
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В.Г. Антонов, С.Н. Жерегеля,
А.И. Карпищенко, Л.В. Минаева

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Под редакцией
профессора А.И. Карпищенко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

Водно-электролитный обмен в организме человека включает в себя сопряженные процессы потребления, всасывания, распределения во внутренней среде, обмена между внутренней средой и клетками, выделения из нее воды и электролитов. Физиологически оптимальная активность водно-электролитного обмена обеспечивает постоянство осмотической концентрации частиц (осмотический гомеостаз), ионного состава (ионный гомеостаз), кислотно-основного равновесия, объема жидкостей (объемный гомеостаз) в обособленных, но взаимосвязанных компартментах внутренней среды организма. Водно-электролитный баланс обеспечивается различными молекулярными структурами клеток, которые посредством регуляторных механизмов интегрируются в единую систему с другими видами обмена и физиологическими процессами в самих клетках, различных органах, организме в целом. При неотложных состояниях расстройства водно-электролитного обмена, как правило, не первичны, но, возникнув на фоне других нарушений, они требуют первостепенного лечения. Варианты хронических расстройств водно-электролитного обмена не всегда очевидны без проведения лабораторной диагностики. Например, в ряде случаев гипертонической болезни первичны нарушения водно-натриевого баланса, приводящие к увеличению массы циркулирующей крови и, как следствие, — к увеличению минутного объема сердца и повышению артериального давления. Снижение артериального давления может быть достигнуто лишь фармакологическими средствами, устраняющими первичную причину болезни — нарушения баланса воды (см. «Нарушения регуляции обмена воды»). Иными словами, состояние водно-электролитного обмена является базисом, негативные изменения которого способны сами по себе привести организм к фатальным последствиям. Адекватное лечение водно-электролитных нарушений содействует успешному проведению этиопатогенетической терапии основного заболевания.

Современная система показателей лабораторной диагностики нарушений водно-электролитного обмена позволяет разобраться в характере и степени этих нарушений и провести их рациональную терапию. Ниже приведены современные представления о молекулярных основах водно-электролитного обмена и принципах его лабораторного контроля в клинической практике.

ВОДА И ЭЛЕКТРОЛИТЫ (ВВОДНЫЕ ПОНЯТИЯ)

Вода — незаменимый, обязательный компонент функционирования любой биологической системы, составляющие которой в той или иной степени зависимы от химических и физических свойств как отдельных молекул воды, так и образуемых ими надмолекулярных структур. Содержание базовых биохимических и физиологических процессов, их количественный аспект (например, освобождение энергии в реакциях биологического окисления) требуют точных знаний химического состава молекулы воды, закономерностей ее образования.

Впервые разложение воды на водород и кислород электрическим током выполнили в 1800 г. английские ученые У. Николсон и А. Корлайль. Однако более определенные данные по химическому составу воды были получены несколько позже, в 1805 г., Ж.Л. Гей-Люсаком и А. Гумбольтом, показавшими, что для ее образования необходимы два объема водорода и один объем кислорода. Позднее Ж.Б. Дюма (1843) нашел точные весовые отношения между водородом и кислородом в молекуле воды. Химический символ воды H_2O был принят на конгрессе химиков в Карлсруэ в 1860 г. В 1931 г. Г. Юри сделал сообщение об открытии тяжелого изотопа водорода¹ — дейтерия (D). В 1933 г. два американских ученых Г. Льюис и Р. Макдональд впервые выделили из природной воды практически чистую дейтериевую воду — D_2O . Воду, состоящую из дейтерия и кислорода, стали называть тяжелой водой. После открытия сверхтяжелого изотопа водорода трития (T) была обнаружена сверхтяжелая вода. В 1980-е годы искусственно были получены изотопы водорода терций (4H) и квинтий (5H). С учетом существования различных изотопов кислорода возможно образование 48 разновидностей воды, из которых 39 радиоактивны и всего лишь 9 стабильны. Разновидности воды с изотопами водорода терцием (4H) и квинтием (5H) в природе не встречаются. В физиологических процессах используется только одна ее разновидность — протиевая вода (H_2O).

Многообразие свойств воды и необычность их проявления в значительной степени определяются физическими свойствами молекулы воды. В отдельной молекуле воды ядра водорода и кислорода расположены относительно друг друга так, что образуют равнобедренный треугольник со сравнительно крупным ядром кислорода

¹ Самый распространенный изотоп водорода имеет в составе атома только протон и электрон. В состав атома дейтерия помимо протона и электрона входит один нейтрон (две частицы в составе ядра), трития — два нейтрона (три частицы в составе ядра), терция — три нейтрона (четыре частицы в составе ядра) и квинтия — четыре нейтрона (пять частиц в составе ядра).

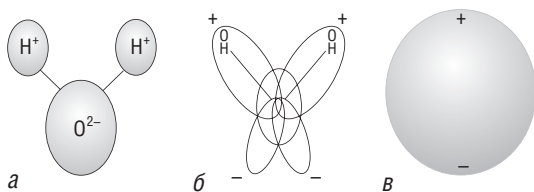


Рис. 1. Молекула воды: *а* — схема взаимного расположения водорода (H^+) и кислорода (O^{2-}) в молекуле воды; *б* — характер распределения зарядов в молекуле воды; *в* — молекула воды как физическая частица — диполь воды

на вершине и двумя мелкими ядрами водорода у основания. В молекуле воды имеются четыре полюса зарядов: два отрицательных за счет избытка электронной плотности у кислородных пар электронов и два положительных — вследствие недостатка электронной плотности у ядер водорода — протонов. Такие особенности сочетания группировки атомов в молекуле воды с распределением заряда позволили говорить о ней как о биполярной частице, или диполе воды (рис. 1).

Благодаря упорядоченным по месту избыточным зарядам молекулы воды способны связываться между собой в относительно устойчивую надмолекулярную структуру (рис. 2).

На основании результатов изучения структур, образуемых взаимодействующими молекулами воды в различных условиях, сделаны выводы об их способности формировать микрокристаллы. Микрокристалл из молекул воды похож на фигуру, которая возникает при растяжении

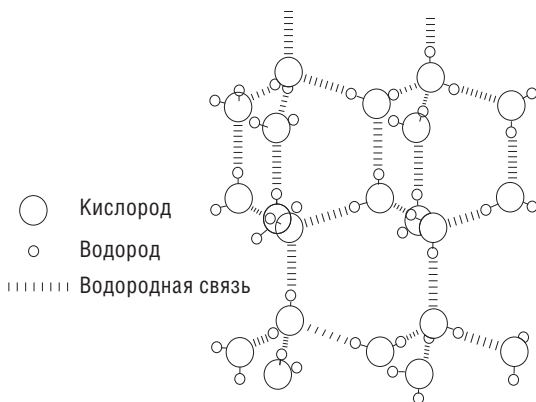


Рис. 2. Надмолекулярная структура воды, формируемая молекулами за счет водородных связей: молекула воды посредством водородных связей способна одновременно в равной степени взаимодействовать с четырьмя другими молекулами воды

куба за два противоположных угла. Куб принимает форму ромбовидного многоугольника. Микрокристалл из молекул воды имеет размеры $2 \times 2 \times 3$ нм. В обычном, жидком состоянии при температуре от 0 до 100 °С вода состоит из таких или подобных структурных элементов, в каждом из которых содержится 912 молекул. Микрокристаллы воды, в свою очередь, объединены в более крупные образования — ячейки размером 0,5 мкм (микрометр — тысячная доля миллиметра), которые можно видеть в контрастно-фазовом микроскопе.

Микрокристаллическая структура воды претерпевает определенные трансформации в растворе, то есть при внесении в воду различных веществ, вступающих с ее молекулами в физико-химические взаимодействия. Структурные элементы из молекул воды в цитоплазме клеток (внутриклеточный раствор), исследованные в определенных условиях, напоминают снежинку и получили название кластеров. Вопрос о том, являются ли кластеры универсальной структурной единицей организации воды в клетках и внутренней среде организма, остается открытым.

Трансформации микрокристаллической структуры воды в растворе возникают при физических и физико-химических воздействиях — инфракрасном, рентгеновском облучении, воздействии ультра- и инфразвуком, изменении редокс-потенциала, концентрации ионов водорода, электролитов, различных органических соединений.

В биологических растворах (цитоплазма, интерстициальная жидкость, лимфа, плазма крови и др.) редокс-потенциал, pH, концентрации электролитов и ряда органических соединений являются постоянными контролируемыми величинами, что указывает на свойственную биологическим растворам определенную структурную организацию молекул воды. Если учесть, что микрокристаллическая структура воды предопределяет четкий порядок перемещения ее молекул между клеточными структурами, клеточными структурами и внеклеточной средой, внеклеточной средой и внешней средой, постоянные контролируемые параметры биологических растворов поддерживают, в свою очередь, устойчивый характер этого обмена. Перемещение молекул в растворе позволяет им реализовать в биологических системах целый ряд свойств, определяющих функции воды в организме.

В частности, молекулы воды, точнее, ее диполи, способны взаимодействовать не только между собой, но и с молекулами и атомами других веществ и соединений. Под воздействием диполей воды на поверхности погруженных в нее веществ межатомные и межмолекулярные силы ослабевают в 80 раз. Столь сильное влияние на межмолекулярные

и межатомные взаимодействия других веществ, присущее только воде, объясняет ее способность быть универсальным растворителем, «помогающая» контактирующим с ней молекулам распадаться на ионы (например, различным солям — $\text{NaCl} \leftrightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$), сама вода проявляет большую устойчивость. Из 1 млрд молекул воды диссоциированными при комнатной температуре оказываются лишь две. Вода сама химически не изменяется под действием большинства тех соединений, которые она растворяет, а также не изменяет их. Это характеризует ее как инертный растворитель, что важно для живых организмов на нашей планете, поскольку необходимые их клеткам питательные вещества поступают в водных растворах в сравнительно устойчивом виде.

Определенные свойства как отдельных молекул воды, так и надмолекулярных образований лежат в основе физиологических функций воды в организме.

Вода выполняет в организме следующие физиологические функции¹:

- является структурной основой оптимального физиологически активного объема клетки и внутренней среды организма;
- определяет структурную упорядоченность биомолекул;
- обеспечивает субстратную специфичность действия ферментов;
- выступает в качестве субстрата в ряде ферментативных реакций;
- формирует направленный поток веществ внутри клетки;
- является транспортной средой при обмене веществ между клетками, между внешней средой и внутренней средой, между внутренней средой и клетками;
- участвует в процессах терморегуляции;
- играет роль гемодинамического фактора в работе сердечно-сосудистой системы.

Поступая в организм человека извне, в основном через желудочно-кишечный тракт, молекулы воды пребывают в постоянном движении. Они перемещаются в составе растворов в обособленные мембранами пространства, в итоге покидая организм через канальцевую систему почек, различные железы внешней секреции, легкие, кишечник (рис. 3).

¹ Для физиологических процессов необходима только одна разновидность воды — противевая вода (H_2O). Тяжелая вода негативно влияет на биологические процессы. Растения и цветы вянут при поливе тяжелой водой, микроорганизмы в ней гибнут, а семена не прорастают. Даже незначительные количества тяжелой воды оказывают влияние на живые организмы. Так, экспериментально доказано, что экзогенно вводимые растворы лекарственных препаратов, приготовленные исключительно на противевой воде, обладают более выраженным терапевтическим действием и реже вызывают побочные эффекты.

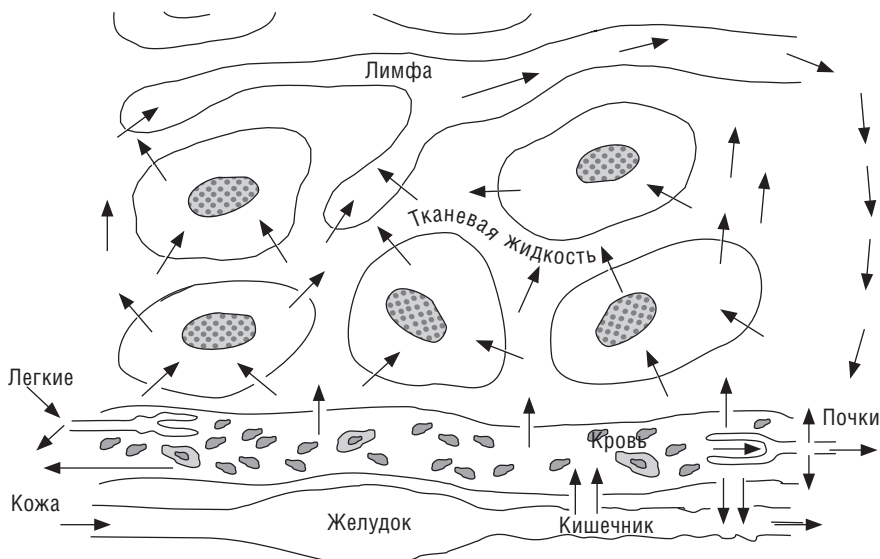


Рис. 3. Перемещение воды по обособленным мембранам пространствам организма, ее обмен между ними и внешней средой

Перемещение молекул воды из одного пространства в другое, включая и поступление извне через желудочно-кишечный тракт, и удаление через канальцевую систему почек, различные железы внешней секреции, межклеточные контакты, тесно сопряжено с перемещением электролитов, являющихся неотъемлемыми компонентами водных растворов организма. К электролитам относят молекулы солей, кислот, оснований, органических соединений, которые в водном растворе в той или иной степени ионизированы. В зависимости от характера ионизации электролиты делят на катионы и анионы.

Важнейшие тестируемые индикаторные катионы внутренней среды организма — ионы натрия (Na^+), калия (K^+), кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}). Тестируемым катионом является и ион водорода H^+ , биохимические и патобиохимические аспекты обмена которого рассматриваются отдельно вследствие его особого, относительно самостоятельного положения в биологических системах. Нарушения обмена ионов водорода предопределяют острые расстройства обмена других электролитов, тогда как обратные влияния имеют менее существенный характер.

Важнейшими тестируемыми индикаторными анионами внутренней среды организма являются ионы хлора (Cl^-), гидрокарбоната (HCO_3^-),

фосфатов (HPO_4^{2-} , H_2PO_4^-), сульфата (SO_4^{2-}). К анионам также относят радикалы органических кислот — ацетат, пируват, лактат, бета-гидроксibuтират, ацетоацетат. Совокупность электролитов и других частиц в жидкостях внутренней среды, как и в любых других растворах, придает им свойства, не зависящие от химической природы частиц или их способности участвовать в тех или иных биохимических и физиологических процессах. Поскольку такие свойства обусловлены коллективным влиянием растворенных частиц, их принято называть коллигативными — от латинского *colligatus*, что означает «собирать». К числу коллигативных свойств относятся понижение давления паров над раствором, понижение температуры замерзания растворов по сравнению с растворителем, осмотическое давление. Для количественной характеристики всей суммы частиц пользуются показателем осмолярности, отражающей суммарную концентрацию частиц в 1 л воды.

Осмотическое давление раствора проявляется при разделении раствора и растворителя или растворов разной концентрации мембраной, проницаемой лишь для молекул растворителя. Осмотические силы, создаваемые разностью осмотических давлений раствора и растворителя или двух растворов, определяют движение молекул растворителя в сторону раствора с большей концентрацией осмотически активных частиц. Осмотическое равновесие будет достигнуто при выравнивании концентрации соли в растворах, разделенных полупроницаемой мембраной, и сопровождается увеличением объема раствора, в котором концентрация соли исходно была выше.

Структуры, разделяющие компартменты биологических растворов, обладают свойствами полупроницаемых мембран, пропускающих не только молекулы воды, но и вещества с большей молекулярной массой, за исключением белков. В этой связи для биологических растворов важной характеристикой является давление, обусловленное белками, — коллоидно-осмотическое (онкотическое). Ограниченная способность белков к перемещению в пределах компартментов внутренней среды, их различная концентрация в этих компартментах, а значит, и связанное с ними коллоидно-осмотическое давление важны для направленного движения воды в организме (подробнее см. в разделе «Осмос, тоничность, осмолярность»). Связанный с белками заряд (в биологических средах отрицательный) определяет характерный электролитный состав взаимосвязанных биологических растворов. Разность концентраций электролитов в жидкостных пространствах обусловлена характером взаимодействия биологических пространств организма, разделенных ограниченно проницаемыми мембранами для молекул пептидной природы — высокомолекулярных электролитов.

Концентрация белков в интерстициальной жидкости составляет 4 г/л, в лимфе — 39 г/л, в плазме — 66–80 г/л, во внутриклеточном пространстве — 150 г/л. Разность концентраций белков соответственно определяет и разность ассоциированных с ними избыточных отрицательных зарядов. А это значит, что сохранение электронейтральности растворов в жидкостных пространствах достигается перераспределением низкомолекулярных отрицательно заряженных электролитов, главным образом ионов хлора и бикарбоната (эффект Гиббса–Доннана).

Распределение и нормальное содержание электролитов в индикаторных жидкостях внутренней среды и цитоплазме клеток приведено на рис. 4.

