СТУДОВО-ИНДУЦИРАНА ДИУРЕЗА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ И КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Росица Денева-Михайлова[1], Мирослава Бенкова-Петрова[1,2], Александър Петров[1,2]

[1]Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна
[2]Катедра „Нефрология, хемодиализа и токсикология“, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

COLD-INDUCED DIURESIS: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Rositsa Deneva-Mihaylova[1], Miroslava Benkova-Petrova[1,2], Aleksandar Petrov[1,2]

[1]Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
[2]Department of Nephrology, Dialysis and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Студово-индуцираната диуреза представлява характерно увеличение на уринния дебит при остра експозиция на студ и в ранните стадии на хипотермия. Феноменът е клинично значим, тъй като повишеното отделяне на урина може да съществува едновременно с прогресивно намаляване на бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация и да допринася за развитие на хиповолемия и електролитни нарушения.*

Цел: *Да се систематизират съвременните данни за бъбречните, хемодинамичните и хормоналните механизми на студово-индуцираната диуреза и да се оцени тяхното клинично значение.*

Материал и методи: *Извършен е наративен обзор на експериментални и клинични публикации, свързани със студовата експозиция, бъбречната хемодинамика, аргинин-вазопресина, аквапорин-2 и водно-електролитната хомеостаза. Анализирани са основните експериментални модели, данни от проучвания при хора и съвременни обзорни публикации и препоръки за поведение при хипотермия.*

Резултати: *Периферната вазоконстрикция води до преразпределение на кръвния обем към централната циркулация, което модифицира барорецепторната и неврохормоналната регулация. Потискането на секрецията на аргинин-вазопресин има съществено значение за острата студова диуреза, но не обяснява изцяло феномена. Експерименталните данни показват допълнителна роля на намалената бъбречна чувствителност към вазопресин, редуцирана експресия на V2-рецепторите и аквапорин-2, отслабване на медуларния осмотичен градиент и нарушена тубулна реабсорбция. Повишената натриева екскреция е постоянен компонент на отговора, докато ролята на предсърдния натриуретичен пептид остава противоречива. С прогресията на хипотермията бъбречният кръвоток и гломерулната филтрация намаляват.*

Заключение: *Студово-индуцираната диуреза е многофакторен бъбречен отговор, при който увеличеният уринен дебит не трябва да се интерпретира като белег за адекватна бъбречна перфузия или запазен циркулиращ обем. Познаването на механизмите е важно за правилната оценка на обемния статус и електролитния баланс при охлаждане и последващо затопляне.*

Ключови думи: *студова диуреза, хипотермия, вазопресин, бъбречна хемодинамика, аквапорин-2, натриуреза*

ABSTRACT

Introduction: *Cold-induced diuresis is a characteristic increase in urine output during acute cold exposure and the early stages of hypothermia. The phenomenon is clinically relevant because increased urine production may coexist with progressively reduced renal blood flow and glomerular filtration rate and may contribute to hypovolemia and electrolyte disturbances.*

Aim: *To summarize current evidence regarding the renal, hemodynamic, and hormonal mechanisms of cold-induced diuresis and to evaluate their clinical significance.*

© The Author(s) 2026. Th is is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Materials and Methods: *A narrative review of experimental and clinical publications addressing cold exposure, renal hemodynamics, arginine vasopressin, aquaporin-2, and fluid and electrolyte homeostasis was performed. Major experimental models, human studies, contemporary reviews, and clinical guidelines for the management of hypothermia were analyzed.*

Results: *Peripheral vasoconstriction causes redistribution of blood volume toward the central circulation and modifies baroreceptor and neurohormonal signaling. Suppression of arginine vasopressin secretion contributes substantially to acute cold-induced diuresis but does not fully explain the phenomenon. Experimental evidence also supports reduced renal responsiveness to vasopressin, downregulation of V2 receptors and aquaporin-2, impairment of the renal medullary osmotic gradient, and reduced tubular reabsorptive capacity. Increased sodium excretion is a consistent component of the response, whereas evidence regarding the role of atrial natriuretic peptide remains inconsistent. As hypothermia progresses, renal vascular resistance increases and both renal blood flow and glomerular filtration rate decrease. Clinical studies of controlled temperature management demonstrate that increased urine output is most evident during the induction phase of cooling and does not necessarily indicate preserved renal perfusion.*

