишенях действует рецептор V1 и используются иные внутриклеточные механизмы передачи гормонального сигнала. V2-рецептор сопряжен с ферментом аденилатциклазой через особую ГТФ-зависимую единицу. Это приводит к активации образования вторичного посредника – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), к активации специфического фермента протеинкиназы, и завершается цепь встраиванием в мембрану клетки, обращенную в просвет канальца, особого белка аквапорина. Аквапорин образует в липидной гидрофобной мембране поры, проницаемые для воды, и в результате вода диффундирует в интерстициальное пространство, окружающее собирательные трубки. При этом проявляется антидиурез – резкое ограничение выведения воды из организма.

Уровень секреции АДГ находится под непосредственным влиянием изменений не только осмоляльности плазмы крови, но и объема циркулирующей крови и уровня кровяного давления. Впервые в 1956 году Дж. Генри и О. Гауэр в экспериментах на собаках установили, что повышение давления в левом предсердии приводит к увеличению выделения воды почками. Эти данные, а также последующие эксперименты послужили основой для заключения, что рецепторы растяжения левого предсердия, реагирующие на объем притекающей к сердцу крови (волюморецепторы), играют важную роль в секреции АДГ, вызывая торможение нейронов супраоптического ядра (рис. 2). В дальнейшем изучение реакции человека на изменение объема крови в области грудной клетки в результате усиления ее притока от нижних конечностей привлекло особое внимание в связи с развитием космической биологии и медицины. Переход от земной гравитации к невесомости приводит к устранению действия силы тяжести на кровь, находящуюся в нижних конечностях и в брюшной полости; она перераспределяется в вышележащие части тела, переполняя сосуды грудной полости и головы. Это приводит к растяжению предсердий, рефлекторному подавлению секреции АДГ и адекватной физиологической реакции – усилению почечной экскреции жидкости, приводящей к нормализации уровня кровяного давления. Напротив, при возвращении из космического полета недонаполнение сосудов грудной полости приводит к стимуляции секреции АДГ и усилению реабсорбции воды почкой. Нормализация уровня гормона в плазме крови происходила у космонавтов в течение недели и зависела от длительности полетов. Моделирование невесомости у испытуемых при погружении в воду до уровня шеи, при так называемой иммерсии, дало возможность проследить в динамике изменение объема крови и концентрации АДГ в крови. Данные, полученные при исследовании космонавтов и испытуемых, полностью совпали.

Взаимодействие осмотических и объемных стимулов обеспечивает адекватные для ситуации изменения экскреции воды почкой. В нормальных условиях главной детерминантой секреции АДГ является осмотическая концентрация внеклеточной жидкости. При небольших изменениях объема крови и смещениях осмоляльности в первую очередь выравнивается осмотическая концентрация крови. При значительных изменениях объема внутрисосудистой жидкости независимо от направленности осмоляльности крови соподчиненность систем осмо- и волюморегуляции изменяется и включаются прежде всего механизмы, способствующие восстановлению объема.

**Заболевания, вызванные нарушением вазопрессина**

Несахарный диабет – расстройство обмена воды, вызванное первичным нарушением выработки АДГ при инфекционном или травматическом поражении гипоталамуса или нарушении проходимости портальной системы гипофиза опухолью. Для восстановления нормального содержания жидкости в организме больные, побуждаемые чувством жажды, выпивают большие количества жидкости. Недостаточность АДГ бывает полной или частичной, что определяет степень полидипсии и полиурии. Для дифференциации недостаточной продукции АДГ (несахарный диабет) от почечной устойчивости к АДГ (почечный несахарный диабет) или избыточного употребления воды (психогенная полидипсия) проводят динамические тесты. При проведении теста с ограничением воды у больных с выраженной недостаточностью АДГ отмечается повышение осмолярности плазмы, а осмолярность мочи обычно остается ниже ее. После введения вазопрессина таким больным осмолярность мочи быстро повышается. При нерезко выраженной недостаточности АДГ и полиурии осмолярность мочи в ходе теста может быть несколько выше осмолярности плазмы, а реакция на вазопрессин ослаблена.

Постоянно низкие уровни АДГ в плазме свидетельствуют о выраженном нейрогенном несахарном диабете, субнормальные уровни в сочетании с гиперосмолярностью плазмы – о частичном нейрогенном несахарном диабете.