Значительные различия в количественном распределении отдельных электролитов между внутри- и внеклеточной жидкостями обусловлены не только отличиями в способности разных ионов перемещаться между ними через биологические мембраны. Так, преобладающие во внеклеточной жидкости ионы натрия, хлора и гидрокарбоната,

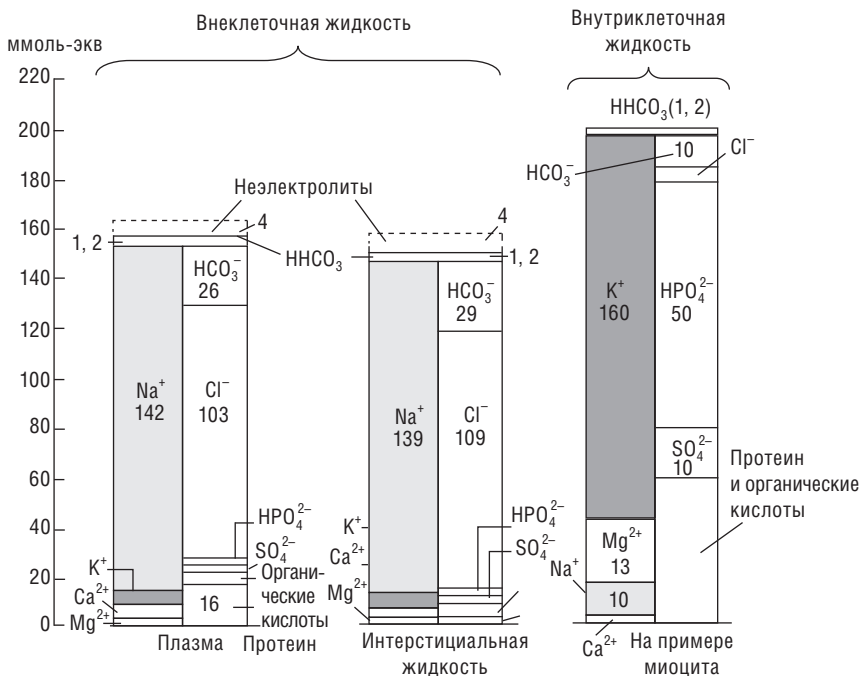


Рис. 4. Распределение и нормальное содержание электролитов в индикаторных жидкостях внутренней среды и цитоплазме клеток

а во внутриклеточной — калия, магния, фосфатов и сульфата сопоставимы по способности проникать через цитоплазматическую мембрану клеток. Однако регулируемая проницаемость ионных каналов в цитоплазматической мембране в сочетании с функционирующими в ней АТФ-зависимыми транспортными механизмами противостоят стремлению различных ионов к равномерному распределению во взаимосвязанных через цитоплазматическую мембрану растворах.

Парацеллюлярный перенос электролитов всегда является пассивным процессом — это их диффузия (конвекция) через межклеточные промежутки в направлении электрохимического или концентрационного градиента. Парацеллюлярное движение электролитов посредством диффузии сочетается с их переносом межклеточным током воды (следование за растворителем) под действием осмотических или гидростатических сил. Всасывание воды и минеральных солей парацеллюлярным путем весьма существенно в проксимальных отделах кишечника, канальцевой системе почек. Движущие силы парацеллюлярного перемещения электролитов формируются в результате их трансцеллюлярного транспорта.

Трансцеллюлярный перенос электролитов возможен благодаря работе Na^+, K^+ -АТФазы, функциональная активность которой тесно связана с работой ионных каналов и системой активного транспорта органических и неорганических ионов.

Na^+, K^+ -АТФаза является ключевым белком цитоплазматической мембраны всех типов клеток, осуществляющим освобождение энергии АТФ для создания электрохимического и концентрационного градиентов Na^+ и K^+ между внеклеточным и внутриклеточным пространствами.

В механизме трансцеллюлярного транспорта иона натрия эпителиальными клетками кишечника, равно как и другими эпителиальными клетками, в настоящее время общепринятой является двухмембранная модель активного транспорта Na^+ , предложенная Кефед-Джонсеном и Уссингом (Koefoed-Johnsen, Ussing, 1958) и в дальнейшем модифицированная Уссингом и Виндхагером (Ussing, Windhager, 1964). Схема двухмембранной модели Кефед-Джонсена и Уссинга представлена на рис. 5.

Транспорт натрия через эпителиальные клетки является результатом координированной активности Na^+, K^+ -АТФазы, расположенной на базолатеральной мембране, и Na^+ -каналов, локализованных на апикальной мембране эпителиальных клеток. Na^+, K^+ -АТФаза, удаляющая натрий из клеток за счет освобождения энергии АТФ, поддерживает его низкую внутриклеточную концентрацию, что создает возможность его перемещения через натриевые каналы и систему активного транспорта апикальной мембраны в цитозоль по концентрационному градиенту.

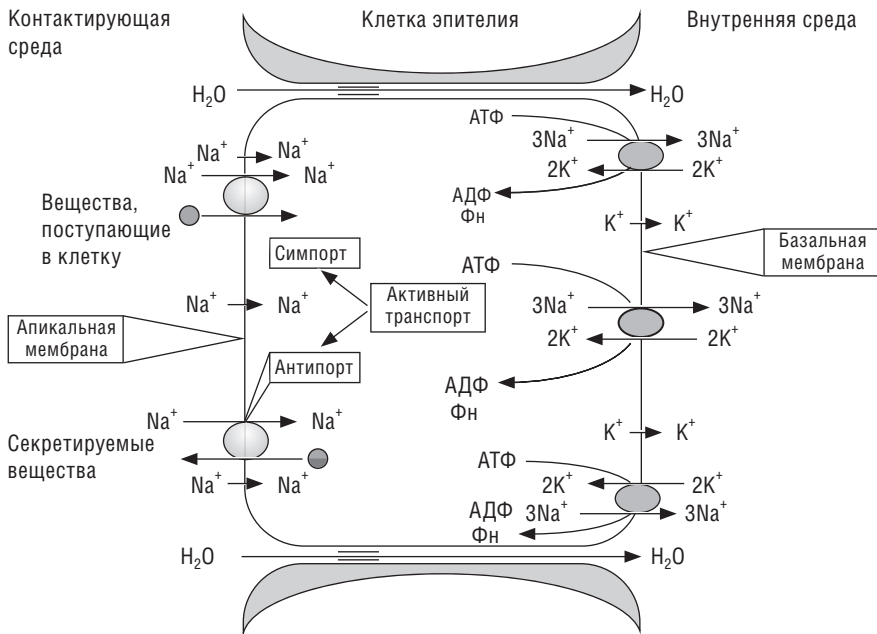


Рис. 5. Двухмембранная модель транспорта натрия в эпителии: АДФ — аденозиндифосфат; Фн — неорганический фосфат

Калий, поступающий в клетку благодаря работе Na^+, K^+ -АТФазы, удаляется по калийселективным каналам базолатеральной мембраны за счет электрохимического градиента. Вследствие процессов направленного транспорта натрия и калия в микроокружение клетки со стороны базолатеральной мембраны их количество возрастает, создавая осмотический и электрохимический градиенты относительно внеклеточного микроокружения со стороны апикальной мембраны. Осмотический и электрохимический градиенты являются движущей силой парацеллюлярного перемещения воды и различных ионов.

Электролиты выполняют в организме следующие физиологические функции:

- определяют надмолекулярную организацию структуры воды, упорядоченный характер перемещения молекул воды между клетками и внутренней средой, внутренней и внешней средами;
- отвечают за осмолярность жидкостей тела;
- образуют биоэлектрический потенциал;
- катализируют процессы обмена веществ;

- определяют реальный pH жидкостей тела;
- упрочняют структуру костной ткани;
- формируют депо биологически доступной формы энергии;
- участвуют в процессах свертывания крови;
- обладают иммуномодулирующей активностью;
- являются структурно-функциональным компонентом системы регуляции активности пролиферативных, дифференцировочных и апоптотических процессов в клетках организма.

Индикаторными жидкостями внутренней среды, по содержанию электролитов в которых судят о сбалансированности их обмена, являются цельная кровь, плазма (сыворотка) крови, цитозоль эритроцитов. Полнота оценки обмена воды и электролитов достигается при дополнительном изучении их содержания в моче. Концентрацию электролитов в Международной системе единиц (СИ) выражают в мэкв/л и ммоль/л.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Общее количество воды в организме человека зависит от количества жировой ткани, в которой ее содержание составляет около 30%. В «обезжиренном теле» (с учетом 10% липидов, участвующих в построении морфологических структур клеток) количество воды достигает 72–73%. Наибольшее количество воды содержится в организме новорожденных, что объясняется большим внеклеточным пространством. К первому году жизни ребенка количество воды в его теле заметно снижается, прежде всего, за счет внеклеточного пространства. Количество воды на 1 кг массы тела у детей все же больше, чем у взрослых, однако на 1 м² поверхности тела содержание жидкости у детей значительно меньше. Водный обмен у детей протекает более интенсивно, чем у взрослых, у которых вся вода в организме обновляется примерно каждый месяц, а внеклеточное водное пространство — каждую неделю. У грудного ребенка время пребывания молекулы воды в организме составляет 3–5 дней. В отличие от взрослых у детей раннего возраста отмечается большая проницаемость клеточных мембран, а фиксация жидкости в клетке и межклеточных структурах более слабая. Особенно это касается межуточной ткани, так как кислые мукополисахариды основного вещества определяют прочность этой связи. К периоду полового созревания содержание воды составляет у мужчин 55–60%, у женщин — 46–55% (рис. 6). Причиной различий в содержании воды в организме мужчин и женщин является количество у них жировой ткани, на которую у мужчин приходится 12–25% массы тела, а у женщин — 25–35%; содержание

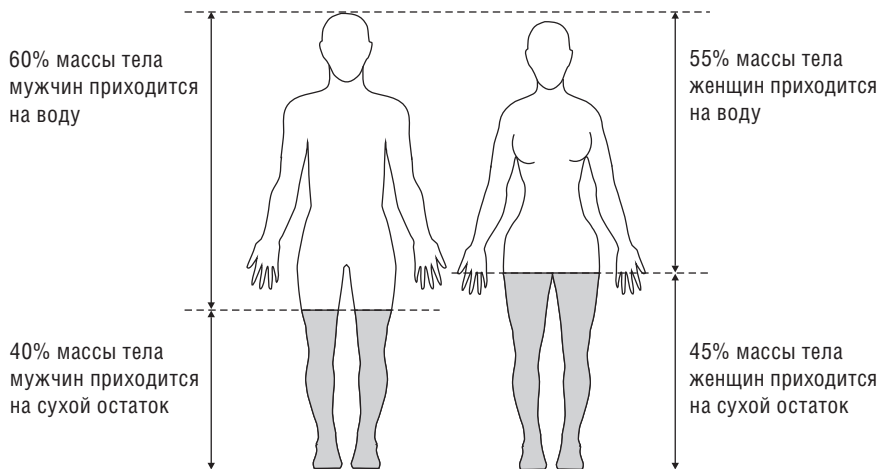


Рис. 6. Содержание воды в общей массе тела в организме мужчин (слева) и женщин (справа)

воды в жировой ткани составляет 30% ее массы, что и предопределяет различия в количестве воды в организмах мужчин и женщин.

Определение общего количества воды в организме в эксперименте проводят, используя методики с оксидами дейтерия (D_2O) и трития (T_2O). Однако этот подход неприменим в клинической практике. Величину отдельных пространств, занимаемых жидкостью, можно определять с помощью методов разведения с применением веществ, равномерно распределяющихся или во всех жидкостях организма, или только во внеклеточной жидкости (хлоридное пространство), или только в плазме крови, либо можно определить лабильную, не связанную с кислыми мукополисахаридами воду (инулиновое пространство). У ребенка объемы хлоридного и инулинового пространств почти одинаковы — 41,2 и 40% массы тела, у взрослого же они соответственно равны 26,4 и 16%, что свидетельствует о большей лабильности водного обмена у детей.

Физиологически детерминированное содержание воды в организме независимо от возраста, вида деятельности и в какой-то степени от характера заболевания позволяет в большинстве случаев использовать способ упрощенного расчета ее общего количества в организме с помощью следующего выражения:

$$\text{масса тела, кг} \times 0,6 \text{ (мужчины)}$$

или

$$\text{масса тела, кг} \times 0,5 \text{ (женщины)}.$$

Половина всей воды организма находится в мышечной ткани, выполняющей функцию депо.

В целом общая масса воды в организме распределена таким образом, что $2/3$ ее содержится во внутриклеточном пространстве, а $1/3$ находится вне клеток (рис. 7).

В организме человека присутствует еще один компартмент, содержащий воду, но его вклад в общую структуру водного обмена организма, как правило, не рассматривается. Связан он, собственно, с биологическими мембранами. Воду, входящую в состав биологических мембран, разделяют на связанную, свободную и захваченную.

Связанная вода присутствует в мембранах клеток в виде одиночных молекул и гидратных оболочек. Одиночные молекулы располагаются в углеводородной зоне мембраны. Гидратные оболочки образуются вокруг полярных частей молекул белков и липидов. Гидратные оболочки основных структурных липидов состоят обычно из 10–12 молекул воды. Эта вода осмотически неактивна и не способна растворять какие-либо вещества.

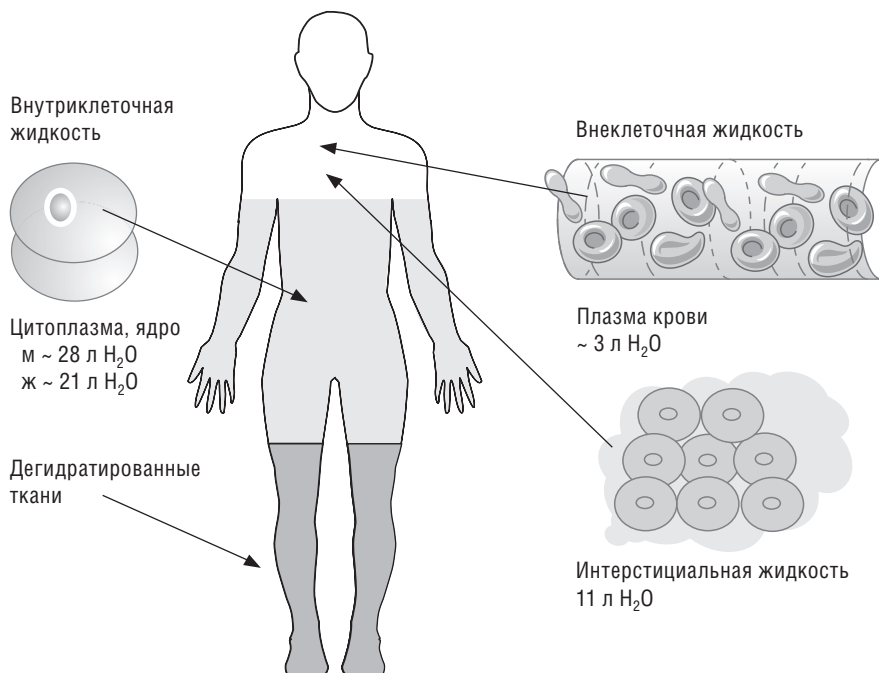


Рис. 7. Содержание воды в различных жидкостях тела: м — у мужчины; ж — у женщины

Свободная вода характеризуется способностью совершать изотропное движение в пределах мембраны, характерное для жидкой воды. Этой фракции присуща осмотическая активность. Она может покидать пределы биологической мембраны, обмениваясь с молекулами воды вне- или внутриклеточного пространства.

Вода, которая определяется в центральной части мембран между липидными бислоями, составляет фракцию захваченной воды. Захваченной воде присущи свойства свободной воды, однако она медленно обменивается с внемембранными фракциями из-за физической разобщенности.

Все фракции воды являются структурными компонентами мембран, определяя их стабильность и функциональные свойства. Вода биологических мембран не остается интактной при тех или иных видах расстройств водного обмена, однако закономерности изменений водных компонентов мембраны, их роль в нарушении функций мембран остаются практически не изученными.

Вода внутриклеточной жидкости

Вода внутриклеточной жидкости занимает в клетках пространство, предназначенное для метаболических процессов. Количество воды внутриклеточной жидкости в пересчете на массу тела в среднем составляет:

- у женщин — 30% (21 л);
- у мужчин — 40% (28 л).

В отдельной клетке на воду приходится 75—85% ее массы. Исключением являются жировые клетки, в которых, как отмечено выше, вода составляет 30% клеточной массы. При потере некоторой части воды в клетках понижается интенсивность обмена. Активность одноклеточных и многоклеточных организмов в таких условиях очень схожа: и те и другие временно утрачивают явные признаки жизни. Такое состояние организмов называется анабиозом. Анабиоз обратим, поступление воды в клетки приводит к восстановлению их метаболической и физиологической активности и, соответственно, проявлению признаков жизнедеятельности всего организма. Значительные потери воды клетками вызывают их гибель. Однако для клетки опасны не только потери воды, но и ее избыточное поступление, которое также приводит к расстройствам ее метаболической и физиологической активности. Симптомокомплекс расстройств такого варианта обмена воды в организме определяют как «водное отравление» (подробнее см. в подразделе «Гипотоническая гипергидратация»). За исключением состояний обез-

воживания и гипергидратации, количество воды во внутриклеточном пространстве физиологически детерминировано и относительно постоянно, что позволяет рассчитать его по следующей формуле:

$$\begin{aligned} & \text{вода внутриклеточной жидкости} = \\ & = \text{общая вода тела, л} - \text{внечклеточная вода, л.} \end{aligned}$$

Вода внечклеточной жидкости

Вода внечклеточной жидкости — это вода внутренней среды организма, включающая жидкую часть крови — плазму, лимфу, интерстициальную и трансселлюлярную жидкости. На нее приходится около 20% массы тела. Относительно массы тела эта величина физиологически детерминирована и практически постоянна, что позволяет рассчитать объем воды во внечклеточной жидкости, л, по формуле:

$$\text{объем воды во внечклеточной жидкости} = \text{масса тела, кг} \times 0,2.$$

Более точно определить величину внечклеточного пространства и объем в нем воды можно, используя методики с инулином, маннитолом, тиосульфатом и другими веществами, распределяющимися только во внечклеточной жидкости. Расстройства обмена воды и электролитов в различных компартментах внечклеточного пространства развиваются по определенным законам. Их значимость для организма также различна и определяется объемом физиологической нагрузки, выполняемой биологической жидкостью компартмента.