Conclusion: *Cold-induced diuresis is a multifactorial renal response resulting from the interaction of hemodynamic, hormonal, and tubular mechanisms. Increased urine output should not be interpreted as evidence of adequate renal perfusion or preserved circulating volume. Recognition of this phenomenon is important for appropriate assessment of intravascular volume, renal function, and electrolyte balance during cooling and subsequent rewarming.*

Keywords: *cold-induced diuresis, hypothermia, vasopressin, renal hemodynamics, aquaporin-2, natriuresis*

УВОД

Инцидентната хипотермия се определя като неволно понижение на централната телесна температура под 35°C и представлява системно състояние, при което с прогресията на охлаждането настъпват значими промени в сърдечносъдовата, неврологичната, дихателната, хематологичната и бъбречната функция (5,7,12,13). Интензитетът и характерът на физиологичния отговор зависят както от достигнатата температура, така и от скоростта, продължителността и вида на студовата експозиция (17).

Един от характерните ранни бъбречни отговори е **студово-индуцираната диуреза** (cold-induced diuresis, CID) - увеличение на уринния дебит, което може да настъпи още при повърхностно охлаждане, преди значително понижаване на централната телесна температура. Парадоксално с прогресията на хипотермията бъбречният кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, GFR) намаляват, докато в ранната фаза отделянето на урина може да остане увеличено (5,6,8).

Това несъответствие е от съществено клинично значение. Запазената или увеличената диуреза може да създаде погрешно впечатление за адекватна бъбречна перфузия и нормален обемен статус, въпреки че продължаващата загуба на вода и натрий постепенно намалява ефективния циркулиращ обем. При последващо затопляне периферната вазодилатация може допълнително да разкрие натрупания обемен дефицит и да допринесе за развитие на хипотония (11–13).

Целта на настоящия обзор е да систематизира експерименталните и клиничните данни за механизмите на студово-индуцираната диуреза, с акцент върху бъбречната хемодинамика, аргинин-вазопресиновата система, V2-рецепторите и аквапорин-2, тубулната функция и електролитната хомеостаза, както и да очертае практическото значение на феномена.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Настоящата работа представлява наративен обзор на наличните експериментални и клинични данни. Извършено е насочено литературно търсене в PubMed и Scopus чрез комбинации от ключови думи *cold-induced diuresis*, *cold exposure renal function*, *hypothermia renal blood flow*, *vasopressin cold exposure*, *aquaporin-2 hypothermia*, *cold natriuresis* и *targeted temperature management electrolytes*.

Особено внимание е отделено на експерименталните модели, оценяващи ролята на аргинин-вазопресина (AVP), V2-рецепторите и аквапорин-2 (AQP2), както и на проучванията върху бъбречния кръвоток, гломерулната филтрация и натриевата екскреция. За клиничната интерпретация са включени проучвания при хора, данни от контролирано температурно управление и съвременни обзорни публикации и препоръки за поведение при инцидентна хипотермия.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Периферна вазоконстрикция и централно преразпределение на кръвния обем

Първичният сърдечносъдов отговор към понижаването на температурата на кожата включва активиране на симпатиковата нервна система и изразена периферна вазоконстрикция. Основната физиологична цел е ограничаване на топлоотдаването, но едновременно с това настъпва преразпределение на кръв от кожата и периферните тъкани към централната циркулация (11,17).

Увеличаването на интраторакалния кръвен обем променя сигнализацията от предсърдните и артериалните барорецептори. Макар общото количество телесна вода да не е увеличено, централната циркулация получава сигнал, сходен с този при относително обемно натоварване. Това е основата на понятието „централна хиперволемия“, използвано при описанието на студовата диуреза.