Повышение секреции АДГ наблюдается при синдроме неадекватной продукции вазопрессина или синдроме Пархона. Синдром Пархона – самый частый вариант нарушения секреции АДГ, характеризующийся олигурией, отсутствием жажды, наличием общих отеков, нарастанием массы тела. Важно отличать синдром неадекватной продукции вазопрессина от других состояний: застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, дефицита глюкокортикоидов, гипотиреоза, приема лекарств, стимулирующих АДГ. У больных с **синдромом неадекватной продукции вазопрессина** обычно выявляют снижение натрия в плазме, высокую осмоляльность мочи по отношению к осмоляльности плазмы, снижение экскреции в ответ на водную нагрузку.

Синдром неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ) Швартца – Бартерапредставляет собой клинический синдром, характеризующийся независимой от факторов физиологической регуляции гиперсекрецией вазопрессина (АДГ) с формированием гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации. Избыток вазопрессина в сочетании с неограниченным приемом жидкости приводит к антидиурезу (задержка воды), выделению концентрированной мочи, гипонатриемии.

Синдром неадекватной продукции вазопрессинаразвивается всегда вторично по отношению к другим заболеваниям или при приеме медикаментов. Первичная гиперпродукция вазопрессина в настоящее время не описана.

При синдроме изолированного гипофизапрекращается секреция всех тропных гормонов гипофиза с развитием вторичного гипогонадизма, гипотериоза, гипокортицизма, недостаточности роста. Патогномоничным для синдрома изолированного гипофиза феноменом является гиперпролактинемия.

Эктопическая секреция АДГ встречается при самых различных опухолях APUD-системы. Наиболее часто эктопическая секреция АДГ вызывает злокачественный бронхогенный рак легкого, злокачественные опухоли поджелудочной, вилочковой желез, двенадцатиперстной кишки.

При проведении исследований необходимо учитывать, что при длительном хранении происходит значительный распад АДГ. Пробы плазмы не должны находиться при комнатной температуре.

**Регуляция выделения натрия почкой**

Регуляция экскреции натрия почкой является многофакторной и очень сложной. Два основных механизма, контролирующих выделение натрия почкой, в изучении которых в последние годы достигнут существенный прогресс: 1) ренин-ангиотензин-альдостероновая система, регулирующая реабсорбцию натрия почкой, и 2) семейство пептидов, стимулирующих усиленное выделение натрия.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) включает следующие элементы. Ренин – протеолитический фермент, секретируемый почками в кровь, отщепляет от фрагмента a2-глобулина плазмы короткий пептид из 10 аминокислот, так называемый ангиотензин I. Под действием превращающего фермента в легких неактивный ангиотензин I переходит в активную форму – ангиотензин II. Этот низкомолекулярный (8 аминокислот) пептид представляет собой физиологически высокоактивное вещество, обладающее множественными эффектами, среди которых наиболее значимыми являются стимуляция синтеза и секреции из клубочковой зоны коры надпочечников гормона альдостерона и мощное сосудосуживающее действие. Инактивация ангиотензина II с превращением его в ангиотензин III осуществляется системой ангиотензиназ плазмы крови. Выделяющийся из надпочечников альдостерон стимулирует в почечных канальцах реабсорбцию натрия и приводит к задержке этого иона в организме. Ключевым звеном цепи является секреция почкой ренина. Фермент выделен у животных и человека в очищенном виде. Ренин образуется в особых клетках стенки приносящей артериолы клубочка в так называемом юкстагломерулярном аппарате (ЮГА), непосредственно примыкающем к клубочку. Устройство этого аппарата таково, что ренинпродуцирующие клетки чувствительны как к перепадам кровяного давления в приносящей артериоле, так и к интенсивности транспорта натрия клетками дистального канальца при изменении концентрации натрия в канальцевой жидкости. К настоящему времени достаточно хорошо изучены пути биосинтеза ренина как у животных различных видов, так и у человека. Расшифрована структура генов, продуцирующих ренин. Методом генной инженерии некоторые из них синтезированы, в том числе и ген ренина человека. К нему получены клонированные антитела, которые уже используются для диагностических целей.