Вода плазмы крови

Плазма крови — жидкая часть крови, освобожденная от клеточных элементов, на 90% состоящая из воды. Объем плазмы крови достаточно точно можно определить с помощью меченого альбумина. Концентрация электролитов в плазме или сыворотке также легко определяется. И эти данные помогают понять характер нарушений водного и солевого баланса.

После удаления белков из плазмы оставшийся солевой раствор обозначают как воду плазмы. Для определения воды, л, и объема плазмы, л, у здорового человека используют следующие выражения:

$$\text{количество воды плазмы крови} = \text{масса тела, кг} \times 0,040;$$

$$\text{объем плазмы крови} = \text{масса тела, кг} \times 0,043.$$

Из объемов плазмы и форменных элементов складывается объем крови, который равен 6–7% массы тела в зависимости от пола и телосложения в увеличивающейся пропорции от тучного до атлетического.

Вода интерстициальной жидкости

Интерстициальная жидкость — это та часть внеклеточной жидкости, которая контактирует со всеми клетками организма, она образуется вследствие фильтрации плазмы крови. Количество интерстициальной жидкости, определяемое с помощью ^{125}I -альбумина или инулина, составляет 15% массы тела.

Интерстициальная жидкость макроскопически не выявляется в виде текучего раствора в обособленном полостном образовании, ее перемещение осуществляется через взаимосвязанные микропространства в межклеточном матриксе. В этой связи получить ее образец для анализа практически очень сложно. Микропространства межклеточного пространства формируются в структуре геля, образованного гидрофильными коллагеновыми (90%) и неколлагеновыми (10%) белками. Межклеточный матрикс можно сравнить с фильтром на пути веществ и соединений к клеткам. Необходимые клеткам органические и минеральные соединения: электролиты, вода, глюкоза, аминокислоты и другие вещества — проходят через микропространства такого фильтра. Однако для больших молекул, таких как белки, межклеточный матрикс является непроницаемым барьером. Клетки, включая иммунциты, микроорганизмы, опухолевые клетки, преодолевают межклеточный матрикс, разрушая его структуру на пути своего перемещения посредством секреторируемых и связанных с внешней поверхностью мембраны протеолитических ферментов.

Если поступление жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство ткани или органа превышает ее отток, то в ткани образуется избыток жидкости, макроскопически определяемый как отек ткани. В этом случае из отечной области микроиглой удастся извлечь достаточное для анализа количество раствора.

По своему электролитному составу интерстициальная жидкость схожа с безбелковым фильтратом плазмы крови. Однако в интерстициальной жидкости повышено содержание анионов, преимущественно хлора и бикарбоната, снижено содержание катионов, преимущественно натрия. Такие особенности электролитных составов плазмы крови и интерстициальной жидкости хорошо согласуются с законом распределения электролитов между двумя растворами, связанными полупроницаемой мембраной (закон Гиббса—Доннана) (см. рис. 4).

В массе интерстициальной жидкости на электролиты приходится не более 1% вещества. Таким образом, практически всю массу интерстициальной жидкости составляет вода. Количество воды в интерстициальном пространстве представляет собой переменную величину, что

особенно очевидно при водных нагрузках или недостатке воды. Так, при кровопотере и передозировке вводимой жидкости интерстициальное пространство выступает в роли объемного буфера. Поступление в организм человека объема гипотонической жидкости, в 5 раз превышающего объем крови, на практике только на 30% увеличивает объем циркулирующей жидкости. Передозировка изотонических растворов вообще в незначительной степени отражается на внутрисосудистом компартменте, влияя главным образом на величину интерстициального пространства. Потеря организмом изотонической жидкости уменьшает количество воды в интерстициальном пространстве, тогда как ее количество в циркулирующей крови останется практически без изменений.

Вода лимфатической жидкости

Лимфа (от лат. *lympha* — чистая вода, влага) — интерстициальная жидкость, которая после контакта с каждой клеткой через лимфатические щели поступает в лимфатические сосуды. Продвигаясь по ним, лимфа проходит через лимфатические узлы, где ее состав существенно меняется, в основном за счет поступления в нее лимфоцитов. Именно поэтому принято различать периферическую лимфу, не прошедшую ни через один лимфоузел, промежуточную лимфу, прошедшую через один-два лимфоузла на периферии, и центральную лимфу перед ее поступлением в кровь, например в грудном лимфатическом протоке. Через лимфу и кровяное русло осуществляется межклеточный обмен и удаление продуктов клеточной жизнедеятельности организма печенью, почками, железами пищеварительной системы и кожи.

В течение суток в кровяное русло здорового человека поступает от 1 до 2 л лимфы. Электролитный состав лимфы отличается от такового плазмы крови и сопоставим с интерстициальной жидкостью, что соответствует морфологическим данным о формировании этой фракции интерстициальной жидкости и ее функции. Удельное содержание воды в лимфе меньше, чем в интерстициальной жидкости, что обусловлено спектром физиологических функций, выполняемых лимфой в различных органах и организме в целом.

Лимфа выполняет следующие функции или участвует в их реализации:

- 1) поддержание постоянства состава и объема интерстициальной жидкости и микросреды клеток;
- 2) возврат белка из тканевой среды в кровь;
- 3) участие в перераспределении жидкости в организме;
- 4) обеспечение гуморальной связи между тканями и органами, лимфоидной системой и кровью;

- 5) всасывание и транспорт продуктов гидролиза пищи, особенно липидов, из желудочно-кишечного тракта в кровь;
- 6) обеспечение механизмов иммунитета путем транспорта антигенов и антител, переноса из лимфоидных органов плазматических клеток, иммунных лимфоцитов и макрофагов.

Содержание белка в лимфе колеблется в зависимости от ее источника. Лимфа шейных протоков содержит около 3% белка, подкожная лимфа — 0,25%, а в лимфе печени количество белка достигает 6%. Отношение количества альбуминов к количеству глобулинов в лимфе, как правило, значительно выше, чем в плазме; обычно оно варьирует от 3:1 до 5:1. Лимфа также содержит фибриноген и протромбин, что обеспечивает ее способность к медленному свертыванию.

Таким образом, высокомолекулярные компоненты лимфы, клеточные элементы ее состава являются теми составляющими, которые уменьшают удельное содержание воды в этой фракции внеклеточной жидкости.

Вода цереброспинальной жидкости

Цереброспинальная жидкость (ликвор) находится в желудочках головного мозга, субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга; по механизму образования и составу она близка к интерстициальной жидкости. Количество ликвора в боковых желудочках — 20–30 мл; в III и IV желудочках — 3–5 мл; в подпаутинном пространстве головного мозга — 20–30 мл; в подпаутинном пространстве спинного мозга — 50–70 мл. Суммарный объем ликвора у взрослого человека составляет около 120–140 мл.

Ликвор постоянно обновляется со скоростью 0,2–0,8 мл/мин. При максимальной скорости секреции ликвора его вновь образованное количество в сутки составляет 1150–1200 мл, что означает более чем семикратное обновление этой фракции трансцеллюлярной жидкости. Однако это количество не является предельной величиной. При хирургическом дренировании за этот же промежуток времени можно получить несколько литров ликвора.

Ликвор является промежуточной средой для обмена веществ между частью нервных клеток и кровью. Он транспортирует питательные вещества от хориоидальных кровеносных сосудов к нервным клеткам, которые обменивают их на продукты собственного метаболизма, и далее ликвор возвращается в кровь сосудов поясничной области. Основная часть клеток центральной нервной системы получает питательные вещества через кровеносные сосуды.

Состав цереброспинальной жидкости свидетельствует о том, что она в основном является ультрафильтратом плазмы. Жидкость, взятая из поясничной области, большой цистерны или желудочков, всегда находится в осмотическом равновесии с плазмой и содержит от 15 до 40 мг белка в 100 мл; отношение концентраций альбуминов и глобулинов равно 4, липиды плазмы отсутствуют. Состав ряда физиологически значимых катионов и анионов цереброспинальной жидкости приведен в табл. 1.

Таблица 1

Электролитный состав цереброспинальной жидкости

Компонент	Референтные значения	Единицы измерения (СИ)
Калий	2,6–2,9	ммоль/л
Кальций	0,9–1,35	ммоль/л
Магний	1,05–1,7	ммоль/л
Натрий	135,0–155,0	ммоль/л
Неорганический фосфор	0,4–0,8	ммоль/л
Хлор	115–125	ммоль/л
Бикарбонат	22,0–25,0	ммоль/л
Глюкоза	2,5–4,4	ммоль/л
Лактат	1,0–2,8	ммоль/л
Пируват	65,0–150,0	мкмоль/л
Общие свободные аминокислоты	750,0–850,0	мкмоль/л
Молочная кислота	6,0–18,0	мкмоль/л
Мочевина	1,0–5,5	ммоль/л

Вода трансцеллюлярных жидкостей

Трансцеллюлярные жидкости находятся в различных полостях организма, имеют отличия между собой и плазмой крови по электролитному составу, количеству осмотически активных частиц, образуются посредством ультрафильтрации, диффузии и секреции. В зависимости от места локализации различают синовиальную жидкость (заполняет полости суставов), водянистую влагу (заполняет переднюю камеру глаза) и некоторые другие. В норме суммарный объем этих жидкостей составляет 2,4–3,0% массы тела (1,5–2,0 л у человека массой 70 кг).

Трансцеллюлярные жидкости являются частью внутренней среды организма и обеспечивают постоянные условия для выполнения физиологических функций определенными группами клеток.

Водянистая влага

Водянистая влага заполняет переднюю камеру глаза, поддерживает необходимый уровень внутриглазного давления и питает лишенные сосудов роговицу и хрусталик. Ее объем в человеческом глазу составляет приблизительно 0,25 мл. В норме водянистая влага имеет низкое содержание белка — около 0,05 г в 100 мл. Отношение концентрации альбуминов к концентрации глобулинов обычно бывает того же порядка, что и в плазме крови обследуемого пациента. Концентрации способных к диффузии веществ не отличаются значительно от таковых в плазме крови, однако концентрация аскорбиновой кислоты в водянистой влаге выше в 20 раз.

Водянистая влага секретируется цилиарным телом, попадает в переднюю камеру из задней камеры глаза и удаляется через канал Шлемма. Опыты с изотопами показали, что обмен воды за минуту соответствует обмену ~ 20 об.% водянистой влаги. Это обновление (особенно электролитов) происходит главным образом путем обменной диффузии со стекловидным телом, радужной оболочкой, цилиарной мышцей, а также с роговицей и хрусталиком во время прохождения жидкости через глаз. Закрытие выводных каналов для жидкости повышает внутриглазное давление, приводя к *глаукоме*.

Если удалить нормальную водянистую влагу, передняя камера быстро заполняется жидкостью, называемой *плазмодной водянистой влагой*. Эта жидкость содержит большие количества белка, и при повторении такого цикла жидкость, заполняющая переднюю камеру, постепенно становится неотличимой от плазмы.

Задняя камера глаза заполнена стекловидной влагой, состав которой характеризуется присутствием заполняющего коллагеновую матрицу геля (стекловидное тело) гиалуроновой кислоты, секретируемой сетчаткой. Обмен растворенных веществ между стекловидным телом и кровью осуществляется через сетчатку; частично такой обмен происходит и с водянистой влагой в передней камере глаза. Наряду с обменом путем диффузии имеет место активный транспорт ряда ионов.

Вода синовиальной жидкости

Вода синовиальной жидкости заполняет полости суставов. Относительная плотность синовиальной жидкости составляет 1,010—1,015 г/мл. В спектре электролитов в синовиальной жидкости определяются Na^+ , Cl^- , она содержит также протеогликаны, образуемые клет-

ками синовиальной оболочки. В норме рН синовиальной жидкости составляет 7,3–7,4, ее удельная плотность приблизительно равна 1,010, а содержание белка — около 1%; отношение количества альбуминов к количеству глобулинов приблизительно равно 4. Фибриноген отсутствует. Концентрация небелковых азотистых соединений несколько ниже, чем в плазме; липиды обычно отсутствуют, а концентрация глюкозы изменчива. Присутствие гиалуроновой кислоты — около 0,85 г на 100 мл — обуславливает высокую вязкость синовиальной жидкости; ее относительная вязкость колеблется от 50 до 200, составляя в среднем 125. При воспалительных заболеваниях суставов, и в частности при ревматоидном артрите, происходит увеличение объема суставной жидкости и содержания в ней белка. При увеличении концентрации белка в синовиальной жидкости наблюдается снижение количества и средней молекулярной массы гиалуроновой кислоты.

Между синовиальной жидкостью и плазмой происходит обмен электролитами и легко диффундирующими веществами, тогда как частицы большего размера могут выйти из внутрисуставного пространства только по лимфатическим сосудам.

Гетерогенный характер внеклеточной жидкости предопределил выделение той ее фракции, в которой сопоставимы скорости обмена воды. В эту фракцию объединяют воду плазмы и часть воды интерстициальной жидкости, обозначив ее как физиологически активный объем; он составляет 15% массы тела, тогда как содержание воды всей внеклеточной жидкости достигает 20%.

Внеклеточная жидкость обменивается с клетками и внешней средой своими компонентами, включающими воду и электролиты. В основе обмена воды и электролитов между компартментами организма и между компартментами и внешней средой лежат как биохимические, АТФ-зависимые механизмы активного транспорта, так и физико-химические процессы, среди которых одним из ключевых составляющих является осмос.

ОСМОС, ТОНИЧНОСТЬ, ОСМОЛЯРНОСТЬ

Осмозом, как отмечено выше, называется процесс самопроизвольного перехода растворителя (воды) через полупроницаемую мембрану в раствор или из раствора с меньшей концентрацией растворенного вещества в более концентрированный раствор (рис. 8).

Полупроницаемыми мембранами по отношению к водным растворам могут быть как структуры растительного и животного происхождения (стенки кишечника, мочевого пузыря, кровеносных сосудов), так

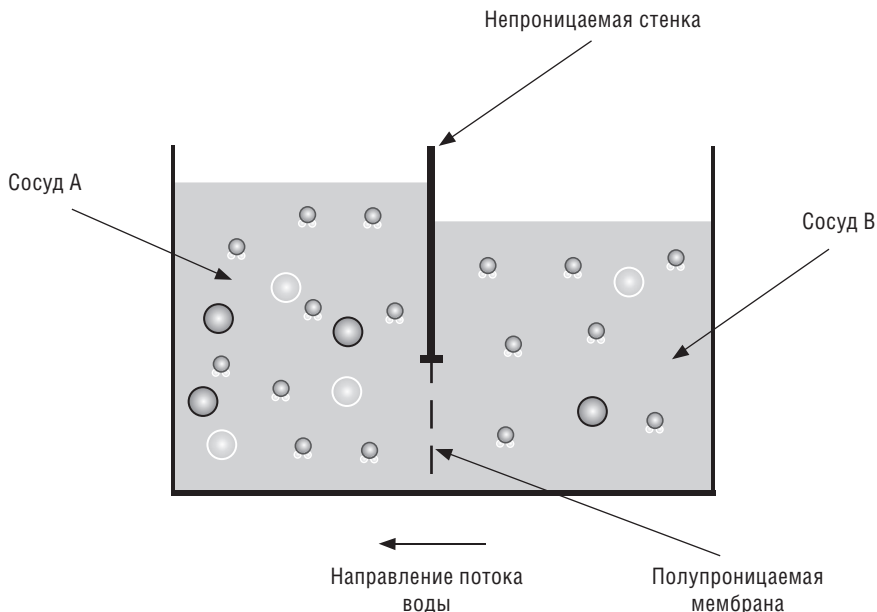


Рис. 8. Явление осмоса на примере растворов с разной концентрацией соли. Направление потока воды через полупроницаемую мембрану следует из раствора с меньшей концентрацией соли (сосуд В) в раствор с большей концентрацией соли (сосуд А). Преобладающее перемещение воды из сосуда В в сосуд А будет продолжаться до выравнивания концентрации соли в растворах, разделенных полупроницаемой мембраной

и искусственно полученные материалы (пленка коллодия, целлофан, пергамент). Такие мембраны обладают свойством свободно пропускать молекулы только одного компонента раствора — растворителя и задерживать молекулы растворенного вещества. Способность раствора вызывать движение воды в клетку или из нее называют тоничностью.

Осмолярность является количественной мерой осмотических свойств раствора. Осмолярность показывает суммарную концентрацию осмотически активных частиц в 1 л раствора. Если осмотические свойства раствора количественно выражают через осмолярность, то это означает, что концентрация осмотически активных частиц дана на 1 кг растворителя.