Последващата неврохормонална реакция включва промени в секрецията на AVP, ренин-ангиотензин-алдостероновата система и вероятно натриуретичните пептиди. Техният относителен принос се променя в зависимост от дълбочината и продължителността на охлаждането (8–10).

Татъшното понижаване на телесната температура обаче бъбречното съдово съпротивление нараства, а бъбречният кръвоток и GFR прогресивно намаляват (5,8).

Ключово за разбирането на студовата диуреза е наблюдението, че увеличеният уринен дебит не е резултат от повишена гломерулна филтрация. Експерименталните модели показват, че полиурията може да се развива едновременно със значимо редуцирана GFR, което насочва към преобладаваща роля на промените в тубулната обработка на филтрата (6).

В експеримента на Broman et al. при анестезирани плъхове експерименталната хипотермия води до приблизително 50% намаляване на GFR, докато уринният ток се увеличава шесткратно, а натриевата екскреция - седемкратно (6). Това ясно демонстрира дисоциацията между филтрация и крайно отделено количество урина.

Следователно при хипотермия **запазената или увеличена диуреза не може да се използва самостоятелно като маркер за адекватна бъбречна перфузия**.

Ролята на аргинин-вазопресина

AVP, традиционно означаван и като антидиуретичен хормон (ADH), е централен регулатор

Табл. 1. Хипотермия и преобладаващи промени в бъбречната функция

Стадий	Централна телесна температура	Преобладаващ бъбречен отговор
Лека хипотермия	35–32°C	Периферна вазоконстрикция, централно обемно преразпределение, диуреза и натриуреза
Умерена хипотермия	<32–28°C	Намаляване на бъбречния кръвоток и GFR, нарушена тубулна реабсорбция
Тежка хипотермия	<28°C	Изразена бъбречна хипоперфузия, значително намалена GFR и повишен риск от остро бъбречно увреждане

Температурното стадиране е ориентировъчно и следва да се интерпретира заедно с клиничното състояние и хемодинамичната стабилност на пациента (7,12,13).

Бъбречна хемодинамика: диуреза въпреки намаляващата гломерулна филтрация

В ранния етап на охлаждането увеличеното централно кръвонапълване може временно да поддържа бъбречната перфузия. С по-на-

на водната хомеостаза. Чрез V2-рецепторите в главните клетки на събирателните каналчета AVP стимулира включването на AQP2 във върховата клетъчна мембрана и увеличава реабсорбцията на свободна вода.

Централното преразпределение на обема по време на студова експозиция може да потисне освобождаването на AVP чрез неосмотични барорецепторни механизми. Класическото проучване на Broman et al. демон-

стрира намаляване на плазмената концентрация на ADH от 7,5 ± 1,1 до 3,8 ± 0,4 pg/mL при експериментална хипотермия. Приложението на десмопресин нормализира уринния дебит, което подкрепя съществената роля на намалената AVP активност (6).

Десмопресинът обаче не възстановява напълно уринната осмоларност и натриевата екскреция. Това показва, че дефицитът на циркулиращ AVP е важен, но не единствен механизъм на студовата диуреза.

Бъбречна чувствителност към AVP, V2-рецептори и аквапорин-2

Allen и Gellai изследват остро охлаждане при Brattleboro плъхове с наследствен дефицит на вазопресин. Дори при хронично поддържани плазмени нива на вазопресин животните развиват значима студово-индуцирана диуреза. Едва острото приложение на по-висока доза AVP по време на охлаждането потиска диуретичния отговор (2).

Тези резултати насочват към промяна не само в концентрацията на хормона, но и в **бъбречната чувствителност към неговото действие**.

Допълнителна подкрепа за тази концепция предоставя Sun, който сравнява остра и хронична студова експозиция при генетично AVP-дефицитни и интактни животни. При хронично излагане на студ се установява значимо понижаване на бъбречната експресия на V2-рецепторите и AQP2, без задължително намаляване на плазмените концентрации на AVP (16).

