

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092.6

Наточин Ю.В.¹, Кузнецова А.А.^{1,2}, Нистарова А.В.^{1,2}

Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях

¹ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН»

194223, Санкт-Петербург, Россия, проспект Тореза, д. 44;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

194100, Санкт-Петербург, Россия, ул. Литовская, д. 2

Введение. Концентрация Na⁺ и K⁺ в клетке и внеклеточной жидкости обуславливает фундаментальные свойства организма. В работе использовано Na⁺/K⁺ отношение сыворотки крови как патофизиологический критерий состояния человека при сходной патологии легких, но генетически разных орфанных заболеваниях.

Цель исследования – изучение соотношения концентрации ионов Na⁺ и K⁺ в сыворотке крови как интегрального патофизиологического параметра базовой функции клеток при орфанных заболеваниях сопряженных с патологией легких.

Методика. Обследованы 99 детей, в том числе 50 с 3 формами орфанной патологии легких. Среди них 24 ребенка с муковисцидозом (МВ), 15 детей с первичным иммунодефицитом (ПИД), 11 – с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД). Контрольную группу составили 15 здоровых детей, группу сравнения – 34 пациента с внебольничной пневмонией, в том числе 15 с тяжелым течением. Возраст обследованных от 3 мес до 17 лет. Концентрация ионов Na⁺, K⁺, Cl⁻, измерялась ионоселективными электродами на анализаторе Erba XL-200, креатинина – кинетическим методом по реакции Яффе без депротеинизации на анализаторе Erba XL-200.

Результаты. Концентрация Na⁺ и K⁺ в сыворотке крови у пациентов всех групп соответствовала стандартам нормы, однако расчет Na⁺/K⁺ отношения выявил статистически значимые отличия от показателей контрольной группы (30.40 ± 0.48) у пациентов с МВ, ПИД, ПЦД и при внебольничной пневмонии средней степени тяжести – 32.7±0.8, 33.2±0.9, 32.83±0.8 и 33±1, соответственно, (*p*<0.05). Различий при разных вариантах орфанных болезней не выявлено. Резкое увеличение Na⁺/K⁺ отношения наблюдалось в остром периоде пневмонии с тяжелым течением 38.8±1.1 (*p*<0.001). Повышение Na⁺/K⁺ отношения обусловлено снижением концентрации K⁺ в сыворотке крови. Клиренс креатинина сохраняется в границах нормы, что свидетельствует о сохранности гомеостатической, ионорегулирующей функции почек.

Заключение. Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови повышено у пациентов с орфанными заболеваниями органов дыхания и при пневмонии у детей. Острое увеличение Na⁺/K⁺ отношения в сыворотке наступает при резком ухудшении состояния пациентов. Высказано предположение, что увеличение Na⁺/K⁺ отношения в сыворотке крови обусловлено изменением функционального состояния клеток, их объема.

Ключевые слова: гомеостаз; натрий; калий; сыворотка крови; орфанные заболевания; пневмония

Для цитирования: Наточин Ю.В., Кузнецова А.А., Нистарова А.В. Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(3): 34-41.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.34-41

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Наточин Ю.В., Кузнецова А.А., Нистарова А.В.; сбор и обработка материала – Кузнецова А.А., Нистарова А.В.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка – Нистарова А.В., написание текста – Наточин Ю.В., Кузнецова А.А., Нистарова А.В., редактирование – Наточин Ю.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все авторы.

Для корреспонденции: Наточин Юрий Викторович, e-mail: natochin1@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.06.2021

Принята к печати 30.06.2021

Опубликована 30.09.2021

Natochin Yu.V.¹, Kuznetsova A.A.^{1,2}, Nistarova A.V.^{1,2}

The blood serum Na⁺/K⁺ ratio in orphan diseases

¹I.M Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
Thoreza Prospekt 44, Saint Petersburg 194223, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
Litovskay St. 2, Saint Petersburg 194100, Russia

Introduction. Concentrations of Na⁺ and K⁺ in the cell and in the extracellular fluid determine fundamental properties of the organism. The study used the blood serum Na⁺/K⁺ ratio as a pathophysiological criterion for the state of patients with similar pathologies of the lungs but with genetically different orphan diseases.

The aim of the study was to evaluate the Na⁺/K⁺ concentration ratio in the blood serum as an integral pathophysiological parameter of the basic cell function in orphan diseases associated with lung pathology.