При осмосе скорость диффузии молекул растворителя через мембрану в прямом и обратном направлениях зависит от следующих причин:

- неодинаковых концентраций растворителя в различных частях системы;

- различий свободных поверхностей мембран со стороны чистого растворителя и раствора, где часть поверхности мембраны занята частицами растворенного вещества;
- различий в подвижности молекул растворителя в чистом растворителе и в растворе, где есть межмолекулярное взаимодействие между веществом и растворителем.

Со временем вследствие уменьшения разности концентраций растворителя в разделенных частях системы и появления избыточного гидростатического давления со стороны раствора скорость диффузии растворителя будет изменяться. Это приведет к наступлению в системе состояния динамического равновесия, характеризующегося равенством скоростей диффузии молекул растворителя через мембрану в обоих направлениях. Стремление к выравниванию концентраций приводит к тому, что начинается «всасывание» растворителя раствором. Всасывающая сила (на единицу площади) называется осмотическим давлением ($P_{\text{осм}}$). Осмотическое давление раствора равно тому внешнему давлению, которое необходимо приложить к раствору, чтобы предотвратить осмос. Поскольку значения осмотического давления, выраженные в мм рт.ст., неудобны для клинической практики, их выражают в единицах осмоляльности — концентрации растворенных частиц в единице массы растворителя.

В общем случае осмотическое давление вычисляют по формуле Я. Вант-Гоффа:

$$P_{\text{осм}} = C \times R \times T,$$

где $P_{\text{осм}}$ — осмотическое давление, атм. или кПа; C — концентрация, моль/кг растворителя; R — универсальная газовая постоянная; T — температура, К.

Однако это уравнение справедливо только для идеальных растворов, в которых отсутствуют взаимодействия частиц. В реальных же растворах имеют место взаимодействия между молекулами вещества и растворителя, которые могут приводить или к диссоциации молекул растворенного вещества на ионы, или к ассоциации молекул вещества с образованием ассоциатов.

Для учета межмолекулярных взаимодействий в реальных растворах Я. Вант-Гофф предложил изотонический коэффициент i , отражающий отношение числа частиц, образовавшихся в растворе, к числу исходных частиц вещества. Для водных растворов электролитов вследствие диссоциации $i > 1$, причем максимальное значение для данного электролита равно числу ионов в его молекуле. Для растворов неэлектролитов, молекулы которых мало склонны к ассоциации,

$i = 1$. Для растворов, в которых вещество находится в виде ассоциатов, $i < 1$. С учетом изотонического коэффициента формула Я. Вант-Гоффа принимает следующий вид:

$$P_{\text{осм}} = i \times C \times R \times T.$$

Если осмотическое давление у растворов одинаковое, то они называются изоосмотическими (изотоническими), и между ними происходит равновесный обмен растворителем. В случае контакта растворов с различным осмотическим давлением гипертоническим (гипертоническим) будет раствор, у которого осмотическое давление больше, а гипотоническим (гипотоническим) — раствор с меньшим осмотическим давлением. Гипертонический раствор всегда будет всасывать растворитель из гипотонического вследствие стремления к выравниванию концентрации вещества за счет перераспределения растворителя между контактирующими растворами.

При приготовлении физиологических растворов необходимо учитывать осмотическую активность, и поэтому их концентрацию выражают через осмолярную или осмоляльную концентрацию. Осмолярность плазмы и клетки составляет 285–295 мосмоль/л. На клеточное осмотическое давление влияет интенсивность обмена веществ. При распаде больших молекул осмолярность повышается, при синтезе — снижается.

Осмотические взаимоотношения ответственны за распределение воды в различных жидкостных биосредах организма. Так, гипотонический раствор натрия хлорида вызывает набухание эритроцитов, гипертонический, наоборот, приводит к их сморщиванию (рис. 9).

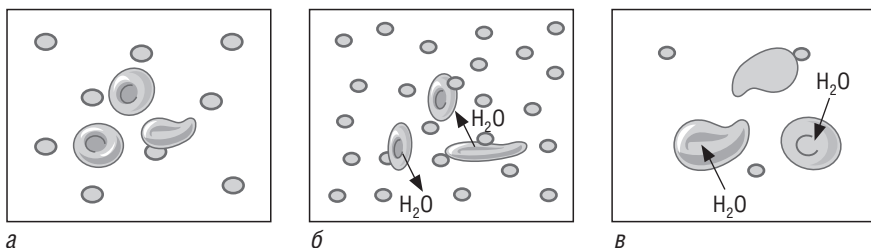


Рис. 9. Характер движения воды при нахождении эритроцитов в растворе с различной тоничностью: а — изотонический раствор. Содержание осмотически активных частиц раствора равно их количеству, в цитоплазме клетки отсутствуют силы направленного перемещения воды между цитоплазмой и раствором; б — гипертонический раствор. Содержание осмотически активных частиц выше, чем в цитоплазме, вследствие чего возникают осмотические силы перемещения воды из клетки в раствор; в — гипотонический раствор. Концентрация осмотически активных частиц в клетках выше, чем в растворе, что предопределяет поступление в них избыточных количеств воды

Изменение объема клеток обусловлено разнонаправленным движением воды через клеточные мембраны в гипертоническом и гипотоническом растворах. Ключевую роль как в осмолярности, так и в тоничности плазмы крови играет натрий. В этой связи его называют **осмотически эффективным веществом**. Напротив, мочевины, присутствующая в плазме в относительно высоких концентрациях, является **осмотически неэффективным веществом**. Она влияет на **осмолярность** плазмы крови, но практически не сказывается на ее **тоничности**, так как легко преодолевает клеточные мембраны по градиенту концентрации благодаря присутствию транспортера. По этой причине мочевины слабо влияет на движение воды из внеклеточного пространства во внутриклеточное.

Доля осмотического давления крови, обусловленная белками, называется онкотическим давлением и составляет 0,03–0,04 атм (или 2,94–3,92 кПа). Оно играет важную роль в процессах всасывания жидкостей из тканей в кровеносные сосуды.

Коллоидно-осмотическое давление

Коллоидно-осмотическое, или онкотическое, давление отражает участие белков в осмолярности. Поскольку белковые молекулы имеют большие размеры, то число их частиц на единицу массы мало. Коллоидно-осмотическое давление белков плазмы крови равно 1,6 мосмоль/л, что составляет 0,55% общей осмолярности плазмы. Наибольший вклад в онкотическое давление белков плазмы крови вносит альбумин (рис. 10).

Поскольку размер молекул альбуминов меньше размера молекул глобулинов, любое определенное количество альбумина содержит больше молекул, обуславливая большее онкотическое давление, чем глобулины с аналогичной относительной молекулярной массой.

Онкотическое давление имеет большое значение, регулируя на уровне капилляров распределение внеклеточной жидкости между интерстициальным и васкулярным пространствами (рис. 11).

Падение содержания альбумина в плазме приводит к выравниванию онкотического и гидростатического давлений в веноулярной части капилляра (рис. 12), что способствует формированию гипопропротеинемических так называемых голодных отеков.

Для количественного описания осмотических свойств растворов в лабораторной практике используют показатели измеренной осмолярности, расчетной осмолярности, осмотического промежутка, корригированной осмолярности (изложено в разделе «Расчетный метод определения осмолярности»).

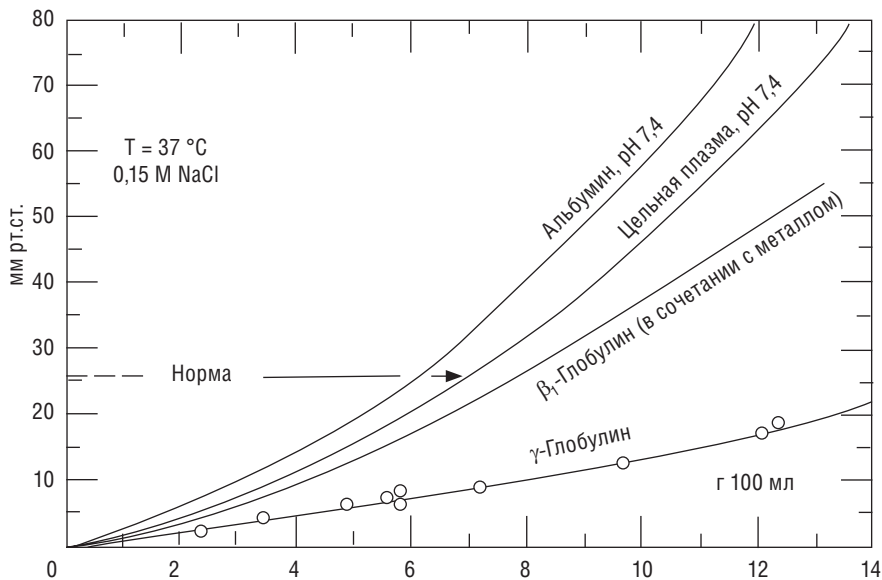


Рис. 10. Действие различных концентраций как отдельных белков плазмы крови, так и целой плазмы (горизонтальная ось) на онкотическое давление (вертикальная ось)

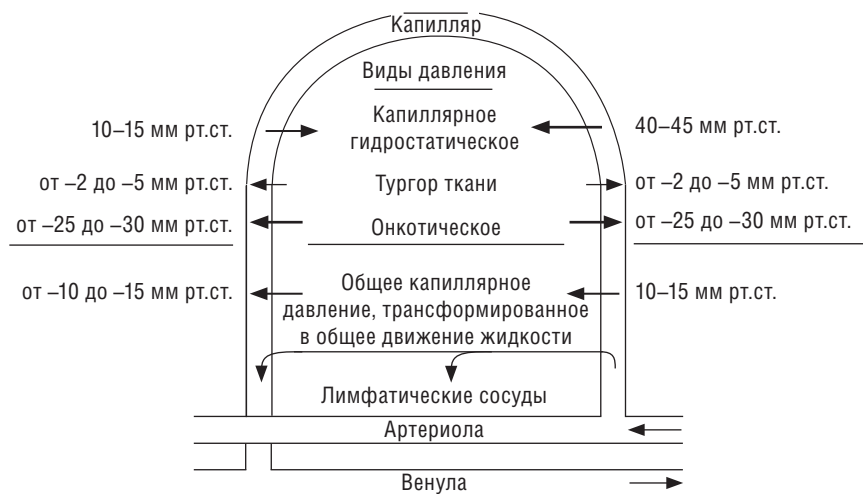


Рис. 11. Схематическое изображение сил Старлинга, регулирующих на уровне капилляров распределение внеклеточной жидкости между интерстициальным и васкулярным пространствами. Размер и направление стрелок указывают на относительную величину и направление каждой силы

Норма Альбумин 45 г/л Артериальный конец мм рт.ст.	Виды давления	Гипоальбуминемия Альбумин 10 г/л Артериальный конец мм рт.ст.
40–45	Гидростатическое	40–45
от –2 до –5	Тканевое	от –2 до –5
от –25 до –30	Онкотическое	от –10 до –15
10–15	Общее	25–30
Венозный конец мм рт.ст.		Венозный конец мм рт.ст.
10–15	Гидростатическое	10–15
от –2 до –5	Тканевое	от –2 до –5
от –25 до –30	Онкотическое	от –10 до –15
от –10 до –15	Общее	Приблизительно 0

Рис. 12. Влияние гипоальбуминемии на силы, регулирующие движение жидкости на уровне капилляров

ГОМЕОСТАЗ ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Гомеостаз воды в организме складывается из процессов ее поступления, образования в метаболических реакциях, депонирования и выделения, проходящих одновременно, взаимосвязанных и характеризующихся

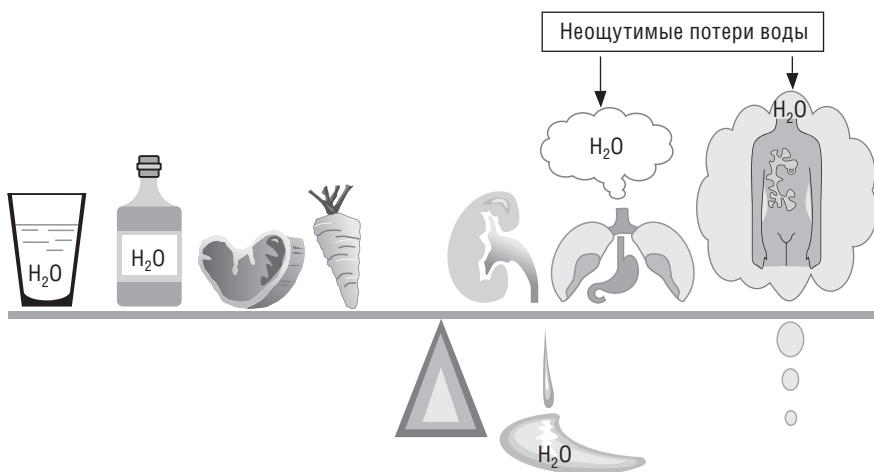


Рис. 13. Баланс воды. Поступление воды в организм (на рис. слева) уравновешено ее потерями (на рис. справа)

физиологически адекватной интенсивностью. Суточная потребность в воде для человека составляет 2,0–2,5 л. Основная часть потребляемой воды поступает в организм с питьем и пищевыми продуктами. Особенно богаты водой овощи и фрукты. В условиях физиологического комфорта основное количество воды удаляется через почки, около 5% воды — с кишечным содержимым, и значительную часть составляют неощутимые потери воды через кожу и легкие (рис. 13).

Основным депо воды в организме являются мышцы и печень, а также кожа. Эксперименты с тяжелой водой показали, что каждая молекула воды задерживается в организме на срок до 9 сут.

Поступление воды в организм

Вода, потребляемая со смешанной пищей и напитками (около 2000 мл), всасывается совместно с водой секретов желез желудочно-кишечного тракта (около 9000 мл) преимущественно в подвздошном и толстом отделах кишечника. С каловыми массами у здорового человека выделяется не более 5% общего ее количества, выводимого из организма (рис. 14).

В дополнение к воде, поступающей с напитками и пищевыми продуктами, до 300–600 мл воды в сутки образуется в процессах окисления липидов, белков и углеводов. Так, при полном окислении 100 г липидов образуется 107 мл воды. Из соответствующих количеств углеводов и белков при окислении получается 55 и 41 мл H_2O соответственно. В среднем на каждые 100 кал образуется 12 мл H_2O . Таким образом, суммарное количество вновь поступающей и образующейся воды при окислении компонентов смешанной пищи с освобождением энергии, эквивалентной 3000 ккал, составляет от 2,0 до 2,5 л.

Выделение воды из организма

При водном балансе в течение суток из организма выделяется вода в количестве, соответствующем количеству принимаемой жидкости. Минимальный объем жидкости, необходимый для выделения продуктов обмена из организма (примерно 10% или 1000 мл объема внеклеточной жидкости), называется **облигатной потерей жидкости**. В облигатные потери жидкости входят 50% воды, удаляемой почками с максимально концентрированной мочой, 13% воды, удаляемой легкими, 5% воды, удаляемой кишечником, и остальная ее часть, удаляемая кожей.

Почечные процессы выделения воды. Две почки взрослого человека имеют массу около 300 г (менее 0,5% массы тела), однако из-за относительно низкого сопротивления сосудов через почечные артерии поступает 1200 мл крови в минуту, что составляет 20–25% сердечного

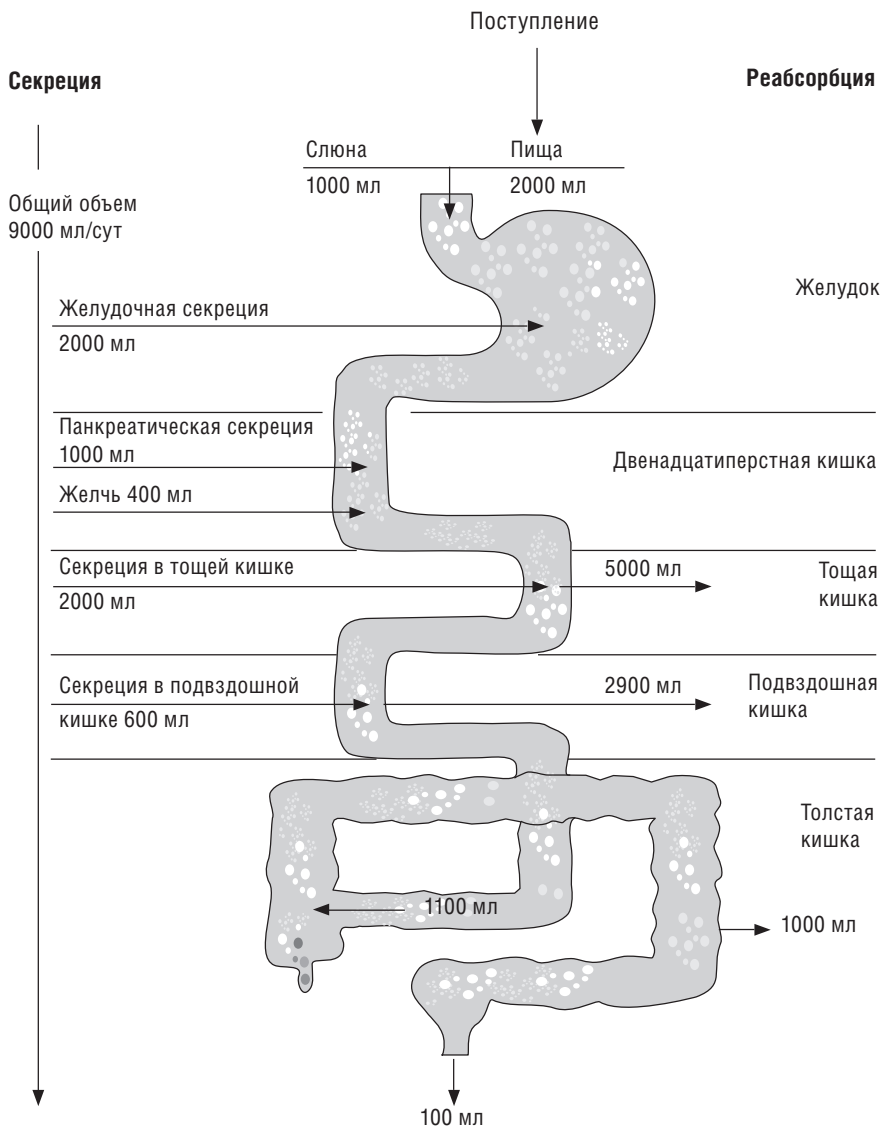


Рис. 14. Желудочно-кишечный тракт: схема поступления, секреции и реабсорбции воды

выброса в условиях покоя. Приблизительно 93% всей крови поступает в кору почки (объем коры составляет 73% общего почечного объема), 6% снабжает наружное мозговое вещество и 1% — внутреннее мозговое вещество. Скорость кровотока достигает 500 мл/мин на 100 г массы коры почки, в наружном мозговом веществе — 100 мл/мин, а во внутреннем — 25 мл/мин на 100 г его массы. За 24 ч почечный плазматок превышает 1000 л. Клубочки из этого количества плазмы фильтруют около 180 л канальцевой жидкости — первичной мочи, 1% которой выводится из организма, а остальное количество реабсорбируется. Активный и пассивный транспорт электролитов в различных отделах канальцевой системы создает условия для пассивной реабсорбции воды из канальцевой жидкости по осмотическому градиенту (рис. 15).