Регулируемыми параметрами в РААС служат объем и давление в различных внутрисосудистых компартментах. При этом последовательность событий можно представить следующим образом. При уменьшении объема циркулирующей крови независимо от причин этого ограничивается кровенаполнение системы почечной артерии и при этом уменьшается степень растяжения стенки приносящих артериол клубочка, в которых локализованы ренинпродуцирующие клетки. Снижение напряжения стенки стимулирует секрецию ренина. Уменьшение циркуляторного объема является стимулом также для коррекции кровяного давления с барорецепторных зон дуги аорты и зоны сонной артерии, что результируется в усилении активности центров симпатической нервной системы, в том числе повышается тонус симпатических волокон, иннервирующих ЮГА. Повышение активности ренина в крови приводит к усиленному образованию ангиотензина II, который, с одной стороны, увеличивает тонус сосудов и способствует повышению кровяного давления, а с другой стороны, стимулирует выделение надпочечниками в кровь альдостерона.

Альдостерон относится к группе кортикоидов, производных холестерина. Ангиотензин II контролирует в клубочковой зоне превращение холестерина в прегненолон, лимитирующий этап в цепи биосинтеза кортикостероидов. Альдостерон регулирует объем внеклеточной жидкости, избирательно влияя на транспорт натрия в почке и толстом кишечнике. Помимо этого он регулирует обмен калия и кислотно-основное равновесие, и интенсивность его секреции возрастает при повышении концентрации калия в крови и при смещении рН крови в кислую сторону. Принципиальная схема механизма действия альдостерона к настоящему времени достаточно хорошо изучена, хотя и остается еще много неясных событий. Проникая в клетку, стероид взаимодействует со специфическими цитозольными белками – рецепторами. Образующейся комплекс проникает в ядро и индуцирует синтез определенных мРНК, служащих матрицей для биосинтеза определенных белков. Одним из основных альдостерониндуцирующих белков в клетках почечных канальцев является Na-K-АТФаза, непосредственно обусловливающая транспорт натрия. Поскольку усиленная реабсорбция натрия сопровождается задержкой соответствующего количества воды, это приводит к восстановлению объема жидкости, циркулирующей в кровеносной системе и интерстициальном секторе.

В настоящее время показано, что помимо описанных выше механизмов секреция ренина регулируется (или модулируется) одновременно многими факторами: хеморецепторным механизмом плотного пятна, внеклеточной концентрацией многих органических и неорганических веществ, в том числе ионами калия, магния, комплексом гормонов и биологически активных веществ, таких, как вазопрессин, простагландин и т.д. Установлено, что значительную роль в регуляции ЮГА играет отрицательная обратная связь – угнетение секреции ренина образующимися в крови ангиотензинами I и II, что повышает стабильность и эффективность работы этой системы. Многие взаимосвязи остаются неясными, и в решении проблемы регуляции РААС возникает много вопросов. Однако общая направленность реакций такова, что снижение объема внеклеточных жидкостей тела при дефиците натрия, уменьшение объема циркулирующей крови или снижение кровяного давления (гипотония) вызывают усиление секреции ренина почками и активацию всей системы, стимулирующей реабсорбцию натрия.

Натрийуретические пептиды стимулируют в противоположность РААС выделение натрия почкой (натриурез) при увеличении циркуляторного объема. Поиски гуморального фактора, стимулирующего выделение натрия почкой (натриурез), начались более 30 лет назад, когда Де Варденер показал, что плазма человека или животного после внутривенного введения изотонического солевого раствора приобретает натрийуретические свойства, оказывает тормозящее действие на реабсорбцию натрия почкой. Эти свойства не могли быть объяснены изменением концентрации в крови альдостерона, ангиотензина, АДГ, катехоламинов и других веществ, влияющих на транспорт натрия в почке. Эксперименты с иммерсией, погружением человека в теплую воду до уровня шеи, позволили установить, что стимулом, который приводит к подавлению реабсорбции натрия, является усиленный приток крови к сердцу. В течение многих лет попытки идентифицировать вещество, ответственное за натрийуретический эффект, оставались безуспешными. Наконец, после открытия в 1981 году Де Болдом сильного натрийуретического, диуретического и гипотензивного эффекта в экстрактах из левого предсердия удалось выделить биологически активный предсердный пептид. Более того, за последние годы удалось расшифровать не только структуру предсердного натрийуретического пептида (ПНП) у разных видов животных и человека, но также структуру гена, кодирующего ПНП и пути его биосинтеза. Интерес к ПНП объясняется не только тем, что он является одним из факторов, регулирующих экскрецию натрия; оказалось, что этот пептид играет большую роль в регуляции сосудистого тонуса и нарушение его синтеза способствует развитию гипертонии.