Methods. 99 children were examined, including 24 with cystic fibrosis (CF), 15 with primary immunodeficiency (PIDs), and 11 with primary ciliary dyskinesia (PCD). The control group consisted of 15 healthy children and the comparison group consisted of 34 patients with community-acquired pneumonia, including 15 with severe disease. The patients aged from 3 mos. to 17 years. Concentrations of Na⁺, K⁺, and Cl⁻ were measured with ion-selective electrodes on an Erba XL-200 analyzer; creatinine was measured by the kinetic method using the Jaffe reaction without deproteinization on an Erba XL-200 analyzer.

Results. Concentrations of Na⁺ and K⁺ in blood serum in all groups corresponded to normal, standard values. The Na⁺/K⁺ ratio was 30.4±0.48 in healthy people, 32.7±0.8, 33.2±0.9, 32.83±0.8, and 33±1 in patients with CF, PIDs, PCD, or community-acquired pneumonia of moderate severity, respectively ($p < 0.05$). All these values were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). However, there were no differences for different orphan diseases. A sharp increase in the Na⁺/K⁺ ratio was revealed in the acute period of severe pneumonia (38.8±1.1, $p < 0.001$). The increase in Na⁺/K⁺ ratio was due to a decrease in serum K⁺ concentration. The creatinine clearance remained within the normal range, which indicated preservation of the homeostatic, ion-regulating function of the kidneys.

Conclusion. The Na⁺/K⁺ ratio is increased in patients with orphan respiratory diseases and in children with pneumonia. A sharp increase in the Na⁺/K⁺ ratio is a manifestation of acute deterioration of the patient's condition. Apparently, the increase in serum Na⁺/K⁺ ratio is caused by a change in cell volume.

Keywords: homeostasis; sodium; potassium; blood serum; orphan diseases; pneumonia

For citation: Natochin Yu.V., Kuznetsova A.A., Nistarova A.V. The blood serum Na⁺/K⁺ ratio in orphan diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal. 2021; 65(3): 34-41.* DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.34-41

Contributions: concept and design of work – Natochin Yu.V., Kuznetsova A.A., Nistarova A.V.; collection and processing of material – Kuznetsova A.A., Nistarova A.V.; preparation of illustrative material, statistical processing – Nistarova A.V., writing text – Natochin Yu.V., Kuznetsova A.A., Nistarova A.V., editing – Natochin Yu.V.

For correspondence: **Yury V. Natochin.**, Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher of Laboratory of Renal Physiology and Water Salt Balance, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, 44 Thorez prospekt, 194223, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: natochin1@mail.ru

Acknowledgments. The work was completed as part of the State Assignment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The materials of the article have not been published anywhere before.

Information about the authors:

Natochin Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-2075-5403>

Kuznetsova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175>

Received: 03.06.2021

Accepted: 30.06.2021

Published: 30.09.2021

Введение

Классической персонифицированный подход российской медицины состоит в реализации ключевого положения о необходимости лечения больного, а не болезни. У разных пациентов клиническая картина даже при одной форме патологии может отличаться, ибо это результат взаимодействия патологического агента и организма. В то же время, есть общие закономерности течения болезни, которые характеризуются сходством симптомов. Задача настоящей работы состо-

яла в попытке выяснить, имеется ли общее проявление патологического процесса в разнородной клинической группе орфанных болезней легких. В настоящее время описано более 8000 орфанных заболеваний разных органов и систем, которые выявлены почти у 8% жителей Земли, общее число больных достигает 350 млн человек. К орфанным относятся болезни, обнаруживаемые не чаще, чем один случай на 10 000 населения [1]. Естественно, у каждого пациента эта форма патологии

специфична, что находит выражение в характере генетического дефекта и его объективных проявлениях [2]. При патологии легких в организме пациента при дефекте одного и того же гена индивидуальные особенности реакции могут отличаться по характеру и силе компенсаторных реакций, что отражается на особенностях течения болезни. В то же время имеются общие симптомы, в основе которых лежат одинаковые фундаментальные клиничко-физиологические проявления при разных типах орфанных заболеваний. Их выявление важно для глубокого понимания патогенеза, объективной оценки состояния обследуемого и применения адекватной терапии. Изменения водно-солевого обмена часто сопутствуют многим заболеваниям [3-5].