Вода перемещается из канальцевой жидкости в интерстициальное пространство трансцеллюлярно через специфические белковые водные поры, получившие название **аквапорины**. Аквапорины, обнаруженные

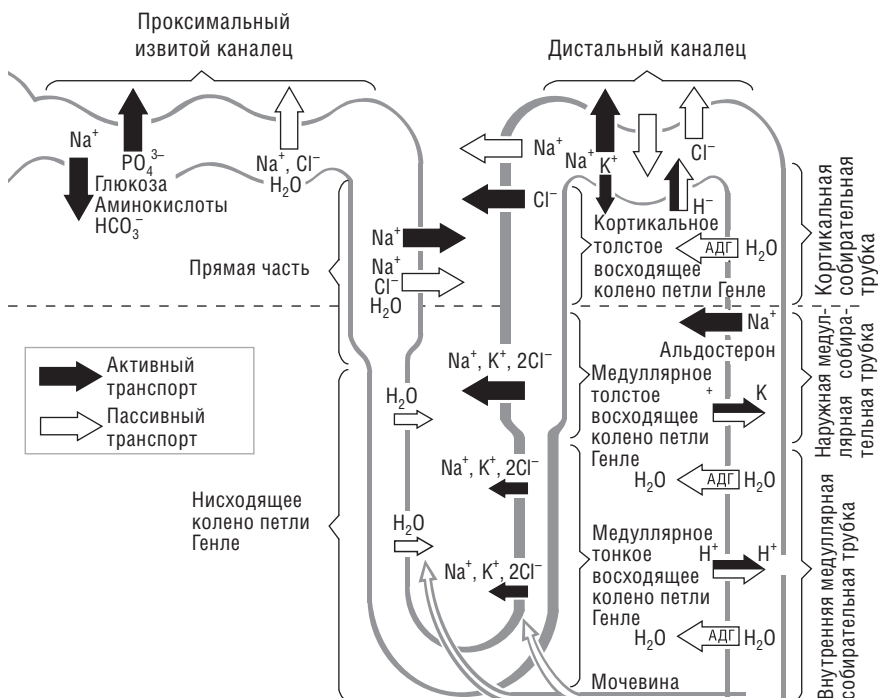


Рис. 15. Основные транспортные процессы электролитов в нефроне, обеспечивающие реабсорбцию воды (пояснение в тексте)

в мембранах клеток канальцевого эпителия человека, имеют близкую молекулярную массу (в среднем около 30 кДа), сходны по аминокислотному составу (гомология 30–40%). Функционально активная форма аквапорина представляет собой тетрамер, имеющий четыре поры для воды радиусом 0,16–0,21 нм. Типы аквапоринов, их локализация в тканях человека и функциональное назначение приведены в табл. 2.

Таблица 2

Аквапорины тканей человека

Аквапорин*	Локализация	Свойства и функциональное назначение
AQP1 (CHIP28 — channel intrinsic protein, Mr 28 kD)	Эритроциты; проксимальные канальцы и петля Генле; желчные протоки; эпителий вен, лимфатических и кровеносных капилляров; сосудистое сплетение сетчатки	Участвует в реабсорбции воды в проксимальных канальцах и петле Генле почки, в концентрировании мочи до 1200 осмоль, секреции гуморальных жидкостей тела; обеспечивает проницаемость стенок сосудов
AQP2 (AQP-CD — aquaporin in collecting duct; WCH-CD — water channel in collecting duct)	Основные клетки собирательных трубок почки (апикальная мембрана и субапикальные пузырьки)	Вазопрессинрегулируемый водный канал, участвует в реабсорбции воды в собирательных трубках почки
AQP3 (GLIP — glucose intrinsic protein)	Основные клетки собирательных канальцев почки (базолатеральные мембраны); желудочно-кишечный тракт; дыхательный эпителий; конъюнктив; эпиндима мозга; селезенка	Пропускает воду и глицерин. Участвует в реабсорбции воды в собирательных трубках почки, в реабсорбции гуморальных жидкостей тела
AQP4 (MIWC — mostly inactive water channel или mercurial-insensitive channel)	Основные клетки собирательных канальцев почки (базолатеральные мембраны); глиальные и эпендимные клетки мозга; ретина; дыхательный эпителий; эпителий желудочно-кишечного тракта	Самая высокая проводимость для воды среди AQP1–AQP4; участвует в транспорте цереброспинальной жидкости в мозге, транспорте воды глаза и из собирательных трубочек почки, гидратации дыхательных путей, в осморегуляции в ЦНС и объемной регуляции клеток
AQP6	Эпителий почечных канальцев	Участвует в транспорте воды

Примечание: * — аквапорины представлены в соответствии с новой номенклатурой, по которой они обозначаются аббревиатурой AQP и соответствующим номером, в скобках приведены синонимы.

Осмотический градиент в проксимальной части почечного канальца между жидкостями просвета канальца и компартментов корково-медуллярного вещества обеспечивается активным транспортом натрия (две трети фильтруемых соединений натрия собирается в этой части канальца в виде NaCl — 70%, и NaHCO_3 — 30%) и других осмотически активных частиц, включающих 80% бикарбоната, 96,5% глюкозы, практически 100% фосфата, сульфата и различных органических соединений. Свой вклад в формирование осмотического градиента вносит онкотическое давление в перитубулярной капиллярной сети.

Стенка почечного канальца проксимального отдела благодаря аквапоринам проницаема для воды, следующей за осмотически активными частицами в почечный интерстиций.

Учитывая, что вода в проксимальной части почечного канальца перемещается вместе с осмотически активными частицами, ее реабсорбция является изоосмотической. К концу проксимального канальца из первичной мочи реабсорбируется 60–65% воды. Изоосмотическую реабсорбцию воды в проксимальном канальце называют облигатной. Регуляция этого процесса носит опосредованный характер, а количество реабсорбируемой воды определяется количеством реабсорбируемых осмотически активных частиц. На протяжении всего проксимального канальца осмолярность канальцевой жидкости в значительной степени зависит от концентрации натрия. Именно поэтому факторы, регулирующие реабсорбцию натрия, влияют и на количество реабсорбируемой воды в этой части канальца. В почечном канальце проксимальная часть является единственным местом, где присутствует одномоментная реабсорбция воды и осмотически активных частиц. Механизм изоосмотической реабсорбции воды соответствует закономерностям клубочково-канальцевого равновесия, при котором обеспечивается пропорциональная зависимость между количествами фильтруемой в почечном клубочке и реабсорбируемой в проксимальном почечном канальце воды. Иными словами, чем больше количество фильтруемой жидкости, тем выше уровень ее реабсорбции в проксимальной части канальца.

В последующих сегментах почечного канальца (нисходящая часть петли Генле, дистальный отдел), собирательной трубочки процессы реабсорбции воды и осмотически активных частиц разобщены, однако вода реабсорбируется из канальцевой жидкости в соответствующие компартменты почечного интерстиция только при наличии осмотического градиента (см. рис. 15).

Так, стенка нисходящего отдела петли Генле, как и проксимального канальца, проницаема для воды, однако в ней практически отсутствует реабсорбция осмотически активных частиц, за исключением неболь-

ших количеств мочевины. Напротив, стенка восходящей части петли Генле непроницаема для воды, но процессы активного транспорта осуществляют реабсорбцию растворенных веществ с высокой скоростью. Вследствие этого связующий нисходящее и восходящее колено петли Генле почечный интерстиций (включающий и внутрисосудистый компартмент) оказывается гиперосмолярным по отношению к канальцевой жидкости нисходящей части петли Генле (см. рис. 15), из которой и происходит всасывание воды по осмотическому градиенту.

Процесс всасывания из противоположно направленных потоков канальцевой жидкости в коленах петли Генле получил название противоточно-возвратного механизма. В нисходящей части петли Генле всасывается около 20% отфильтрованной в клубочках воды.

Разобшение реабсорбируемых потоков воды и осмотически активных частиц еще называют образованием осмотически свободной воды. Осмолярность жидкости, выходящей из петли Генле, приблизительно равна 40 мосмоль/л, что примерно в 7 раз ниже аналогичного показателя плазмы. Осмотически свободная вода количественно составляет 15% фильтруемой клубочками жидкости.

Реабсорбция осмотически свободной воды осуществляется в дистальном канальце и собирательной трубке. Процесс находится под контролем антидиуретического гормона (см. рис. 15). Стенка дистального канальца и собирательной трубки непроницаема для воды, однако структуры клеток почечного эпителия люминальной мембраны в этой части канальца способны при действии антидиуретического гормона формировать водные поры посредством встраивания в клеточную мембрану аквапоринов AQP2, AQP4, в связи с чем реабсорбция воды носит трансцеллюлярный характер. Движущей силой реабсорбции воды является трансмембранный осмотический градиент, обеспечивающий в люминальной и базолатеральной мембранах нефрона транспортные системы осмотически активных частиц (рис. 16).

При отсутствии эффекта антидиуретического гормона образование осмотически свободной воды продолжается в дистальном канальце и по всей длине собирательной трубки. Количество осмотически свободной воды, экскретируемой за минуту, называют клиренсом свободной воды. Этот показатель рассчитывают, исходя из представлений, что образование мочи происходит из жидкости, имеющей осмолярность, равную осмолярности плазмы крови (подробнее см. «Клинико-диагностические аспекты осмометрии»). Отрицательное значение этого показателя характеризует величину **канальцевой реабсорбции осмотически свободной воды** и обозначается символом $T^c_{H_2O}$. Его значение соответствует количеству реабсорбируемой почками воды,

Плазма

Моча

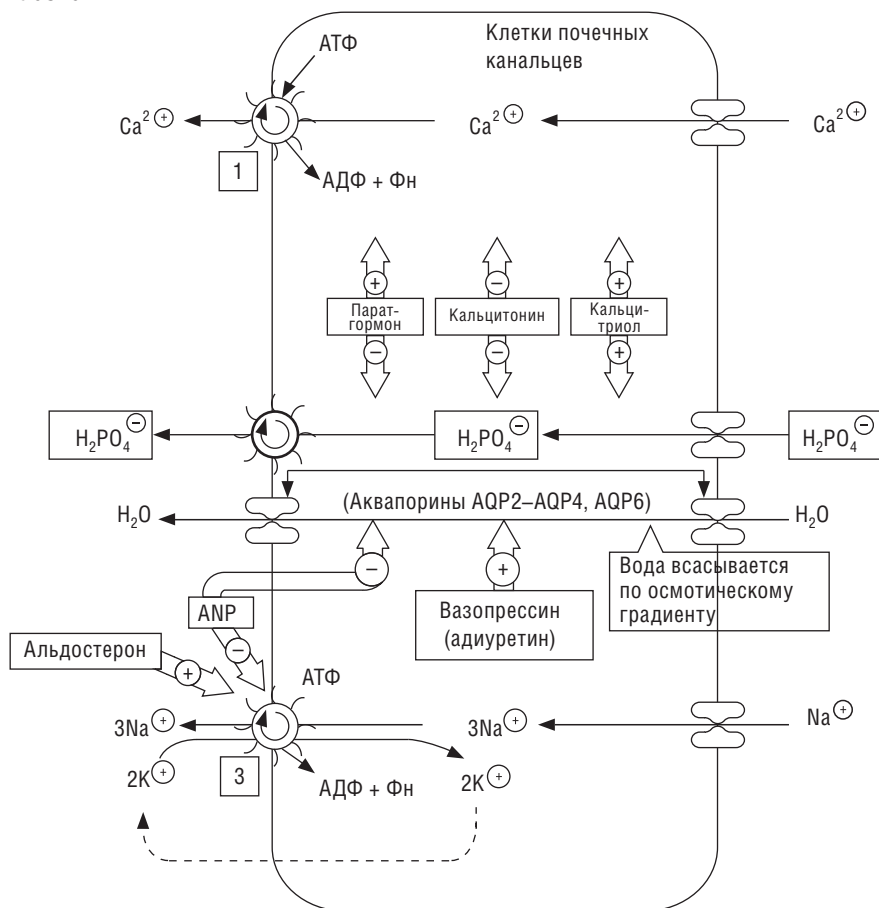


Рис. 16. Трансмембранная реабсорбция воды в дистальном отделе почечных канальцев свободной от осмотически активных веществ, и составляет около 15% общего количества фильтрата.

Таким образом, почечные механизмы удаления воды из организма обеспечивают ее выделение в составе биологического раствора — мочи. Вода является основным компонентом мочи, наличие растворенных в ней веществ характеризуют такие интегративные показатели, как плотность, осмолярность, сухой остаток. Количество в составе мочи как воды, так и растворенных веществ в норме варьирует в относительно широких пределах, что и отражает на рисунке цифровой ряд каждого показателя (рис. 17).



Рис. 17. Значения физико-химических параметров мочи

Для удаления из организма продуктов метаболизма при хорошей концентрации способности почек достаточно 700 мл мочи с относительной плотностью 1020–1022 г/л и осмолярностью 1000 мосм/л. Этот объем называют **облигатным объемом мочи**. Если бы удаление шлаков осуществлялось с изотоничной мочой (290–300 мосм/л), то для этого потребовалось бы 4 л воды. Плотность изотоничной мочи равна 1008 г/л. При объеме суточного диуреза 1320 мл осмолярность мочи равна 500 мосм/л, а относительная плотность — 1015 г/л. При физиологическом максимуме концентрационной способности почек осмолярность мочи составляет 1400 мосм/л, при объеме 500 мл и относительной плотности 1040 г/л.

Неощутимые потери воды

Неощутимые потери воды (*perspiratio insensibilis aquae*) складываются из выделения воды через кожу и легкие (рис. 18).

В условиях климатического комфорта неощутимые потери воды, практически свободной от осмотически активных частиц, составляют 900–1000 мл в сутки. Выдыхаемый воздух выводит воду в виде пара в количестве 400–500 мл. Специализированная жидкость — пот, выделяемый потовыми железами кожи, — при неощутимых потерях бедна органическими компонентами и натрия хлоридом. Объем выделяемой с потом воды составляет 500–600 мл. Неощутимые потери воды всегда существуют при жизни организма. Удаление воды через легкие не регулируемо и определяется лишь частотой и глубиной дыхания. Потери воды через легкие кратно возрастают при лихорадочных состояниях, их величина может достигать до 900–1400 мл.

Удаление воды с потом регулируется интенсивностью потоотделения и составом выделяемой жидкости. Удельная плотность пота колеблется в пределах 1,002–1,005 г/мл. Концентрации K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} и ряда других компонентов близки к тем, которые можно было бы ожидать на основании сведений об их концентрации в плазме. Концентрации Na^+

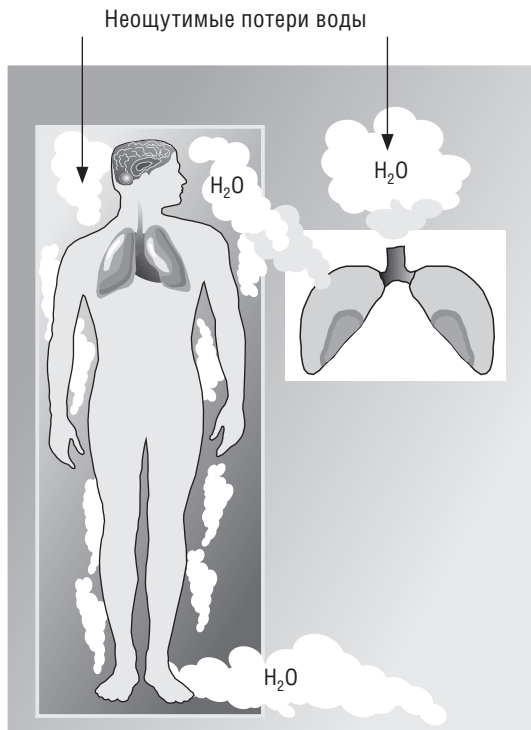


Рис. 18. Неощутимые потери воды через кожу и легкие

и Cl^- в секрете потовых желез зависят от интенсивности потоотделения и определяющих его причин.