ПНП синтезируется в мышечных клетках левого предсердия. У крысы и человека низкомолекулярные пептиды имеют идентичный состав из 28 аминокислот и различаются только одной аминокислотой. Основным стимулом освобождения ПНП считается увеличение объема крови и соответственно давления в левом предсердии.

Эффекты ПНП в организме включают:

* увеличение экскреции натрия почкой вследствие увеличения скорости фильтрации в клубочках из-за расширения приносящей артериолы и усиления почечного кровотока;
* снижение тонуса гладких мышц артериальных сосудов и соответственно их расширение;
* уменьшение внутрисосудистого объема вследствие увеличения проницаемости капилляров;
* торможение секреции ренина почками и альдостерона надпочечниками.

В последние годы стало очевидным, что натрийуретические пептиды вырабатываются не только в сердце, но и других органах, например в определенных зонах мозга. Мозговые натрийуретические пептиды являются аналогами ПНП, но частично отличаются аминокислотной последовательностью. В почке также вырабатывается пептид уродилатин, который содержит в N-конце на четыре аминокислоты больше, чем ПНП. Этот пептид способен оказать непосредственное тормозящее влияние на транспорт натрия в почечных канальцах и вызывает выраженный натрийуретический эффект.

Несмотря на явную способность ПНП усиливать почечную экскрецию натрия и жидкости в ответ на увеличение центрального объема крови, его физиологическое значение и механизм действия еще не поняты полностью. По-видимому, в системе регуляции кровообращения и водно-солевого обмена доминирующую роль играет РААС, а ПНП играет роль модулятора, основная функция которого – привести активность системы, обеспечивающей баланс натрия, в соответствие с потребностями кровообращения.

**Клинические аспекты нарушения водно-солевого баланса**

Нарушения водно-солевого обмена проявляются накоплением жидкости в организме, появлением отеков или дефицитом жидкости, понижением или повышением осмотического давления крови, нарушением электролитного баланса, т.е. уменьшением или увеличением концентрации отдельных ионов (гипокалиемией и гиперкалиемией, гипокальциемией и гиперкальциемией и др.), изменением кислотно-щелочного состояния – ацидозом или алкалозом. Знание патологических состояний, при которых меняется ионный состав плазмы крови или концентрация в ней отдельных ионов, важно для дифференциальной диагностики различных заболеваний.

Дефицит воды и ионов электролитов, в основном ионов Na+, К+ и Cl-, возникает при потере организмом жидкостей, содержащих электролиты. Отрицательный баланс натрия развивается при его выведении, превышающем поступление, в течение длительного времени. Потеря натрия, приводящая к патологии, может быть экстраренальной и ренальной. Экстраренальная потеря натрия происходит главным образом через желудочно-кишечный тракт при неукротимой рвоте, профузных поносах, кишечной непроходимости, панкреатите, перитоните и через кожу при повышенном потоотделении (при высокой температуре воздуха, лихорадке и др.), ожогах, муковисцидозе, массивной кровопотере.

Большая часть желудочно-кишечных соков почти изотонична плазме крови, поэтому если возмещение жидкости, потерянной через желудочно-кишечный тракт, проводится правильно, изменения осмоляльности внеклеточной жидкости обычно не наблюдаются. Однако если жидкость, теряемая при рвоте или поносе, возмещается изотоническим раствором глюкозы, развивается гипотоническое состояние и в качестве сопутствующего явления – уменьшение концентрации ионов К+ во внутриклеточной жидкости. Наиболее часто потеря натрия через кожу происходит при ожогах. Потеря воды в этом случае относительно выше, чем потеря натрия, что приводит к развитию гетеросмоляльности внеклеточной и внутриклеточной жидкостей с последующим уменьшением их объемов. Ожоги и другие повреждения кожи сопровождаются увеличением проницаемости капилляров, приводящим к потере не только натрия, хлора и воды, но и белков плазмы.