Одной из общих характеристик клеток организма служит величина мембранного потенциала, зависящего от отношения концентрации катионов во внеклеточной жидкости — Na^+ , и K^+ как основного внутриклеточного катиона. В патофизиологии критерием является концентрация этих катионов в сыворотке крови. Можно предположить, что для реализации функций организма жизненно важное значение имеет не только абсолютное значение концентрации Na^+ и K^+ , но и их соотношение в сыворотке крови. Другим параметром, зависимым от концентраций этих катионов, служит объем каждой клетки. Он зависит, прежде всего, от содержания K^+ в цитоплазме и осмоляльности внеклеточной жидкости, определяемой преимущественно концентрацией в ней Na^+ . В этой связи ценность представляет исследование Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови. Такой подход не рассматривался в литературе, но он мог оказаться продуктивным.

Цель настоящего исследования — изучение соотношения концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови при клинически и генетически верифицированных формах орфанных заболеваний легких.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия родителей. Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Протокол №5/4 от 06.05.2019 г.

Концентрация Na^+ и K^+ в сыворотке крови у всех пациентов определялась с помощью ионоселективного блока на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Чехия). Концентрация креатинина в сыворотке измерялась кинетическим методом по реакции Яффе без депротенинизации на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Чехия).

Пробы крови после взятия и свертывания немедленно центрифугировали при температуре 4°C на центрифуге «Micro22R Hettich» (Германия). Все данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение \pm ошибка среднего). Сравнение между группами проводили с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа и теста Холм-Шидака для попарного сравнения средних значений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обследовано 99 детей, в том числе 50 с 3 формами орфанной патологии легких. Среди них 24 ребенка с муковисцидозом (МВ) в стадии обострения и ремиссии (девочки — 11, мальчики — 13) [6, 7], клиническая симптоматика в зависимости от характера мутаций генов при МВ представлена в **табл. 1**; 15 детей с первичным иммунодефицитом (ПИД) (девочки — 4, мальчики — 11), у 7 пациентов диагноз ПИД подтвержден при генетическом обследовании [8] (**табл. 1**); 11 пациентов с ПЦД (девочки — 7, мальчики — 4) [9]. В качестве группы сравнения обследованы пациенты с внебольничной пневмонией. В группу вошли 34 пациента с пневмонией, в их числе 19 с течением средней тяжести (ПНср) (девочки — 9, мальчики — 10), 15 пациентов с тяжелым течением пневмонии (ПНтяж) (девочки — 8, мальчики — 7). Контрольная группа (КГ) включала — 15 здоровых детей, которые обследовались для занятий в спортивной школе, не имели хронических заболеваний, у них не было интеркуррентной инфекции. Возраст всех пациентов составил от 3 мес до 17 лет.

Результаты и обсуждение

Установлено, что концентрация Na^+ , K^+ и Cl^- в сыворотке крови у пациентов всех групп соответствует стандартам возрастной нормы у детей (**табл. 2**). Однако найдены отличия Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови: в группе контроля оно составляет 30,4, у пациентов с МВ, ПИД, ПЦД, при хронической форме болезни оно статистически значимо выше (**рис. 1**). У всех пациентов с тяжелым течением пневмонии Na^+/K^+ отношение статистически значимо возросло при сопоставлении с остальными обследованными и нормализовалось после лечения (**рис. 1**).

У части больных с тяжелым течением пневмонии лечение проводилось в отделении реанимации, Na^+/K^+ отношение у этих пациентов было резко повышенным, и снижалось при уменьшении симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности, положительной рентгенологической динамике органов грудной полости (**рис. 1, табл. 3**).

Очевидно, что Na^+/K^+ отношение зависит от концентрации каждого из этих катионов в сыворотке кро-

ви. Для ответа на вопрос о том, какой из катионов имеет определяющее значение в сдвиге Na^+/K^+ отношения, последнее было сопоставлено с концентрацией каждого катиона в сыворотке крови у того же обследованного. Оказалось, что определяющим фактором служит изменение концентрации K^+ (рис. 2), а не Na^+ в сыворотке крови (рис. 3). Функционально это, по-видимому, говорит о перемещении части ионов K^+ из сыворотки крови в клетки для поддержания их объема и мембранного потенциала.