В условиях климатического комфорта потовые железы выделяют жидкость, бедную натрия хлоридом. При повышенной температуре и влажности меняется не только объем, но и солевой состав пота. Количество пота в этих условиях может достигать 3 л в час, сопровождается преимущественной потерей Na^+ и Cl^- , концентрации которых могут достигать 75 ммоль/л. Некомпенсированная потеря значительных количеств жидкости при потоотделении может привести к гипертонической дегидратации, которая сопровождается обезвоживанием внутриклеточного и внеклеточного пространств. Солевые потери являются причиной возникающих в таких условиях судорог; их можно предотвратить включением небольшого количества поваренной соли в питьевую воду. Потери жидкости с потом лицами со старческим бессилием, пациентами, в силу различных обстоятельств не способными

обслуживать себя и самостоятельно принимать адекватное количество жидкости, приводят к гипертонической дегидратации, что требует проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Выделение натрия хлорида в большом количестве с потом имеет место не только при «ощущаемом» потоотделении, но и при кистозной болезни — врожденном заболевании, поражающем все железистые эпителиальные структуры тела или их большую часть. Концентрации натрия хлорида в жидкости, выделяемой с потом, у этих пациентов кратно превышают значения, определяемые у здоровых людей при максимальном потоотделении, и могут служить одним из диагностических признаков заболевания. При жаркой погоде у пациентов с кистозной болезнью могут возникнуть расстройства здоровья, характеризующиеся симптомами, встречающимися при остром приступе болезни Аддисона¹, также обусловленными потерей Na^+ . При кистозной болезни введение раствора натрия хлорида устраняет проявления приступа.

Потовые железы способны активно концентрировать молочную кислоту, что особенно отчетливо проявляется при физической нагрузке, когда определяемые величины лактата в жидкости, выделяемой с потом, значительно превышают его концентрацию в плазме или в моче. Вследствие этого рН жидкости потовых желез может изменяться в пределах 4,5—7,5.

Удаление незначительных количеств воды в составе слезной жидкости не играет роли в водно-электролитном балансе целостного организма. Слезная жидкость увлажняет поверхность роговицы, она представляет собой смешанный секрет слезных и вспомогательных слезных желез (мейбомиевых желез). Благодаря тому что в часы бодрствования роговица контактирует с воздухом, с ее поверхности происходит постоянное испарение влаги, что приводит к концентрированию слезной жидкости. При медленном слезотечении вследствие испарения осмотическое давление жидкости примерно на 25 мосмолей превышает осмотическое давление плазмы. Если же происходит быстрое выделение слезной жидкости, то она оказывается изотонической. Такая жидкость имеет рН от 7 до 7,4. Концентрации способных к диффузии азотистых соединений и электролитов в слезной жидкости близки к таковым в плазме. Концентрация белка обычно составляет от 6 до 8 г/л, отношение альбуминов к глобулинам — около 2. Белки, находящиеся в слезной жидкости, понижают ее поверхностное натяжение, благодаря

¹ Болезнь Аддисона — хроническое заболевание, сопровождающееся физиологически недостаточной продукцией стероидных гормонов, включая и альдостерон, что ограничивает возможности почек по реабсорбции натрия. Острый приступ болезни Аддисона в числе прочих симптомов характеризуется симптомокомплексом гипертонической дегидратации, требующим неотложных мероприятий по его лечению.

чему становится возможным увлажнение эпителиальной поверхности. Пленка жидкости, имеющая толщину около 8 мкм, устраняет микроскопическую неоднородность эпителия роговицы, обеспечивая образование совершенно гладкой поверхности, что значительно улучшает оптические свойства глаза. Эта пленка также защищает глаз от повреждения инородными частицами, такими как пыль или находящиеся в воздухе бактерии. Необычным компонентом слезы является фермент лизоцим, защищающий роговицу от инфекционных агентов, катализируя гидролиз содержащего муравовую кислоту мукопептида, входящего в состав клеточной стенки многих находящихся в воздухе кокков.

Выделение воды через желудочно-кишечный тракт

Как отмечено выше, у практически здорового человека необходимое количество воды поступает через желудочно-кишечный тракт, тогда как ее удаление с каловыми массами составляет не более 5% того количества, которое выводится из организма.

РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Постоянное количество воды в организме при сбалансированном метаболизме поддерживается либо путем увеличения потребления, либо задержкой при ее недостатке, либо выделением осмотически свободной воды при ее избытке. Снижение количества воды в организме приводит к увеличению осмолярности, уменьшению объема крови и снижению почечного кровотока. Эти изменения при недостатке воды могут сочетаться.

Чувствительной сенсорной структурой, реагирующей на дефицит воды, являются осморецепторы. Для раздражения центральных (гипоталамических) и периферических (печеночных) осморецепторов достаточно увеличения осмолярности крови на 2 мосм/л (менее 1%). Осморецепторный контроль количества воды в организме дополняется реакцией артериальных барорецепторов низкого давления левого предсердия и легочных вен (падение объема крови на 10–30% индуцирует их активность). Раздражение осморецепторов стимулирует чувство жажды и секрецию антидиуретического гормона (вазопрессина). Возбуждение барорецепторов низкого давления при гиповолемии также приводит к увеличению выброса вазопрессина. В последнем случае стимуляция чувства жажды осуществляется нейрогуморальными механизмами.

Вазопрессин

Вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ), секретируется клетками задней доли гипофиза. По своей структуре он представляет собой олигопептид. Клетки-мишени АДГ расположены в дистальных извитых

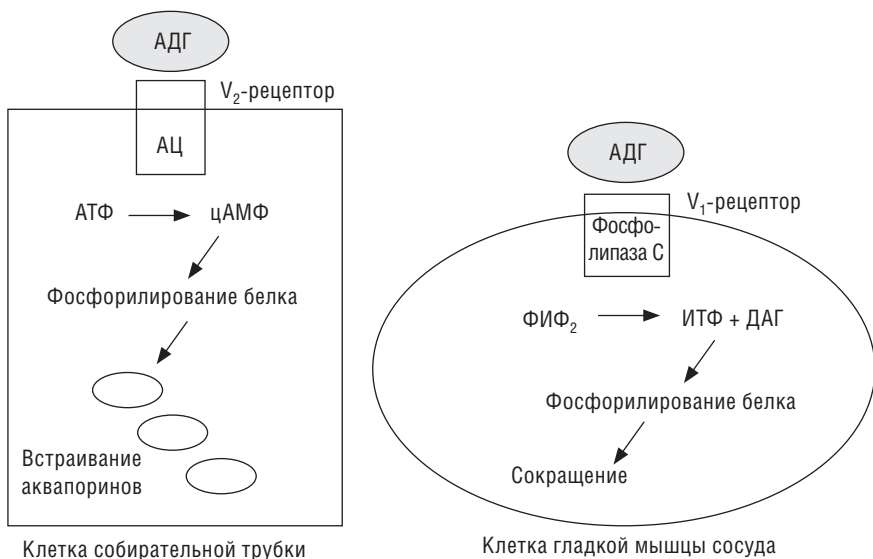


Рис. 19. Особенности механизма передачи сигнала при действии антидиуретического гормона на клетки собирательных трубочек и клетки гладких мышц сосудов (пояснения в тексте)

канальцах и собирательных трубках, стенка которых непроницаема для осмотически свободной воды. В отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в объеме, превышающем 20 л/сут (несахарный диабет). Антидиуретический гормон увеличивает проницаемость клеток для осмотически свободной воды, способствует ее движению по осмотическому градиенту из просвета дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек в интерстициальное пространство, благодаря чему объем выделяемой мочи сохраняется в пределах 0,5–1,0 л/сут (рис. 19).

Действие АДГ на клетки почечного эпителия, опосредуемое V_2 -рецепторами, проявляется в стимуляции аденилатциклазы, увеличении уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и последующей активации протеинкиназы А, которая, в свою очередь, индуцирует фосфатную модификацию ряда специализированных белков. Все это приводит к слиянию соответствующих аквапоринов (см. табл. 2) с люминальной мембраной, что и обеспечивает трансцеллюлярное всасывание осмотически свободной воды (антидиуретическое действие, см. рис. 19).

В гладкомышечных клетках резистивных сосудов АДГ связывается с V_1 -рецепторами, что вызывает образование инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ), запускается каскад сигналов, приво-

дящий к сокращению клетки (АТФ — аденозинтрифосфат, ФИФ₂ — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат).

Помимо антидиуретического эффекта, вазопрессин, воздействуя на V₁-рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует фосфолипазу C, которая катализирует гидролиз фосфоинозитол-4,5-дифосфата с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола. Последующее фосфорилирование специализированных белков гладких мышц сосудов приводит к вазоконстрикции (см. рис. 19).

Разрушение вазопрессина происходит в почках и легких.

Другие факторы, влияющие на баланс воды

Способность влиять на механизмы обмена воды в организме присуща различным гуморальным факторам, включая минералокортикоиды, катехоламины, тиреоидные гормоны, цитокины.

Минералокортикоиды, главным образом альдостерон, способствуют увеличению общего содержания воды во внеклеточном пространстве. Эффект альдостерона опосредуется задержкой в организме натрия. Сопряженное с этим увеличение осмолярности предопределяет прирост секреции антидиуретического гормона и увеличение реабсорбции воды в дистальном канальце. Посредством альдостерона на баланс воды подобным образом реализуется действие ренин-ангиотензиновой системы (подробнее в разделе «Гомеостаз натрия»).

Катехоламины. Адреналин и норадреналин — гормоны, способные влиять преимущественно на эндогенную продукцию воды и ее неощутимые потери. Они увеличивают частоту и глубину дыхания — две основные составляющие, которые определяют увеличение потерь воды через легкие. Способность катехоламинов стимулировать секрецию потовых желез и потоотделение предопределяет увеличение неощутимых потерь через кожу. Обусловленные действием катехоламинов неощутимые потери воды значимы при лихорадочных состояниях, сопровождающихся гипертонической дегидратацией. При действии катехоламинов возрастают почечные потери воды, что обусловлено усилением работы сердца и увеличением почечной перфузии.

Эндогенная продукция воды, стимулируемая катехоламинами, связана с преобладающим окислением жирных кислот в процессах освобождения энергии (при окислении 100 г липидов образуется 107 мл эндогенной воды). Однако при действии катехоламинов преобладают потери воды и уменьшение ее общего количества, что, впрочем, компенсируется их сосудосуживающим эффектом, способностью стимулировать продукцию антидиуретического гормона и таким образом компенсировать негативное влияние на водный баланс.

Тиреоидные гормоны. Три- и тетраiodтиронин при избыточных концентрациях увеличивают преимущественно неощутимые потери воды и ее эндогенную продукцию. Способность тиреоидных гормонов увеличивать неощутимые потери воды, вероятно, определяется действием катехоламинов за счет повышения чувствительности их рецепторов. Увеличение эндогенной продукции воды при действии тиреоидных гормонов обусловлено увеличением общего обмена и сопряженного с этим образования воды в реакциях окисления. Однако, как и при действии катехоламинов, преобладают потери воды, что является условием для развития гипертонической дегидратации.

Недостаточная продукция тиреоидных гормонов (гипотиреоз) сопровождается задержкой воды в организме и формированием специфического слизевго отека, давшего название этому заболеванию, — микседема (от греч. *μυξα* — слизь + *oedema* — отек). Недостаток тиреоидных гормонов сказывается на продукции внеклеточного вещества и структуре неколлагеновых белков кожи, где преобладающим становится муцин, богатый гидрофильными компонентами — гиалуроновой и хондроитинсерной кислотами. Избыток муцина в коже предопределяет связывание значительного количества воды, что придает ей припухлость. Однако при надавливании на кожу не остается ямок, и она не собирается в складки. Таким образом, при недостатке тиреоидных гормонов возрастает фракция связанной физиологически неактивной воды.

НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ВОДЫ

В нарушениях баланса воды условно можно выделить расстройства, обусловленные:

- гуморальными факторами, увеличивающими содержание воды преимущественно в кровеносных сосудах;
- увеличением объема воды в интерстициальном и (или) трансцеллюлярном пространствах либо какой-нибудь части этих компартментов, что проявляется общим отеком или его локальными вариантами;
- нарушениями обмена осмотически активных частиц, предопределяющими физиологически неадекватное перераспределение воды во вне- и внутриклеточном пространствах организма.

Нарушения регуляции обмена воды

Нарушения регуляции баланса воды могут быть обусловлены дефектом любого компонента нейрогуморальной цепочки. Наиболее изученными и хорошо диагностируемыми являются недостаточная или избыточная секреция антидиуретического гормона, механизмы диз-

регуляции обмена натрия. Менее исследованы расстройства рецепторного аппарата и внутриклеточного звена реализации гуморального сигнала в нефроцитах.

Синдром физиологически неадекватной секреции АДГ связан обычно с эктопическим образованием гормона различными опухолями (например, опухолями легких), но может наблюдаться и при поражениях головного мозга, легочных инфекциях и гипотиреозе. Неадекватной такая секреция считается по той причине, что продукция АДГ хотя и происходит с нормальной или повышенной скоростью, в условиях гипоосмолярности вызывает устойчивую гипонатриемию и выделение гипертонической мочи.

Недостаточная секреция и (или) снижение чувствительности рецепторов к АДГ является причиной выделения больших объемов разбавленной мочи (несахарный диабет) вследствие снижения реабсорбции осмотически свободной воды.

Нейрогенная полидипсия, в принципе, неопасна для здоровья при нормальной функции почек, поскольку они способны удалять до 20 л осмотически свободной воды при компенсаторном снижении в крови уровня антидиуретического гормона.

При повышении уровня кальция в среде, омывающей слизистую поверхность канальцев, тормозится действие АДГ на перемещение воды в интерстициальное пространство (очевидно, путем экранирования соответствующих рецепторов). Подобный эффект оказывает литий, широко используемый при иммунокоррекции и при лечении больных с маниакально-депрессивным психозом.

При избыточной секреции антидиуретического гормона в организме максимально увеличено количество воды. Концентрации натрия, калия, бикарбоната, мочевой кислоты, мочевины в сыворотке крови ниже нормы. У больных наблюдаются полиурия и натрийурез, вследствие чего осмолярность мочи превышает аналогичный показатель плазмы крови.

При недостаточной секреции антидиуретического гормона суточный диурез превышает 10 л, а концентрация натрия в моче — менее 10 ммоль/л.

Другая группа расстройств водного баланса обусловлена избыточной задержкой натрия, определяемой минерало- и глюкокортикоидами. Задерживаемая вода находится преимущественно в сосудистом русле, что приводит к гипертонической болезни, требующей лечения с учетом механизма задержки воды.

Нарушения водного баланса при альдостеронизме, излечиваемом глюкокортикоидами. Это редкое наследственное заболевание, для которого характерны раннее развитие гипертензивного состояния на фоне

повышения массы циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, метаболический алкалоз и гипокалиемия. При этом активность ренина плазмы снижена, что напоминает ситуацию при первичном альдостеронизме. Концентрация альдостерона в плазме крови либо нормальна, либо повышена или даже понижена, кроме того, в моче обнаруживается значительное количество необычных стероидов с выраженной минералокортикоидной активностью — 18-гидроксикортизола и 18-оксикортизола. Введение глюкокортикоидов приводит к нормализации водного обмена и, как следствие, артериального давления (отсюда и название синдрома — альдостеронизм, излечиваемый глюкокортикоидами).

Генетические изменения при данном заболевании изучены. Установлено, что на коротком плече хромосомы 8 человека (8p) тандемно расположены два гена, кодирующие два ключевых фермента стероидогенеза — 11 β -гидроксилазу (CYP11B1) и синтетазу альдостерона (CYP11B2). Первый фермент участвует в биосинтезе глюкокортикоида кортизола, а второй — минералокортикоида альдостерона, причем индукция синтеза кортизола осуществляется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), а альдостерона — ангиотензином II. Оба гена имеют высокую степень гомологии (около 95%), что может приводить к их кроссинговеру (обмену равными по длине фрагментами). Иногда кроссинговер происходит со смещением хромосом относительно друг друга (неравный кроссинговер), и тогда образуется гибридный (химерный) ген, состоящий из части гена 11 β -гидроксилазы и части гена синтетазы альдостерона.

Если ген синтетазы альдостерона соединяется с промоторной частью гена 11 β -гидроксилазы, то индукция химерного гена, кодирующего фермент биосинтеза альдостерона, будет протекать под контролем АКТГ, а не ангиотензина II. Такая экспрессия химерного гена происходит эктопически — в пучковой зоне коры надпочечника, где образуется и другой фермент — 17 α -гидроксилаза (CYP17). Это приводит к тому, что из глюкокортикоидных предшественников формируются 18-гидроксикортизол и 18-оксикортизол, обладающие минералокортикоидным действием. Они связываются с минералокортикоидными рецепторами почечных канальцев, вызывая задержку ионов натрия и воды, выделение ионов калия и повышение артериального давления. Это, в свою очередь, подавляет секрецию ренина.