Почки способны экскретировать больше натрия, чем это необходимо для поддержания постоянства водно-солевого обмена, при нарушении механизмов регуляции реабсорбции натрия в почечных канальцах или при угнетении транспорта натрия в клетки почечных канальцев. Значительная ренальная потеря натрия при здоровых почках может происходить при увеличении диуреза эндогенного или экзогенного происхождения, в т.ч. при недостаточном синтезе минералокортикоидов надпочечниками или введении диуретиков. При нарушении функции почек (например, при хронической почечной недостаточности) потеря натрия организмом происходит в основном вследствие нарушения его реабсорбции в почечных канальцах. Наиболее важными признаками дефицита натрия являются циркуляторные расстройства, в т. ч. коллапс.

Дефицит воды с относительно небольшой потерей электролитов возникает за счет усиленного потоотделения при перегревании организма или при тяжелой физической работе. Вода теряется при длительной гипервентиляции легких, после приема мочегонных средств, не обладающих салуретическим эффектом.

Относительный избыток электролитов в плазме крови образуется в период водного голодания – при недостаточном обеспечении водой больных, находящихся в бессознательном состоянии и получающих принудительное питание, при нарушении глотания, а у грудных детей – при недостаточном потреблении ими молока и воды. Относительный или абсолютный избыток электролитов при уменьшении общего объема воды в организме приводит к увеличению концентрации осмотически активных веществ во внеклеточной жидкости и обезвоживанию клеток. Это стимулирует секрецию альдостерона, который тормозит выведение натрия почками и ограничивает выведение воды из организма.

Восстановление количества воды и изотоничности жидкости при патологическом обезвоживании организма достигается питьем больших количеств воды или внутривенным введением изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы. Потерю воды и натрия при повышенном потоотделении возмещают питьем подсоленной (0,5% раствор хлорида натрия) воды.

Избыток воды и электролитов проявляется в виде отеков. К основным причинам их возникновения относится избыток натрия во внутрисосудистом и интерстициальном пространствах, чаще при заболеваниях почек, хронической печеночной недостаточности, повышении проницаемости сосудистых стенок. При сердечной недостаточности избыток натрия в организме может превосходить избыток воды. Нарушенный водно-электролитный баланс восстанавливают ограничением натрия в диете и назначением натрийуретических мочегонных средств.

Избыток воды в организме с относительным дефицитом электролитов (так называемое водное отравление, или водная интоксикация, гипоосмолярная гипергидрия) образуется при введении в организм большого количества пресной воды или раствора глюкозы при недостаточном выделении жидкости; избыточное количество воды может поступить в организм также в виде гипоосмотической жидкости при проведении гемодиализа. При водном отравлении развивается гипонатриемия, гипокалиемия, нарастает объем внеклеточной жидкости. Клинически это проявляется тошнотой и рвотой, усиливающейся после питья пресной воды, причем рвота не приносит облегчения; видимые слизистые оболочки у больных повышенно влажные. Оводнение клеточных структур мозга проявляется сонливостью, головной болью, подергиванием мышц, судорогами. В тяжелых случаях водного отравления развиваются отек легких, асцит, гидроторакс. Водную интоксикацию можно устранить внутривенным введением гипертонического раствора хлорида натрия и резким ограничением потребления воды.

Дефицит калия является в основном следствием его недостаточного поступления с пищей и потери при рвоте, длительных промываниях желудка, профузных поносах. Потеря калия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (опухоли пищевода и желудка, стеноз привратника, кишечная непроходимость, свищи и т.д.) связана в значительной степени с развивающейся при этих заболеваниях гипохлоремией, при которой резко возрастает общее количество калия, выделяемого с мочой. Значительные количества калия теряют больные, страдающие повторными кровотечениями любой этиологии. Дефицит калия возникает у больных, продолжительно леченных кортикостероидами, сердечными гликозидами, мочегонными и слабительными средствами. Велики потери калия при операциях на желудке и тонкой кишке. В послеоперационном периоде гипокалиемию чаще отмечают при вливании изотонического раствора хлорида натрия, т.к. ионы Na+ являются антагонистами ионов К+. Резко увеличивается выход ионов К+ из клеток во внеклеточную жидкость с последующим выведением их через почки при усиленном распаде белков; существенный дефицит калия развивается при болезнях и патологических состояниях, сопровождающихся нарушением трофики тканей и кахексией (обширные ожоги, перитонит, эмпиема, злокачественные опухоли). Дефицит калия в организме не имеет специфических клинических признаков. Гипокалиемия сопровождается сонливостью, апатией, нарушениями нервной и мышечной возбудимости, снижением мышечной силы и рефлексов, гипотонией поперечнополосатых и гладких мышц (атонией кишечника, мочевого пузыря и т.д.). Важно оценить степень снижения содержания калия в тканях и клетках путем определения его количества в материале, полученном при биопсии мышцы, определения концентрации калия в эритроцитах, уровня экскреции его с суточной мочой, т.к. гипокалиемия не отражает всей степени дефицита калия в организме. Гипокалиемия имеет относительно четкие проявления на ЭКГ (снижение интервала Q-Т, удлинение отрезка Q-Т и зубца Т, уплощение зубца Т).