Колебания концентрации в сыворотке крови в норме достигают для Na^+ 9 ммоль/л (6.4%), для K^+ – 1.8 ммоль/л (41.9%) [10]. Проведенный анализ показывает, что у обследованных детей Na^+/K^+ соотношение было тем меньше, чем выше была у них концентрация ионов K^+ в сыворотке крови (рис. 2). Из этого следует, что либо непрерывно поддерживается необходимый градиент концентрации этих катионов сыворотке крови и к нему устанавливается адекватная концентрация K^+ , либо имеется специальный механизм

Таблица 1/Table 1

Характер поражения легких при генетических дефектах у обследованных детей

The lung damage in children with genetic defects

Диагноз	N	Возраст	Поражение легких	Генетический дефект
МВ (MV)	6	6	ХБ+ДБ (CB+BB)	delF508 (гетерозигота)
	6	6	ХБ+ДБ (CB+BB)	delF508 (гомозигота)
	2	2	ХБ+ДБ (CB+BB)	394 delTT (гетерозигота)
	1	1	ХБ+ДБ (CB+BB)	2184 ins A
	1	1	ХБ+ДБ (CB+BB)	R344W
	1	1	ХБ+ДБ (CB+BB)	Gly480Asp в экзоне 11
Синдром Ниймеген	2	7-12	ИЗЛ (ILD)	NBN 657del5, гомозигота
ТКИН (SCID)	1	1	ИЗЛ (ILD)	JAK3
НИД (NID)	1	10	ХБ (CB)	SAMA3Ep. Ser703Leu
ОВИН (CVID)	1	17	ИЗЛ (ILD)	NCF4- chr22:g.37271875C>T
ХГБ (CGD)	1	13	ХБ (CB)	СYBB: протяжённая делеция 7 экзона
САФК (ARCS)	1	5	ИЗЛ (ILD)	PIK3CD c.3061G>A p.E1021K

Примечание. МВ – муковисцидоз ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; НИД – недифференцированный иммунодефицит; ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, САФК – синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы δ ; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ХБ – хронический бронхит, ДБ – двусторонние бронхоэктазы.

Note. MV – mucoviscidosis; SCID – severe combined immunodeficiency; NID – undifferentiated immunodeficiency; CVID – common variable immunodeficiency; CGD – chronic granulomatous disease, APKS – activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome; ILD – interstitial lung disease, CB, – chronic bronchitis; BB, – bilateral bronchiectases.

Таблица 2/Table 2

Концентрация ионов и креатинина в сыворотке крови у детей с орфанными заболеваниями

Serum concentrations of ions and creatinine in children with orphan diseases

Показатели	Норма	МВ, n 24	ПИД, n 15	ПЦД, n 11	КГ, n 15
P_{Na^+} , ммоль/л	136-145	139±1	141±0.8* [‡]	141±0.6* [‡]	139±0.2
P_{K^+} , ммоль/л	3.4-4.7	4.3±0.1* [‡]	4.3±0.1* [‡]	4.3±0.1 [‡]	4.6±0.1
P_{Cl^-} , ммоль/л	98-107	104±1	104±0.4*	106±0.4*	103±0.4
P_{Cr^+} , мкмоль/л	27-88	50±2*	50±4*	54±5*	80±2

Примечание. Норма по [10]. * $p < 0.05$ к КГ; [‡] $p < 0.05$ к Пнтяж.

Note. normal values according to [10]. * $p < 0.05$ as compared to the control group; [‡] $p < 0.05$ as compared to the PNsev. Group. КГ – control group; ПИД – primari immunodeficiency; ПЦД – primari ciliari dyskinesia.

стабилизации уровня K^+ в сыворотке, а остальные параметры зависят от нее. Гомеостаз K^+ строго контролируется, зависит от влияния многочисленных физиологически активных веществ, но плохо корригируется медикаментозными средствами [11].

Выбор для изучения катионов Na^+ и K^+ , расчет Na^+/K^+ отношения, но не аналогичных зависимостей для ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , которые имеют огромное значение в функции клеток, особенно при наследственных заболеваниях, обусловлен тем, что участие неорганических ио-

нов в регуляции функций зависит от их ионизированных форм. У человека 50% Ca^{2+} и 25% Mg^{2+} находится в сыворотке крови в связанной форме, а основное количество Na^+ и K^+ представлено свободными ионами. Концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови составляет 2.5 ммоль/л, в виде ионов имеется только 1.15 ммоль/л, остальное количество Ca^{2+} связано с белками или низкомолекулярными органическими кислотами. Это означает, что физиологически в реакциях участвует часть ионов этих металлов, а не все их количество в сыворотке крови.