То обстоятельство, что ключевую роль в запуске всей цепочки патологических реакций играет АКТГ, стимулирующий экспрессию химерного гена, дает возможность использовать в качестве терапевтических агентов уменьшения количества воды и, как следствие, понижения

артериального давления экзогенные глюкокортикоиды, подавляющие секрецию АКТГ.

Нарушения водного баланса при кажущемся (ложном) избытке минералокортикоидов. Для данного варианта нарушения водного баланса характерно раннее увеличение массы циркулирующей крови, приводящее к увеличению артериального давления, гипокалиемия и метаболический алкалоз, развитие инсультов. Подобная картина симулирует состояние гиперминералокортицизма, однако альдостерон в плазме крови практически отсутствует.

Патогенез данного состояния связан с нарушением молекулярного механизма, определяющего тропность рецепторов минералокортикоидов только к альдостерону. Избирательность действия альдостерона на водно-солевой гомеостаз обеспечивается тем, что в клетках-мишенях при воздействии альдостерона экспрессируется ген, кодирующий фермент 11β -гидроксистероиддегидрогеназу второго типа (HSD 11β 2) — КФ 1.1.1.146. Этот фермент трансформирует кортизол в кортизон, имеющий незначительное сродство к минералокортикоидным рецепторам, что делает кортизол физиологически незначимым фактором регуляции водно-солевого обмена.

Идентифицированы мутации гена, кодирующего фермент HSD 11β 2, подавляющие способность фермента разрушать кортизол, который, активируя рецепторы альдостерона, инициирует механизмы задержки натрия и воды, выделение калия. Реабсорбируемый натрий подавляет выработку альдостерона, что приводит к отсутствию альдостерона в крови.

Нарушения водного баланса при врожденном повышении базовой активности минералокортикоидного рецептора. Нарушения водного баланса обусловлены спонтанным устойчивым активированным состоянием минералокортикоидного рецептора, приводящим к задержке натрия и воды и, как следствие, к повышению артериального давления, гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Повышенная базовая активность рецептора возникает вследствие генетического дефекта, выражающегося в аминокислотной замене серина на лейцин (Ser810Leu) в связывающем стероиды домене минералокортикоидного рецептора. Следствием аминокислотной замены является конформация рецептора, соответствующая его активированному состоянию. Повышение базовой активности рецептора усугубляется его дополнительной активацией альдостероном. Негативным следствием данного генетического дефекта является снижение специфичности рецептора.

Минералокортикоидный рецептор может активироваться прогестероном, в этой связи у беременных имеет место физиологически

избыточная задержка воды, обусловленная дополнительной стимуляцией избыточными количествами прогестерона. Возможно, такого рода мутации лежат в основе эклампсии беременных с резким повышением артериального давления. Парадоксальным фактом является то, что спиронолактон (мочегонное средство) — блокатор минералокортикоидных рецепторов — в случае описанного типа генетического дефекта проявляет свойства агониста, увеличивая не выделение, а задержку воды.

Нарушения водного баланса при дефекте регуляции натриевых каналов почечных канальцев (синдром Лидлла). Задержка воды при синдроме Лидлла происходит в результате нерегулируемой реабсорбции натрия. Сопровождается гипокалиемией, метаболическим алкалозом, снижением ренина и альдостерона в плазме крови. Пациенты имеют высокие значения артериального давления.

Негативные изменения при синдроме Лидлла обусловлены генетическими дефектами эпителиального натриевого канала (ENaC) в собирательных трубках канальцевой системы почек, предопределяющими замедленную его инактивацию, что означает практически нерегулируемую задержку натрия посредством ENaC и включение механизмов задержки воды.

Количество ENaC в структуре клеточной мембраны регулируется минералокортикоидами. В отсутствие минералокортикоидов ENaC распадаются с участием специфического фермента Nedd4-2 и белка убиквитина. В присутствии минералокортикоидов процесс деградации ENaC тормозится, и увеличивается его экспрессия на мембране клеток собирательных трубок почечных канальцев. Мутации генов, кодирующих субъединицы эпителиального натриевого канала, изменяют участки внутриклеточных доменов, определяющих его сродство к ферменту Nedd4-2 и убиквитину. Это тормозит деградацию ENaC и увеличивает число натриевых каналов, что, в свою очередь, усиливает реабсорбцию натрия и задержку воды в организме.

Негативные изменения при синдроме Лидлла хорошо корректируются мочегонными препаратами — амилоридом, тиазидами, триамтереном, ингибирующими активность эпителиального натриевого канала.

Нарушения водного баланса при псевдогипоальдостеронизме 2-го типа (синдром Гордона). Синдром Гордона проявляется избыточным количеством воды в сосудистом русле, гиперкалиемией и тенденцией к нарушению кислотно-основного состояния по типу гиперхлоремического метаболического ацидоза. Задержка воды обусловлена избыточной задержкой натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных протоках нефрона вследствие перманентно активированного состояния Na^+/Cl^- -котранспортера. Такое состояние Na^+/Cl^- -котранспортера

обусловлено генетическим дефектом ряда цитоплазматических протеинкиназ WNK1 и WNK4 (сокращение от «with no K»), приводящим к проявлению неконтролируемой избыточной активности.

Эти протеинкиназы специфически экспрессируются в дистальных извитых канальцах и собирательных протоках нефрона. Избыточная и преобладающая реабсорбция ионов натрия и хлора сочетается с ограниченным выделением других электролитов вследствие стимуляции протеинкиназами различных транспортных систем собирательных трубок. Реабсорбция воды вторична, однако достаточна для значительного повышения артериального давления, поддающегося терапии тиазидными диуретиками.

Отеки

Отек — широко распространенная форма нарушения обмена воды в организме. Отеки появляются в результате увеличения количества жидкости в интерстициальном пространстве, они могут быть локализованными или генерализованными. Для обозначения некоторых форм отеков используются определенные термины, например: скопление жидкости в брюшной полости — асцит; в плевральной — гидроторакс. Тяжелый генерализованный отек носит название анасарки.

Генерализованный отек становится заметным, когда количество жидкости в интерстициальном пространстве увеличится как минимум на 2 л. Жидкость в интерстициальное пространство попадает из сосудистого русла. Одномоментно такое количество жидкости не может покинуть сосудистое русло, так как это привело бы к двукратному снижению объема крови и, соответственно, летальному исходу.

Для понимания патогенеза отеков вкратце вернемся к изложенным выше механизмам регуляции транскапиллярного обмена воды (подробнее см. подраздел «Коллоидно-осмотическое давление»). В артериальном отделе капилляров гемодинамическое давление (35–45 мм рт.ст.), «выдавливает» плазму через стенку капилляров, выше онкотического (22–24 мм рт.ст.), удерживающего жидкость в просвете артериолы. Благодаря этому идет процесс фильтрации жидкости. В венозном отделе капилляра онкотическое давление крови несколько повышается из-за фильтрации части жидкости (24–26 мм рт.ст.), а гемодинамическое падает (10–15 мм рт.ст.). Избыточное онкотическое давление обеспечивает поступление жидкости в просвет венулы.

В норме необязательна сбалансированность объемов фильтрации и реабсорбции в кровеносных сосудах. Роль «демпфирующего» звена играют лимфатические капилляры, через которые осуществляется дополнительный отток интерстициальной жидкости в венозные сосуды.

Исходя из представлений о механизме транскапиллярного обмена воды с тканями, можно выделить определенные факторы, приводящие к развитию отека.

Гемодинамический фактор. Отек возникает вследствие повышения давления крови в венозном отделе капилляров, что уменьшает величину реабсорбции жидкости при продолжающейся ее фильтрации.

Онкотический фактор. Отек развивается вследствие либо понижения онкотического давления крови, либо повышения его в межклеточной жидкости.

Гипоонкия крови чаще всего бывает обусловлена снижением уровня белка и главным образом альбуминов.

Гипопротеинемия может возникнуть в результате:

- а) недостаточного поступления белка в организм (вследствие алиментарного голодания, заболеваний органов пищеварительной системы);
- б) нарушения синтеза альбуминов при заболеваниях печени;
- в) чрезмерной потери белков плазмы крови с мочой при некоторых заболеваниях почек (нефроз), через поврежденные кожные покровы при обширных ожогах.

Гипоонкия крови может быть обусловлена и диспротеинемией, в основе которой лежит нарушение нормального соотношения альбуминов и глобулинов (в норме 2:1). При этом дефицит альбуминов может возмещаться избытком глобулинов, и уровень общего белка плазмы сохраняется в пределах нормы. Учитывая, что онкотическое давление жидкости определяется количеством осмотически активных частиц, а для высокомолекулярных соединений имеет значение заряд белка, который при физиологическом значении pH максимален у альбуминов, именно уровень последних в основном определяет величину онкотического давления плазмы крови. Именно поэтому замещение дефицита альбуминов другими белками (при инфекционном процессе, аллергических реакциях) не предотвращает гипоонкии крови.

Гиперонкия межклеточной жидкости, как правило, носит локальный характер, что определяет и регионарную форму отека. Гиперонкия может возникнуть в результате:

- а) перемещения части плазменных белков в ткани при патологическом повышении проницаемости стенки сосудов;
- б) выхода белков из клеток при их аalterации;
- в) повышения гидрофильности белков в межклеточном пространстве под влиянием избытка H^+ , Na^+ , гистамина, серотонина или дефицита тироксина, Ca^{2+} .

Осмотический фактор. Отек может возникать и вследствие понижения осмотического давления крови или повышения его в межклеточной жидкости. В патогенезе отека осмотический фактор вторичен по отношению к онкотическому фактору.

Снижение капиллярного онкотического давления приводит к тому, что большее, чем в норме, количество жидкости покинет сосудистое русло и, соответственно, меньшее возвратится в него. Отток жидкости из сосудистого русла вызывает падение объема циркулирующей крови, снижение величины сердечного наполнения и выброса, уменьшение почечного перфузионного давления. Физиологической реакцией в ответ на эти изменения будет увеличение уровня антидиуретического гормона (вазопрессина) и альдостерона. Регуляторное воздействие на почки АДГ усиливает реабсорбцию осмотически свободной воды и восстанавливает объем циркулирующей крови, но снижает онкотическое давление. Количество натрия в крови возрастает, так как параллельно секреции вазопрессина секретируется альдостерон вследствие того, что в ответ на снижение почечного перфузионного давления вырабатывается ренин, увеличивающий уровень ангиотензина II, который, в свою очередь, и приводит к увеличению уровня альдостерона. Натрийсберегающий эффект альдостерона усиливается низким значением разности гидростатического и околоканальцевого онкотического давления. Совокупность произошедших изменений восстанавливает состояние, предшествующее первичному оттоку жидкости в ткани, и приводит к повторному дополнительному ее поступлению в интерстиций. Процесс многократного оттока жидкости из сосудистого русла в итоге повышает количество интерстициальной жидкости до равновесного уровня, при котором увеличению объема будет препятствовать резистентность ткани. Визуально наличие отека становится заметным в первую очередь в областях, где резистентность ткани низкая (например, под глазами).

Задержка Na^+ возникает вследствие расстройства его нейроэндокринной регуляции, в частности при увеличении выработки альдостерона. Сигналом для запуска вышеописанной цепочки взаимосвязанных изменений (альдостерон → задержка натрия → гиперосмия крови → секреция вазопрессина → задержка воды) обычно служит снижение объема циркулирующей крови. Наиболее частой причиной острого уменьшения объема циркулирующей крови является кровопотеря, и данный механизм имеет компенсаторное значение. Однако подобный сигнал возникает и при острой, и хронической сердечной недостаточности в ответ на снижение сердечного выброса. По сути, это ложный

сигнал, инициирующий взаимосвязанные изменения (альдостерон → задержка натрия → гиперосмия крови → секреция вазопрессина → задержка воды → перемещение воды в ткани → гиповолемия → альдостерон →...).

Мембраногенный фактор. Отек формируется вследствие значительного возрастания проницаемости сосудистой стенки из-за:

- а) перерастяжения стенок капилляров (например, при артериальной гиперемии);
- б) повышения проницаемости стенок капилляров при избытке гистамина, серотонина в тканях;
- в) повреждения эндотелиальных клеток и нарушения межклеточных контактов при действии токсинов, гипоксии, провоспалительных цитокинов, ацидоза и др.;
- г) нарушения структуры базальной мембраны в условиях неконтролируемой активности протеолитических ферментов.

Повышение проницаемости стенок сосудов облегчает выход из них жидкости. При возрастании проницаемости стенок сосудов белки плазмы крови начинают выходить в ткань. Таким образом локально возникают условия для задержки жидкости и формирования локального отека.

Лимфогенный фактор. Отек возникает вследствие значительного уменьшения оттока жидкости по лимфатическим сосудам. Подобное нарушение имеет, как правило, регионарный характер и обусловлено повреждением лимфатических сосудов (воспаление, тромбоз) или лимфоузлов (воспаление, поражение паразитами). Частым вариантом таких отеков является слоновость: отек конечности (с увеличением ее до гигантских размеров), возникающий вследствие поражения регионарных узлов паразитами (филяриатоз). Отечная жидкость при этом обогащена белками, которые в норме резорбируются лимфатическими капиллярами.

Перечисленные факторы могут встречаться в отдельности либо в том или ином сочетании, в котором обычно выделяют фактор, выполняющий центральную, «организующую» роль. В связи с этим существует условное деление отеков по ведущему фактору на «гемодинамические», «осмотические», «онкотические», «мембраногенные», «лимфогенные». Так, в процессе образования локального ангионевротического отека имеют место нарушения сосудистой проницаемости, перемещение части белка в интерстиций и затрудненный отток лимфатической жидкости. По организующему фактору ангионевротический отек следует рассматривать как «мембраногенный».

Другой подход к делению отеков учитывает их распространенность, связь с пораженным органом или системой органов. В соответствии

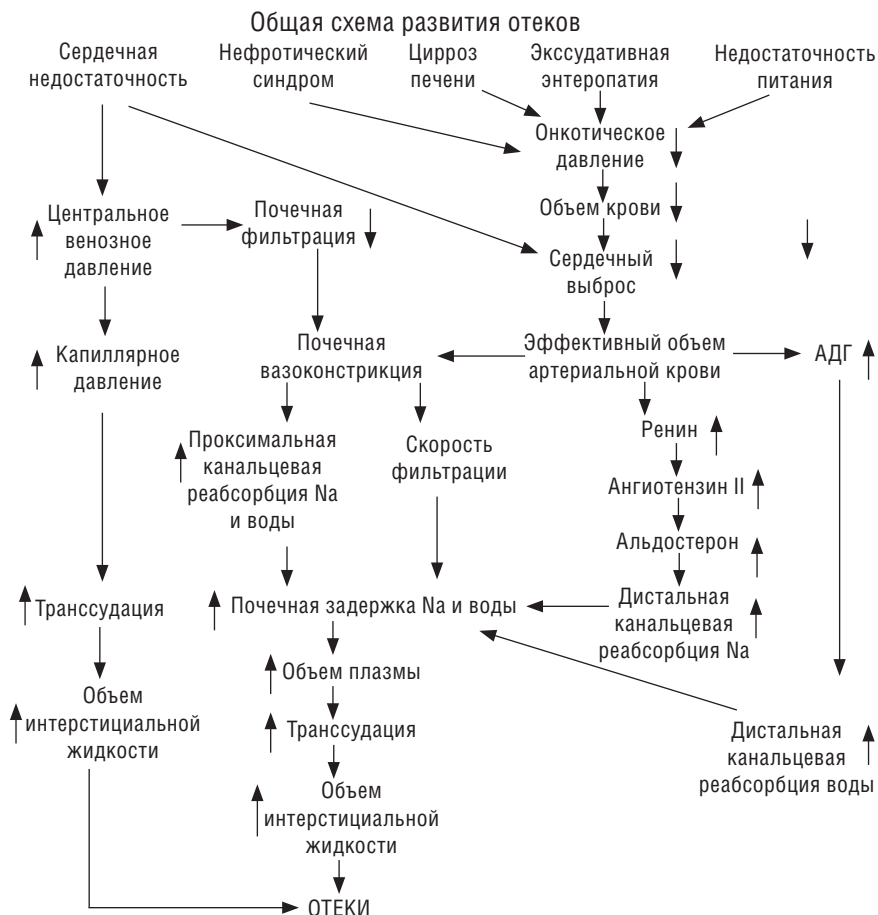


Рис. 20. Патогенетические закономерности развития отеков при различных заболеваниях и синдромах: ↑ — увеличение значения параметра; ↓ — уменьшение значения параметра

с этим подходом выделяют следующие виды отеков: «застойные» — сердечные («центральные») и венозные («периферические»); лимфатические; почечные — нефритические, нефротические; воспалительные; кахексические; аллергические; эндокринные; токсические; нейрогенные; голодные; печеночные.

Например, типичной формой печеночного отека является асцит, образующийся вследствие затруднения оттока крови от внутренних органов при заболеваниях (поражениях) печени. Развитие асцита свя-

зано с переходом избытка жидкости из переполненных органных вен в брюшную полость. Движущей силой этого процесса является гидростатическое давление, создаваемое сосудистой стенкой и работой сердца.

Особую группу составляют идиопатические отеки, при которых задержка воды и натрия практически не связана с эффектами антидиуретического гормона и альдостерона. Не исключено, что при этих состояниях имеет место иное равновесие между натрийсберегающими и натрийуретическими регуляторными факторами. Подобное соотношение имеет место и в балансе воды.