Това позволява разграничаване на два частично застъпващи се механизма. При остра студова експозиция по-голямо значение вероятно има потиснатото освобождаване на AVP, докато при по-продължителна експозиция се увеличава значението на пострецепторните промени и намалената бъбречна чувствителност към хормона (2,16).

Медуларен осмотичен градиент и тубулна функция

Концентрационната способност на бъбрека не зависи единствено от наличието на AVP. За ефективна реабсорбция на вода е необходим запазен кортикомедуларен осмотичен градиент.

По време на хипотермия този градиент може да бъде нарушен в резултат на промени в медуларната перфузия и тубулния транспорт на електролити. Това вероятно обяснява наблюдението, че десмопресинът възстановява уринния дебит значително по-добре от уринната осмоларност (6).

Самото охлаждане може допълнително да потисне активните транспортни процеси в нефрона. Следователно студовата диуреза не представлява изолирана „водна диуреза“, а включва и компонент на увеличена солутна екскреция, най-вече на натрий (8).

Натриуреза и ролята на натриуретичните пептиди

Натриурезата е последователно наблюдаван компонент на бъбречния отговор към студ. Централното обемно преразпределение и предсърдното разтягане предполагат възможно участие на предсърдния натриуретичен пептид (atrial natriuretic peptide, ANP).

Данните при хора обаче не са еднозначни. Hassi et al. установяват умерено повишаване на плазмения ANP след продължителна студова експозиция, което подкрепя възможен принос на пептида към натриурезата (9). В друго проучване Hynynen et al. наблюдават увеличаване на уринния дебит и натриевата екскреция без съществена промяна в концентрацията на ANP (10).

Поради това ANP вероятно има **модулиращ**, а не задължителен или доминиращ ефект в патогенезата на студовата диуреза.

Калиева хомеостаза и други електролитни нарушения

Хипокалиемията е добре описана при хипотермия, но не следва автоматично да се приема за резултат от повишена бъбречна екскреция на калий.

Експерименталните животински модели показват увеличена фракционна екскреция както на натрий, така и на калий. При хора обаче натриурезата е значително по-постоянна находка, докато увеличената калиева екскреция не се установява последователно (8).

Значителна част от хипокалиемията при охлаждане вероятно се обуславя от трансцелуларно преразпределение на калия. Това има непосредствено терапевтично значение, тъй като при затопляне движението на калия

може да се обърне и агресивната заместителна терапия в хипотермичната фаза да създаде риск от последваща хиперкалиемия (4,8).

При контролирано температурно управление са описани и промени в серумните концентрации на магнезий и фосфат, което обосновава серийното проследяване на електролитите през различните фази на охлаждане и затопляне (4).

Клинични данни при контролирано температурно управление

Клиничните наблюдения потвърждават, че студовата диуреза не е феномен, ограничен до експериментални животински модели.

Raper и Wang анализират уринния дебит при 33-ма пациенти, подложени на терапевтично охлаждане след сърдечен арест. Средният уринен дебит е най-висок през индукционната фаза - 157 mL/h, в сравнение със 103 mL/h през поддържащата фаза, 70 mL/h по време на затоплянето и 91 mL/h след възстановяването на нормотермията (14).

След корекция за интравенозен внос на течности, шок, остро бъбречно увреждане и други потенциални объркващи фактори увеличението остава статистически значимо основно през индукционната фаза. Това подкрепя тезата, че диуретичният отговор е най-силно изразен в началото на охлаждането, а не непременно през целия период на хипотермия (14).

Тези данни трябва да се интерпретират предпазливо, тъй като при критично болни пациенти върху уринния дебит влияят множество фактори - хемодинамична нестабилност, медикаменти, вазопресори, инфузионна терапия, предшестващо хронично бъбречно заболяване и остро бъбречно увреждане.

Клинична интерпретация и диференциална оценка на полиурията

Основният практически проблем е рискът повишеният уринен дебит да бъде възприет като белег за нормоволемия и запазена бъбречна функция. При пациент с хипотермия могат едновременно да съществуват периферна вазоконстрикция, централно преразпределение на кръвния обем, продължаваща загуба на вода и натрий и постепенно намаляване на бъбречната перфузия.