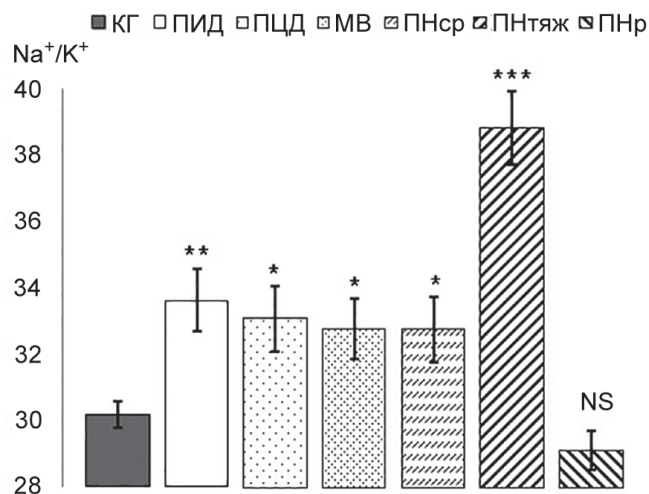


Рис. 1. Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови пациентов. По оси ординат – Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови. Условные обозначения: ПНр – пневмония (реконвалесцент), остальные аббревиатуры см. в тексте. * $p=0.02$; ** $p=0.002$; *** $p=0.0001$, NS – не достоверно, рассчитано по отношению к КГ.

Fig. 1. The Na^+/K^+ ratio in the blood serum of patients. Bars show the Na^+/K^+ ratio in the blood serum. PNr, pneumonia (reconvalescence). See the text for other abbreviations. * $p=0.02$; ** $p=0.002$; *** $p=0.0001$, NS – non-significant, calculated relative to control group.

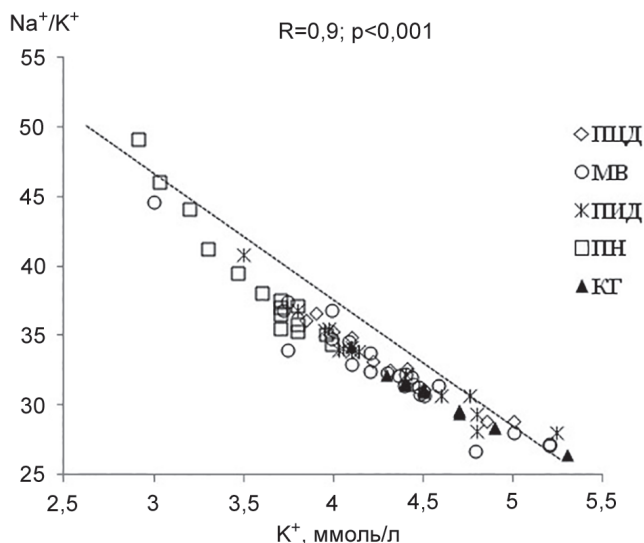


Рис. 2. Зависимость между Na^+/K^+ отношением и концентрацией K^+ в сыворотке крови при орфанных заболеваниях у детей. По оси ординат – Na^+/K^+ отношение, по оси абсцисс – концентрация K^+ .

Fig. 2. Dependence between the serum Na^+/K^+ ratio and the serum K^+ concentration in children with orphan diseases Ordinate, Na^+/K^+ ratio; abscissa, K^+ concentration.

Таблица 3/ Table 3

Концентрация ионов и креатинина в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией

Serum concentrations of ions and creatinine in children with community-acquired pneumonia

Показатели	ПНср, n 19	ПНтяж, n 15	ПНтяж, леч, n 15	КГ, n 15
P_{Na^+} , ммоль/л	144±1*	138±0.8	138±0.6*	139±0.2
P_{K^+} , ммоль/л	4.4±0.1	3.6±0.1*	4.7±0.1 [‡]	4.6±0.1
P_{Cl^-} , ммоль/л	103±2	105±0.8	102±1.2	103±0.4
P_{Cr^+} , мкмоль/л	82±3*	52±5*	45±3*	80±2

Примечание. ПНтяж, леч – тяжелая пневмония на фоне лечения. * $p<0.05$ к КГ; [‡] $p<0.05$ к ПНтяж. Значение в норме концентрации веществ см. табл. 2.

Note. Pnsev. treat – severe pneumonia during treatment. * $p<0.05$ as compared to the control group; [‡] $p<0.05$ – as compared to the Pnsev group. Normal values of agent concentrations see in Table 2.