На рис. 20 представлены ключевые составляющие патогенеза отеков, учитывающие поражения отдельных органов или системы органов.

Лабораторные исследования при отеках

Лабораторные исследования при отеках позволяют выявить в крови гипопротейнемию и гипоальбуминемию, повышенные уровни катехоламинов, ренина, ангиотензина и альдостерона. Натрийурез при отеках, как правило, не превышает 10 ммоль/сут.

Определение количества белка, поступающего в ткани из плазмы крови ($-Pt_F$) или из тканей в системный кровоток ($+Pt_F$), рассчитывают по формуле, исходя из его содержания в артериальной и венозной крови:

$$\pm Pt_F = Pt_v - [100Pt_a/100 + (\pm V_F)],$$

где $Pt_a = (Ht \times Pt_a)/1000$; $Pt_v = (Ht \times Pt_v)/1000$; $\pm V_F = (Ht_a/Ht_v \times 100) - 100$; Pt_a — количество белка в артериальной крови, г/л; Pt_v — количество белка в венозной крови, г/л; V_F — объем фильтрационной жидкости в микроциркуляторном русле; Ht_a — гематокрит артериальной крови; Ht_v — гематокрит венозной крови.

Нарушения обмена воды и осмотически активных частиц

В зависимости от содержания жидкости в организме и осмотического давления плазмы различают шесть различных состояний, связанных с увеличением количества внеклеточной жидкости (гипергидратация) и его уменьшением (дегидратация) (рис. 21).

Реальные значения осмотического давления определяются только посредством осмометрии (например, по понижению точки замерзания раствора). В практической деятельности в качестве косвенной меры осмотического давления можно ориентироваться на концентрацию натрия в плазме, хотя его содержание далеко не всегда отражает осмолярность плазмы. Так, при сахарном диабете (гипергликоземия), уремии наблюдается гиперосмолярное состояние плазмы, которое не связано с повышенным содержанием натрия.

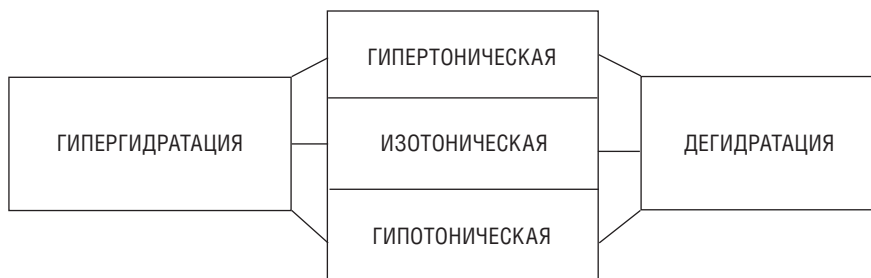


Рис. 21. Варианты нарушений содержания воды внеклеточной жидкости

Содержание общего белка, концентрация гемоглобина в плазме, гематокрит и число эритроцитов изменяются подобным образом при каждом из рассматриваемых вариантов нарушения обмена воды (табл. 3).

Таблица 3

Изменения показателей крови при нарушениях водно-электролитного обмена

Показатель	Дегидратация			Гипергидратация		
	гипер-	изо-	гипо-	гипер-	изо-	гипо-
Количество эритроцитов	↑	↑	↑	↓	↓	↓
Гемоглобин	↑	↑	↑	↓	↓	↓
Общий белок	↑	↑	↑	↓	↓	↓
Гематокрит	↑	↑	↑↑	↓↓	↓	↓
Ср. $V_{\text{эритроц.}}$	↓	N	↑	↑	N	↑
Ср. C_{Hb}	↑	N	↓		N	↓
Отеки	—	—	—	++	++	+

Примечание: N — норма; ↑ — выше нормы; ↑↑ — существенно выше нормы; ↓ — ниже нормы; ↓↓ — существенно ниже нормы; Ср. $V_{\text{эритроц.}}$ — средний объем эритроцитов; Ср. C_{Hb} — средняя концентрация гемоглобина.

Приведенные в таблице тенденции изменения показателей при гипергидратации и дегидратации носят вспомогательный характер для выявления рассматриваемых вариантов нарушений водного обмена.

Характер изменения гематокрита артериальной и венозной крови позволяет определить потери воды в ткани (–) или ее поступление в сосудистое русло (+) на каждые 100 мл артериальной крови за время

ее прохождения через микроциркуляторное русло. Расчет количества перемещаемой воды проводят по формуле:

$$\pm V_F = (Ht_a/Ht_v \times 100) - 100,$$

где V_F — объем фильтрационной жидкости в микроциркуляторном русле; Ht_a — гематокрит артериальной крови; Ht_v — гематокрит венозной крови.

Гипергидратация

Гипергидратация — это расстройство обмена воды, характеризующееся абсолютным или преобладающим ее избытком относительно физиологически оптимального объема, занимаемого в организме, и сочетающееся с физиологически неадекватным изменением содержания осмотически активных частиц. Таким образом, характер расстройств водного обмена у пациента оценивается сочетанием избытка объема воды и концентрации осмотически активных частиц. В зависимости от их концентрации гипергидратация может быть *гипертонической*, *изотонической* и *гипотонической*.

Гипертоническая гипергидратация

Гипертоническая гипергидратация характеризуется избытком воды относительно физиологически оптимального ее объема, занимаемого в организме, сочетающимся с физиологически неадекватным повышением содержания осмотически активных частиц во внеклеточном пространстве. При гипертонической гипергидратации прирост количества осмотически активных частиц внеклеточного пространства не компенсирован поступлением извне адекватного количества воды, что делает жидкость внеклеточного пространства гипертоничной относительно клеточного содержимого. Подобное изменение осмолярности взаимосвязанных компартментов приводит к перемещению воды из клеток во внеклеточное пространство до тех пор, пока не будет достигнуто осмотическое равновесие. Таким образом, увеличение объема внеклеточной жидкости в этой ситуации сопряжено с обезвоживанием клеток и системным отеком. Гипертоническая гипергидратация может быть следствием парентерального введения изо- или гипертонических солевых растворов при недостаточной функции почек, а также питья морской воды в значительных количествах. Внутриклеточная дегидратация сопровождается неадекватной потерей клетками калия. Наиболее уязвимыми в этой ситуации оказываются нервные клетки, функциональная недостаточность которых может стать причиной летального исхода.

Характерными лабораторными признаками гипертонической гипергидратации являются повышение содержания натрия (более 147 ммоль/л) и осмотического давления (выше 295 мосмоль/л) плазмы крови.

Изотоническая гипергидратация

Изотоническая гипергидратация характеризуется избытком воды относительно ее физиологически оптимального объема, занимаемого в организме, сочетающимся с физиологически нормальным содержанием осмотически активных частиц во внеклеточном пространстве. При изотонической гипергидратации страдает преимущественно внеклеточное пространство. Вариантом проявления изотонической гипергидратации является отек интерстициального пространства.

В связи с тем что осмотическое давление плазмы колеблется в пределах нормы, увеличивается лишь количество внеклеточной жидкости. Насыщенность клеток водой остается нормальной.

Избыток воды во внеклеточном пространстве в той или иной степени инициирует задержку почками натрия, что обусловлено влиянием альдостерона. При этом гиперальдостеронизм выявляется, тем не менее, только в период формирования отеков, но не в их стабильной стадии. При наличии отеков вследствие избытка воды организм не может ее использовать.

Развивающийся вторичный альдостеронизм вызывает не только высокую реабсорбцию натрия, но и повышенное выведение калия, усугубляемое применением диуретиков.

Лабораторными признаками изотонической гипергидратации являются транзиторный гиперальдостеронизм, снижение гематокрита и концентрации общего белка плазмы крови, повышение суточной экскреции натрия с мочой.

Гипотоническая гипергидратация

Гипотоническая гипергидратация характеризуется избытком воды относительно ее физиологически оптимального объема, занимаемого в организме, сочетающимся с физиологически неадекватным понижением содержания осмотически активных частиц во внеклеточном пространстве. Причинами ее возникновения являются чрезмерное введение жидкости или бессолевых растворов сахаров, особенно при нарушенной функции почек. При почечной недостаточности сначала возникает изотоническая гипергидратация. Назначение бессолевой диеты, применение диуретиков может вызвать переход ее в гипотоническую форму. Заболевания с отеками также могут сопровождаться гипотонической гипергидратацией.

Избыточное поступление воды во внеклеточное пространство без адекватного поступления осмотически активных частиц приводит к ее перемещению во внутриклеточное пространство. В этом компартменте в данных условиях имеется более высокое осмотическое давление.

Поступление воды во внутриклеточное пространство носит системный характер, затрагивая клетки центральной нервной системы, нарушения функций которых сопровождаются характерным симптомокомплексом, получившим название «водное отравление»¹.

Вследствие падения осмотического давления плазмы (ниже 285 мосмоль/л) клетки пересыщены водой, теряют калий; содержание натрия в плазме крови — менее 136 ммоль/л.

Дегидратация

Дегидратация характеризуется абсолютным или преобладающим дефицитом воды относительно ее физиологически оптимального объема, занимаемого в организме, сопряженным с физиологически неадекватным содержанием осмотически активных частиц. В этой связи характер расстройств водного обмена у пациента оценивается в сочетании избытка воды и концентрации осмотически активных частиц.

В зависимости от концентрации осмотически активных частиц дегидратация может быть *гипертонической*, *изотонической* и *гипотонической*. Организм легче переносит гипергидратацию, чем дегидратацию. Увеличение внеклеточного пространства вдвое и более совместимо с жизнью, а при дегидратации, как отмечено выше, острая потеря 20% воды приводит к летальному исходу.

Гипертоническая дегидратация

Гипертоническая дегидратация характеризуется абсолютным или преобладающим дефицитом воды в ее физиологически оптимальном объеме, занимаемом в организме, сочетающимся с физиологически неадекватным повышением содержания осмотически активных частиц во внеклеточном пространстве. Она возникает при применении концентрированных питательных смесей, гастроэнтерологических заболеваниях, расстройстве чувства жажды, потере гипотонической жидкости при трахеобронхитах, пневмониях, лихорадочных состояниях, сопровождаемых профузным потоотделением, водянистым кале, в полиурической стадии острой почечной недостаточности, при несахарном диабете и осмотическом диурезе при сахарном диабете. При гипертонической дегидратации все жидкостные пространства уменьшаются. Однако большая часть воды теряется из внутриклеточного пространства, если учесть, что соотношение воды во вне- и внутриклеточном компартментах равно 1:2,5.

¹ Водное отравление характеризуется задержкой воды в организме, что приводит к расстройствам метаболизма, структуры клеток и развитию гипоксии.

При лабораторных исследованиях определяются: высокая относительная плотность мочи (1030), олигоурия, осмолярность плазмы более 295 мосмоль/л, концентрация натрия превышает 147 ммоль/л. Однако повышенное содержание натрия в плазме крови не является характерным для гипертонической дегидратации и зависит от причины, вызвавшей это состояние. Так, гипертоническая дегидратация при отравлении техническими жидкостями (этиленгликоль, метанол и др.) и алкоголем не сопряжена с изменением содержания натрия в плазме крови. Концентрация натрия при этих отравлениях остается без изменения, однако осмолярность плазмы повышается вследствие осмотической активности спиртов. Значение расчетной осмолярности в этих случаях также остается в норме, а величина осмотического промежутка превышает референтные значения.

В табл. 4 приведены соединения, которые при отравлениях чаще других приводят к нарушению осмотического равновесия, увеличивая разность между расчетной и измеренной осмолярностью плазмы крови в зависимости от их содержания в крови.

Таблица 4

Вещества, вызывающие осмолярную разность*

Вещество	Потенциально летальный уровень, мг/100 мл	Соответствующая осмолярная разность**, мОсм/кг
Этанол	350	75
Метанол	80	25
Этиленгликоль	200	35
Изопропанол	350	60

Примечания.

* Осмолярную разницу, обусловленную присутствием спиртов, можно определить при сравнении расчетной и измеренной осмолярности по точке замерзания раствора. При измерении осмолярности по точке испарения раствора вклад спиртов может быть утрачен вследствие их испарения.

** Осмолярная разность, мОсм/л H_2O , — разность между измеренной и расчетной осмолярностью, мОсм/кг.

Изотоническая дегидратация

Изотоническая дегидратация характеризуется дефицитом воды в ее физиологически оптимальном объеме, занимаемом в организме, и сочетается с физиологически достаточным содержанием осмотически активных частиц во внеклеточном пространстве. Изотоническая дегидратация возникает при потере жидкости в том или ином отделе

желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, кишечная непроходимость, фистулы кишечника). Ее причиной могут быть кровопотеря, полиурия, ожоги, прием диуретиков.

Все отделы желудочно-кишечного тракта активно секретируют воду, суммарный объем которой достигает 8 л в сутки. Объем секретов и их электролитный состав в различных отделах желудочно-кишечного тракта представлен в табл. 5.

Таблица 5

**Объем воды, мл/сут, и содержание электролитов, ммоль/л,
в секретах желудочно-кишечного тракта**

Секрет и выделения	Средний объем	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	H ⁺
Слюна	1300	56	16	16	53	—
Желудочный сок	1200	47	13	100	—	33
Желчь	700	183	8	100	29	—
Секрет поджелудочной железы	800	153	7	80	73	—
Секрет тощей кишки	2500	144	7	120	29	~10 нМ
Секрет подвздошной кишки	1500	127	6	70	71	~10 нМ
Испражнения	До 200	196	9	103	—	—

Несмотря на активную секрецию воды в желудочно-кишечном тракте, в течение 24 ч она практически полностью реабсорбируется. Таким образом, с каловыми массами у здорового человека выделяется не более 5% общего ее количества, выводимого из организма.

В течение 24 ч выделяется около 8 л таких жидкостей, которые практически полностью подвергаются реабсорбции. Это равновесие может сдвигаться при кишечной непроходимости, когда большое количество жидкости и электролитов выводится в кишечную петлю.

При изотонической дегидратации страдает прежде всего внеклеточное пространство. Потери изотонической жидкости организмом приводят к тому, что вода интерстициального пространства перемещается в сосудистое русло вследствие преобладающего онкотического давления белков плазмы крови над онкотическим давлением, создаваемым белками межклеточного пространства. Потери воды клетками в этой ситуации незначительны в силу высокого онкотического давления, создаваемого белками внутриклеточного пространства. При отсутствии лечения изотонической дегидратации компенсаторные возможности

внеклеточного пространства могут оказаться недостаточными, и тогда на первый план выходят нарушения кровообращения.

При лабораторном исследовании определяются олигоурия, повышение остаточного азота, снижение выведения натрия и хлора. Расчетная и измеренная осмоляльности соответствуют референтным значениям. Увеличение гематокрита указывает на дегидратацию. Уровень калия в плазме часто повышен. Нередко при изотонической дегидратации обнаруживаются нарушения кислотно-основного состояния. Вариант нарушений кислотно-основного состояния определяется местом потери изотонической жидкости и длительностью этого состояния:

- метаболический ацидоз — при потере богатого основаниями кишечного секрета, нарушениях микроциркуляции, когда в результате развившейся гипоксии происходит накопление молочной кислоты;
- метаболический алкалоз — при потере желудочного сока;
- смешанный вариант нарушений — метаболический алкалоз при потере желудочного сока и накопление молочной кислоты как следствие гипоксии при потере жидкости и нарушениях микроциркуляции.

Гипотоническая дегидратация

Гипотоническая дегидратация характеризуется дефицитом воды в ее физиологически оптимальном объеме, занимаемом в организме. Дефицит воды сочетается с пониженным содержанием осмотически активных частиц во внеклеточном пространстве. Гипотоническая дегидратация развивается при потере солей: в полиурической стадии острой почечной недостаточности, при хроническом пиелонефрите, приеме солевых слабительных средств, диете, бедной натрием, восполнении потерянной жидкости дистиллированной водой, осмотическом диурезе, например, при сахарном диабете, надпочечниковой недостаточности.

Гипотоничность плазмы и интерстициальной жидкости обусловлены преимущественной потерей натрия. Преобладающее содержание белка в клетках по сравнению с интерстициальной жидкостью способствует осмотическому перемещению воды из внеклеточной жидкости в клетки. Вследствие этого при гипотонической дегидратации внеклеточное пространство уменьшено, а клетки пересыщены водой.

При лабораторном исследовании определяются олигоурия с резким повышением остаточного азота, относительная плотность мочи большей частью понижена, выведение натрия с мочой — 0–35 ммоль/сут, концентрация натрия в плазме — менее 130 ммоль/л, осмотическое давление плазмы снижено.

Нормальная или повышенная концентрация натрия исключает гипотоническую дегидратацию, а гипонатриемия, напротив, имеет большое диагностическое значение, указывая на недостаточность продукции и (или) активности альдостерона и (или) системы ренин—ангиотензин—альдостерон. При гормональной недостаточности подобного характера нарушается активность почечных механизмов формирования фракции осмотически свободной воды и сохранения осмоляльности плазмы крови.

Дефицит солей можно разделить на три степени тяжести:

- 1-я степень — потеря до 9 ммоль Na^+ /кг массы тела;
- 2-я степень — потеря 10–12 ммоль Na^+ /кг массы тела;
- 3-я степень — потеря 13–21 ммоль Na^+ /кг массы тела.

Потери натрия, приводящие к уменьшению осмоляльности плазмы крови, снижают активность сенсорного механизма секреции антидиуретического гормона, что, в свою очередь, не ограничивает выведение воды почками.