Поради това оценката трябва да включва не само количеството отделена урина, но и артериалното налягане, периферната перфузия, серумния лактат, креатинин, урея, електролити, киселинно-алкално състояние и кумулативния течностен баланс.

При липса на ясна времева връзка между охлаждането и полиурията трябва да се обсъдят и други причини - осмотична диуреза, медикаментозен ефект, централен или нефрогенен безвкусен диабет, постобструктивна диуреза и съпътстваща структурна урологична патология.

В този контекст промените в диурезата не трябва да се разглеждат изолирано от морфологичното и урологичното състояние на пациента. Клиничната литература от локалния нефро-урологичен опит илюстрира широк спектър от състояния - от паренхимни бъбречни лезии и бъбречно-съхраняваща хирургия до диагностиката на заболявания на долните пикочни пътища (1,3,15). Тези публикации не разглеждат механизмите на студовата диуреза, но подчертават необходимостта уринният дебит винаги да бъде интерпретиран в цялостния бъбречно-урологичен контекст.

Активното затопляне като рискова фаза

Периодът на затопляне не представлява просто обратно развитие на промените, наблюдавани по време на охлаждането.

С повишаването на температурата периферната вазоконстрикция намалява и настъпва вазодилатация. Кръвният обем отново се преразпределя към периферните съдови басейни. Ако по време на студовата експозиция вече са настъпили значими загуби на вода и натрий, относителният или абсолютният интраваскуларен дефицит може да стане клинично явен с развитие на хипотония и тъканна хипоперфузия (11–13).

Успоредно с това се променя и трансцелуларното разпределение на електролитите. Серумните концентрации, измерени при изразена хипотермия, следователно не трябва автоматично да се използват за агресивно заместително лечение, без да се отчита очакваната динамика при затоплянето (4,8).

Особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с предшестващо хронично бъбречно заболяване, остра бъбречна увреда или сърдечносъдова нестабилност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Студово-индуцираната диуреза представлява комплексен физиологичен отговор, възникващ в резултат от взаимодействието между хемодинамични, неврохормонални и бъбречни тубулни механизми. Периферната вазоконстрикция и последващото централно преразпределение на кръвния обем са началният стимул за промени във водно-солевата регулация, включително модулация на секрецията на аргинин-вазопресин.

Намаляването на циркулиращия AVP има съществено значение за развитието на острата студова диуреза, но наличните експериментални данни показват, че феноменът не може да бъде обяснен единствено с хормонален дефицит. Промените в бъбречната чувствителност към AVP, понижената експресия на V2-рецепторите и AQP2, отслабването на медуларния осмотичен градиент и нарушеният тубулен транспорт на вода и натрий представляват допълнителни компоненти на патофизиологичния отговор. Ролята на натриуретичните пептиди остава по-слабо определена и вероятно е допълваща.

Особено важна е дисоциацията между уринния дебит и действителната бъбречна перфузия. С прогресията на хипотермията бъбречният кръвоток и GFR намаляват, въпреки че в ранната фаза пациентът може да запази или увеличи диурезата. Поради това количеството отделена урина не трябва да се използва самостоятелно като индикатор за адекватен обемен статус или запазена бъбречна функция.