Важное значение в водно-солевом гомеостазе принадлежит почкам. Во всех случаях орфанных заболеваний концентрация креатинина находилась в пределах нормальных значений (табл. 2), что свидетельствовало о поддержании уровня гломерулярной фильтрации в почке на адекватном уровне. Na^+/K^+ отношение при орфанных заболеваниях может зависеть от сдвига концентрации этих катионов в сыворотке крови при нарушении регуляции транспорта ионов в почке. Примером служит обследованный пациент с МВ в сочетании с синдромом псевдо-Барттера, когда изменен транспорт хлоридов и катионов [12], что вызывает резкий сдвиг Na^+/K^+ отношения. При поступлении в клинику у пациента наблюдалась многократная рвота, снижение аппетита, вялость, выявлен метаболический алкалоз, гипонатриемия и гипокалиемия. Для купирования острой ситуации ребенку была проведена инфузионная терапия с 4% КСl, затем был применен регос солевой раствор Humana Electrolit + 4% КСl, который пациент жадно пил, несмотря на очень горький вкус. Стремление пить солевой раствор исчезло у ребенка после восстановления концентрации катионов в сыворотке крови.

Эти данные свидетельствуют о том, что у пациента с МВ острое нарушение концентрации Na^+ и K^+ на-

ходит отражение в изменении солевого аппетита, что имеет диагностическое значение. Использование этого показателя, как симптома предвестника, позволит начать лечение на более ранних стадиях развития болезни. Таким образом, выявлено новое патогенетическое звено в функциональной организации системы регуляции водно-солевого обмена, которое выражается в обостренной чувствительности системы регуляции солевого аппетита, обеспечивающего комплекс физиологических реакций по стабилизации объема клеток, мембранного потенциала при введении солей этих металлов для нормализации концентрации ионов в околоклеточной жидкости.

Резкое увеличение Na^+/K^+ отношения при МВ и ПНтяж патогенетически могло быть связано с активностью воспалительного процесса. Сопоставление этих величин с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ выявило высоко статистически значимую зависимость Na^+/K^+ отношения и концентрации СРБ в сыворотке у пациентов с тяжелым течением пневмонии (рис. 5). На фоне антибактериальной терапии и улучшения состояния пациента уменьшалась концентрация СРБ и происходило восстановление Na^+/K^+ отношения (рис. 5). Такой картины не найдено при изучении зависимо-

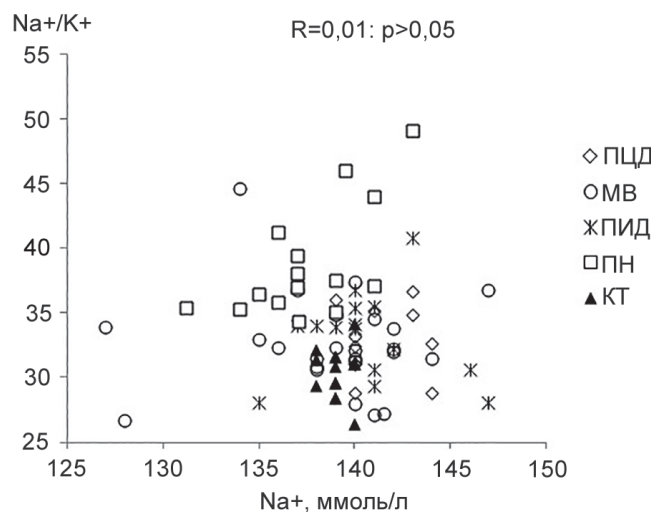


Рис. 3. Зависимость между Na^+/K^+ отношением и концентрацией Na^+ в сыворотке крови при орфанных заболеваниях. По оси ординат – Na^+/K^+ отношение, по оси абсцисс – концентрация Na^+

Fig. 3. Dependence between the serum Na^+/K^+ ratio and the serum Na^+ concentration in children with orphan diseases. Ordinate – Na^+/K^+ ratio; abscissa – Na^+ concentration.