Дефицит калия возмещают введением в рацион продуктов, богатых калием: кураги, чернослива, изюма, абрикосового, персикового и вишневого сока. При недостаточности обогащенной калием диеты калий назначают внутрь в виде хлорида калия, панангина (аспаркама), внутривенных вливаний препаратов калия (при отсутствии анурии или олигурии). При быстрой потере калия его возмещение следует проводить в темпе, близком к темпу выведения ионов К+ из организма. Основные симптомы передозировки калия: артериальная гипотензия на фоне брадикардии, повышение и заострение зубца Т на ЭКГ, экстрасистолия. В этих случаях прекращают введение препаратов калия и назначают препараты кальция – физиологического антагониста калия, мочегонные средства, жидкость.

Гиперкалиемия развивается при нарушении выделения калия почками (например, при анурии любого генеза), выраженном гиперкортицизме, после адреналэктомии, при травматическом токсикозе, обширных ожогах кожи и других тканей, массивном гемолизе (в т.ч. после массивных переливаний крови), а также при усиленном распаде белков, например при гипоксии, кетоацидотической коме, при сахарном диабете и др. Клинически гиперкалиемия, особенно при ее быстром развитии, что имеет большое значение, проявляется характерным синдромом, хотя выраженность отдельных признаков зависит от генеза гиперкалиемии и тяжести основного заболевания. Отмечаются сонливость, спутанность сознания, боль в мышцах конечностей, живота, характерна боль в языке. Наблюдают вялые мышечные параличи, в т.ч. парез гладких мышц кишечника, снижение АД, брадикардию, расстройства проводимости и ритма сердца, сердечные тоны приглушены. В фазе диастолы может наступить остановка сердца. Лечение гиперкалиемии состоит в диете с ограничением продуктов, богатых калием, и внутривенном введении бикарбоната натрия; показано внутривенное введение 20% или 40% раствора глюкозы с одновременным введением инсулина и препаратов кальция. Наиболее эффективен при гиперкалиемии гемодиализ.

Нарушение водно-солевого обмена играет большую роль в патогенезе острой лучевой болезни. Под влиянием ионизирующего излучения уменьшается содержание ионов Na+ и К+ в ядрах клеток вилочковой железы и селезенки. Характерной реакцией организма на воздействие больших доз ионизирующего излучения является перемещение воды, ионов Na+ и Cl- из тканей в просвет желудка и кишечника. При острой лучевой болезни значительно повышается выведение калия с мочой, связанное с распадом радиочувствительных тканей. При развитии желудочно-кишечного синдрома происходит «утечка» жидкости и электролитов в просвет кишечника, лишенного в результате действия ионизирующего излучения эпителиального покрова. В лечении этих больных применяется весь комплекс мер, направленных на восстановление водно-электролитного баланса.

**Особенности водно-солевого обмена у детей**

Отличительной особенностью водно-солевого обмена у детей раннего возраста является большее, чем у взрослых, выделение воды с выдыхаемым воздухом (в виде водяного пара) и через кожу (до половины всего количества воды, введенного в организм ребенка). Потери воды при дыхании и испарении с поверхности кожи ребенка составляют 1,3 г/кг массы тела в 1 ч (у взрослых – 0,5 г/кг массы тела в 1 ч). Суточная потребность в воде у ребенка первого года жизни равна 100–165 мл/кг, что в 2–3 раза превышает потребность в воде у взрослых. Суточный диурез у ребенка в возрасте 1 мес. составляет 100–350 мл, 6 мес. – 250–500 мл, 1 года – 300–600 мл, 10 лет – 1000–1300 мл.