От клинична гледна точка разпознаването на студово-индуцираната диуреза има значение за своевременното установяване на скрит обемен дефицит и електролитни нарушения. Проследяването трябва да продължи и по време на активното затопляне, когато периферната вазодилатация и обратното преразпределение на течности и електролити могат да направят натрупания дефицит клинично явен. Следователно оценката на хипотермичния пациент изисква интегриране на уринния дебит с динамиката на бъбречната функция, електролитите, хемодинамичните показатели и цялостния течностен баланс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abushev P. A correlation between the PI-RADS score and the pathological outcome post multiparametric magnetic resonance imaging/ transrectal ultrasound fusion-guided prostate biopsy. Varna Med Forum. 2023;12(1):140. doi:10.14748/vmf.v12i1.8748.
2. Allen DE, Gellai M. Mechanisms for the diuresis of acute cold exposure: role for vasopressin? Am J Physiol. 1993;264(3 Pt 2):R524-32. doi:10.1152/ajpregu.1993.264.3.R524.
3. Anakievski D, Hinev A, Marinov R, Gocheva I, Abushev P. Laparoscopic treatment of large hydatid kidney cyst. Varna Med Forum. 2017;6(1). doi:10.14748/vmf.v6i1.2058.
4. Barlow B, Landolf K, LaPlante R, Cercone J, Kim JY, Ghorashi S, et al. Electrolyte considerations in targeted temperature management. Am J Health Syst Pharm. 2023;80(3):102-10. doi:10.1093/ajhp/zxac307.
5. Bjertnæs LJ, Næsheim TO, Reierth E, Suborov EV, Kirov MY, Lebedinskii KM, et al. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update. Front Med (Lausanne). 2022;9:824395. doi:10.3389/fmed.2022.824395.
6. Broman M, Källskog O, Nygren K, Wolgast M. The role of antidiuretic hormone in cold-induced diuresis in the anaesthetized rat. Acta Physiol Scand. 1998;162(4):475-80. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.0314f.x.
7. Dow J, Giesbrecht GG, Danzl DF, Brugger H, Sagalyn EB, Walpoth B, et al. Wilderness Medical Society clinical practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2019 update. Wilderness Environ Med. 2019;30(4 Suppl):47-69. doi:10.1016/j.wem.2019.10.002.
8. Elsayed ME, Schick B, Woywodt A, Palmer BF. The hypokalaemia that came from the cold. Clin Kidney J. 2023;16(5):768-72. doi:10.1093/ckj/sfad036.
9. Hassi J, Rintamäki H, Ruskoaho H, Leppäluoto J, Vuolteenaho O. Plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in men during a 2-hour stay in a cold room. Acta Physiol Scand. 1991;142(4):481-5. doi:10.1111/j.1748-1716.1991.tb09183.x.
10. Hynynen M, Ilmarinen R, Tikkanen I, Fyhrquist F. Plasma atrial natriuretic factor during cold-induced diuresis. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1993;67(3):286-9. doi:10.1007/BF00864230.
11. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. QJM. 2002;95(12):775-85. doi:10.1093/qjmed/95.12.775.
12. Paal P, Gordon L, Strapazzon G, Brodmann Maeder M, Putzer G, Walpoth B, et al. Accidental hypothermia–an update. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016;24:111. doi:10.1186/s13049-016-0303-7.
13. Paal P, Pasquier M, Darocha T, Lechner R, Kosinski S, Wallner B, et al. Accidental hypothermia: 2021 update. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(1):501. doi:10.3390/ijerph19010501.
14. Raper JD, Wang HE. Urine output changes during postcardiac arrest therapeutic hypothermia.

Ther Hypothermia Temp Manag. 2013;3(4):173-7. doi:10.1089/ther.2013.0015.
15. Stoeva-Grigorova S, Marinov S, Abushev P, Kirilov P, Nikolov D, Kalinov T, et al. On-clamp versus off-clamp robot-assisted partial nephrectomy for localized renal tumors: a retrospective single-center cohort study. Diagnostics (Basel). 2026;16(10):1543. doi:10.3390/diagnostics16101543.
16. Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290(6):F1472-7. doi:10.1152/ajprenal.00430.2005.
17. Tetzlaff EJ, Hancock C, Waddell L, Gagnon SS, Mäkelä KA, Karhu T, et al. Cold exposure and human metabolism: a heterogeneous response across tissues and organs. Temperature (Austin). 2026;13(1):15-50. doi:10.1080/23328940.2025.2599582.

Адрес за кореспонденция:
Александър Петров
Клиника по нефрология
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: alexander.petrov1@gmail.com