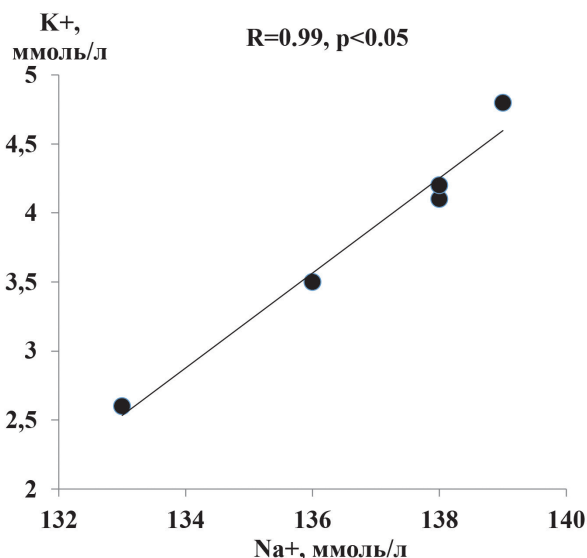


Рис. 4. Зависимость между концентрацией Na^+ и K^+ в сыворотке крови в динамике лечения остро развившегося синдрома псевдо-Барттера. По оси ординат – концентрация K^+ в сыворотки крови, по оси абсцисс – концентрация Na^+ в сыворотке крови.

Fig. 4. Dependence between serum concentrations of Na^+ and K^+ during the treatment of acute pseudo-Bartter syndrome. Ordinate – serum K^+ concentration; ratio; abscissa – serum Na^+ concentration in sыворотке крови.

сти Na^+/K^+ отношения и СОЭ у тех же пациентов ($r = 0.22, p = 0.3$).

Таким образом, рост Na^+/K^+ отношения может быть связан с потерей K^+ из организма или перераспределением ионов K^+ между клеткой и сывороткой крови, когда часть K^+ смещается в клетки для восстановления их объема. Это наблюдается при орфанных заболеваниях и сопровождается повышением Na^+/K^+ отношения по сравнению с КГ. При остром течении заболевания, нарастании отека клеток повышается Na^+/K^+ отношение, например, в остром периоде пневмонии, оно купируется в процессе лечения.

Предположение о перераспределении K^+ между клеткой и околочелюточной жидкостью в генезе изменения Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови основано на том, что процесс обострения заболевания и восстановления происходит быстро и не затрагивает баланса K^+ в организме. Полученные данные о динамике изменения Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови при патологическом процессе представляют интерес для общей патофизиологии. Результаты проведенных исследований существенны для обсуждения общего вопроса патологической физиологии – необходимости анализировать не только величины концентрации катионов в сыворотке крови, но и их соотношение. Концентра-

ция ионов Na^+ и K^+ в сыворотке крови служит отражением влияния многих гормонов на эффекторные органы, перераспределения ионов между жидкостными фазами организма, между цитоплазмой клеток и околочелюточной жидкостью. Используемый критерий – отношение между внеклеточным Na^+ и внутриклеточным K^+ , в сыворотке крови, вероятно, может рассматриваться как один из интегральных параметров состояния системы водно-солевого гомеостаза при развитии патологического процесса и эффективности восстановления.

Заключение

Сопоставление клинической картины у пациентов с орфанной патологией и лабораторных данных свидетельствует об однотипном изменении ключевого параметра, влияющего на мембранный потенциал клеток. В его формировании в клетках организма человека основная роль принадлежит концентрации ионов Na^+ во внеклеточной жидкости (сыворотка крови) и K^+ в цитоплазме клеток. Интегральный параметр – Na^+/K^+ отношение в сыворотке можно рассматривать, как отдельный показатель. Более того, при пневмонии его величина отличается в острой фазе болезни и при реконвалесценции, что хорошо соотносится с динамикой СРБ, но не с СОЭ. Увеличение Na^+/K^+ отношения может быть связано с отеком клеток и переходом части K^+ в клетки. Острое увеличение Na^+/K^+ может служить предвестником начинающегося резкого ухудшения состояния организма.

Литература

(п.п. 1; 2; 4; 12 см. References)

- Шейман Д.А. *Патофизиология почки*. М: БИНОМ; 2019.
- Наточин Ю.В., Кузнецова А.А., Прокопенко А.В. Исследование функционального состояния почек у детей с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2018; 97(5): 36-40. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-36-40>
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)*. 2015: 31.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия*. 2019; 98(3): 24-31. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-3>
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией*. 2015; 8.
- Марина А.С., Наточин Ю.В. *Анализ крови и мочи в клинической диагностике: справочник педиатра*. СПб: СпецЛит; 2016.
- Наточин Ю.В., Голосова Д.В., Каюков И.Г. Константы концентрации калия и натрия в сыворотке крови – поиск факто-