На первом году жизни ребенка относительная величина его суточного диуреза в 2–3 раза выше, чем у взрослых. У детей раннего возраста отмечают так называемый физиологический гиперальдостеронизм, который является, очевидно, одним из факторов, обусловливающих особенности распределения внутриклеточной и внеклеточной жидкости в детском организме (до 40% всей воды у детей раннего возраста приходится на внеклеточную жидкость, примерно 30% – на внутриклеточную, при общем относительном содержании воды в теле ребенка 65–70%; у взрослых на внеклеточную жидкость приходится 20%, на внутриклеточную – 40–45% при общем относительном содержании воды 60–65%). Состав электролитов внеклеточной жидкости и плазмы крови у детей и взрослых существенно не различаются, только у новорожденных отмечается несколько более высокое содержание ионов калия в плазме крови и склонность к метаболическому ацидозу. Моча у новорожденных и детей грудного возраста может быть почти полностью лишена электролитов. У детей до 5 лет выведение калия с мочой обычно превышает экскрецию натрия, примерно к 5 годам величины почечной экскреции натрия и калия уравниваются (около 3 ммоль/кг массы тела). У детей более старшего возраста экскреция натрия превышает выведение калия: 2,3 и 1,8 ммоль/кг массы тела соответственно.

При естественном вскармливании ребенок первого полугодия жизни нужное количество воды и солей получает с молоком матери, однако растущая потребность в минеральных веществах определяет необходимость введения дополнительных количеств жидкости и прикорма уже на 4–5-м месяце жизни. При лечении интоксикации у грудных детей, когда в организм вводится большое количество жидкости, вероятна опасность развития водного отравления. Лечение водной интоксикации у детей не имеет принципиального отличия от лечения водной интоксикации у взрослых.

Система регуляции водно-солевого обмена у детей более лабильна, чем у взрослых, что может легко привести к его нарушениям и значительным колебаниям осмотического давления внеклеточной жидкости. На ограничение воды для питья или избыточное введение солей дети реагируют так называемой солевой лихорадкой. Гидролабильность тканей у детей обусловливает их склонность к развитию симптомокомплекса обезвоживания организма (эксикоза). Наиболее тяжелые расстройства водно-солевого обмена у детей возникают при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, нейротоксическом синдроме, патологии надпочечников. У детей старшего возраста водно-солевой обмен особенно сильно нарушается при нефропатиях и недостаточности кровообращения.

**Заключение**

Очевидно, что поддержание стабильности таких жизненно важных гомеостатических показателей, как объем жидкостных секторов, содержание в них натрия и воды, осуществляется многокомпонентной системой. Информационный блок этой системы представлен рецепторами различной природы, реагирующими на отклонение концентрации натрия, осмоляльности плазмы крови и давление в артериальной и венозной части системы кровообращения. Сенсорные механизмы локализуются как в мозгу, так и в периферических частях тела. Информация анализируется, и для коррекции отклонений регулируемых параметров используются как нервные, так и гормональные механизмы. Объектом этих воздействий является мультифункциональный орган – почка, способная быстро и точно менять экскрецию воды и солей. Адекватная реакция почек при постоянной и чрезвычайно изменчивой потере воды и натрия внепочечным путем (через кишечник, кожу и дыхательные пути) и большой неравномерности потребления воды и солей обеспечивается этой сложной системой, сформировавшейся в процессе длительной эволюции. Регуляторные механизмы, вовлекаемые в стабилизацию объема и осмоляльности внеклеточной жидкости, тесно взаимодействуют друг с другом, и соответственно при конкретных условиях почечная экскреция воды и натрия может определяться динамичным соподчинением различных факторов.

**Литература**

1. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1963.
2. Кравчинский Б.Д., Физиология водно-солевого обмена жидкостей тела, Л., 1963
3. http://medkarta.com/
4. http://www.golkom.ru
5. http://bse.sci-lib.com/article005768.html
6. http://laboratory.rusmedserv.com/gorm/regulacia/aldosteron/
7. http://www.curemed.ru/endocrinology/antidiuretichormone/
8. http://laboratory.rusmedserv.com/gorm/regulacia/angeotenzin/
9. http://laboratory.rusmedserv.com/gorm/regulacia/renin/
10. http://meduniver.com/Medical/Physiology/
11. http://ru.wikipedia.org/