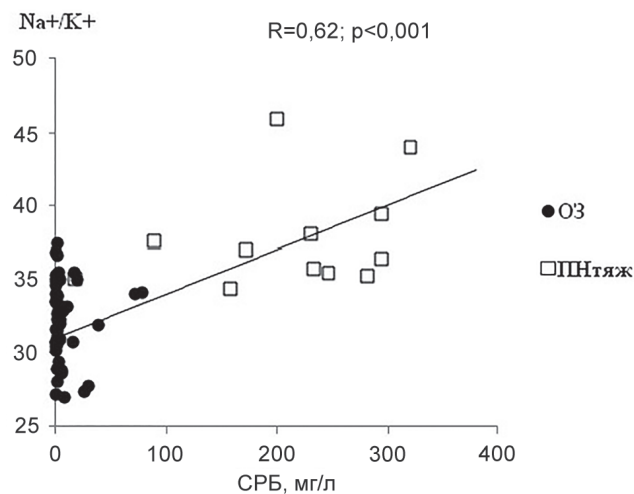


Рис. 5. Зависимость между Na^+/K^+ и СРБ в сыворотке крови при орфанных заболеваниях и ПНтяж. По оси ординат – концентрация Na^+/K^+ , по оси абсцисс – концентрация С – реактивного белка. Условные обозначения: ОЗ – орфанные заболевания.

Fig. 5. Dependence between the serum Na^+/K^+ ratio and the serum C-reactive protein (CRP) concentration in children with orphan diseases and severe pneumonia. Ordinate – Na^+/K^+ ratio; abscissa – CRP concentration; ОЗ – orphan diseases (OD).

ров регуляции. *Физиология человека*. 2018; 44(4): 67-73. <https://doi.org/10.1134/S0131164618040100>

References

1. Klimova B., Storek M., Valis M., et al. Global View on Rare Diseases: A Mini Review. *Curr Med Chem*. 2017; 24(29): 3153-58. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170511111803>
2. Wise A.L., Manolio T.A., Mensah G.A., et al. Genomic Medicine for Undiagnosed Diseases. *Lancet*. 2019; 394(10197): 533-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31274-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31274-7)
3. Sheyman D.A. *Pathophysiology of the kidney. [Patofiziologiya pochki]*. Moscow: BINOM; 2019. (in Russian)
4. Natochin Yu.V., Kuznetsova A.A., Prokopenko A.V., et al. Osmoregulation in children with cystic fibrosis. *Eur. J. Ped*. 2020; 179: 835-8. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03550-1>
5. Natochin Yu.V., Kuznetsova A.A., Prokopenko A.V. Research of kidneys functional state in children with cystic fibrosis. *Pediatriya*. 2018; 97(5): 36-40. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-36-40> (in Russian)
6. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., ed. *Cystic fibrosis. [Mukovitsidoz]*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (in Russian)
7. *Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with cystic fibrosis (cystic fibrosis)*. 2015: 31. (in Russian)
8. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Latysheva T.V., et al. Characteristics of patients with primary immunodeficiency conditions in the Russian Federation: from birth to old age. *Pediatriya*. 2019; 98(3): 24-3. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31> (in Russian)
9. *Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with primary ciliary dyskinesia. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s pervichnoy tsiliar-noy diskinezijey]*. 2015: 8. (in Russian)
10. Marina A.S., Natochin Yu.V. *Blood and urine analysis in clinical diagnosis: a pediatrician's guide. [Analiz krovi i mochi v klinicheskoy diagnostike: spravochnik pediatra]*. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2016. (in Russian)
11. Natochin Yu. V., Golosova D. V., Kayukov I. G. Blood Serum Potassium and Sodium Concentration Constants Search of Regulatory Factors. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44(4): 67-73. (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0131164618040100>
12. Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis. *Clin Case Rep*. 2019; 7(6): 1123-6. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2180>

Сведения об авторах:

Наточин Юрий Викторович, доктор биол. наук, проф., acad. РАН, гл. науч. сотр. лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», e-mail: natochin1@mail.ru;

Кузнецова Алла Александровна, доктор мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии, ФГБНУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, вед. науч. сотр. лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», e-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru;

Нистарова Анастасия Витальевна, врач-педиатр ФГБНУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; мл. науч. сотр. ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», e-mail: anastasiyaprokopenko@bk.ru