

УДК 616.61-008.64:611.61-018

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Федорук О.С., Владиченко К.А., Жуков В.А.

*Кафедра анестезіології, реаніматології та урології
Буковинського державного медичного університету*

На даний час продовжується вивчення впливу ішемії на тканину нирок при різноманітних захворюваннях не тільки з боку патофізіологічних механізмів, але і гістологічних та морфологічних змін, які виникають при даному стані.

Так, гістологічно при світловій мікроскопії ниркові клубочки при ішемічній гострій нирковій недостатності (ГНН) виглядають інтактними. В подальшому у проксимальних канальцях (ПК) виявляється вогнищевий некроз епітелію, висота щітчастої облямівки звичайно знижена, на окремих ділянках вона повністю відсутня, що дає привід помилково розпізнавати їх як дистальні. Надглядається відшарування епітелію від базальної мембрани. Просвіт ПК звичайно не заповнений, їх діаметр не перевищує норму, в той час як дистальні канальці звичайно розширені, в них містяться гіалінові та гранулярні циліндри або пігмент у хворих з гемолізом і рабдоміолізом [1,3]. При експериментальній ішемічній ГНН некротизується незначна частина епітелію ПК, проміжне число клітин знаходиться у стані апоптозу (фрагментація ДНК ендонуклеазами), а основна маса пошкоджується сублетально, залишається життєздатною і в подальшому заміщує втрачений епітелій. Якщо біопсія нирки виконана не в перші дні після розвитку ГНН, ці пошкодженні клітини можуть виглядати нормальними [2,5].

Чи зазнають клітини некрозу або апоптозу, чи залишаються непошкодженими - залежить від їх забезпечення АТФ. При зменшенні запасів АТФ менше 15% від початкового рівня - розвивається некроз. У своїх дослідженнях W.Lieberthal та співавт. (1998) з'ясували, що при ступені дефіциту АТФ від 25 до 70% виникає апоптоз, який зберігається підсиленням до 4 місяців після ішемічного пошкодження [9].

У родину ендонуклеаз (протеази клітинної смерті, капсази) входять інтерлейкін 1-в-конвертуючий ензим (IKE) та інші ферменти. G.Kaushal і співавт. (1999) вста-

новили, що після ішемії в тканині нирок посилена експресія капсази-1, IKE, капсази-2 (Nedd 2), капсази-3 (СНН32) та капсази-6 (Mch 2). Bonventre I. (1993) довів, що одразу після відновлення кровообігу в тканині починається проліферація життєздатних клітин (яка досягає максимальних проявів на 2-3 добу від початку реперфузії) та їх міграція, після якої поновлюється цілісність епітеліального покриву [7]. Shimizu A. та Yamanka N. (1998) продовживши ці дослідження з'ясували, що персистуючий апоптоз посилює репараційний процес. Сприяють стабілізації елементів цитоскелету теплові шоківі протеїни 25, 70 і 72, експресія яких в тканині нирок досягає максимуму в перші часи після відновлення кровотоку [6].

Первинна патологія, яка викликала ГНН, надає певні властивості морфологічній картині ураження нирок. У хворих з гепатorenальним синдромом, додатково до картини гострого тубулярного некрозу, знаходять зелено-блакитні кристали лейцину, пофарбовані жовцю циліндри, оточені поліморфно-ядерними лейкоцитами, вакуолізацію з жовчними пігментами в цитоплазмі епітелію ПК, який зберігся [1,10]. При нефротичному синдромі, який розвинувся на фоні мінімальних клінічних змін, незважаючи на клініку ГНН, гістологічні зміни широко варіюють від нормальної гістологічної картини до гострого тубулярного некрозу [8,14].

Про ГНН внаслідок інтерстиційного нефриту (найчастіше медикаментозного генезу), в інтерстиції виявляють інфільтрати, які складаються з великих та малих лімфоцитів і еозинофілів. Епітелій канальців ділянками зберігає нормальну структуру, в інших ділянках знаходять зміни, характерні для гострого тубулярного некрозу. У зонах значної інфільтрації виявляють повну обтурацію канальців епітеліальними клітинами, а в канальцях, які збереглися – дезінтеграцію базальних мембран із втратою білково-

го канальцевого ультрафільтрату [16, 18, 25].

Раніше рахували, що до ішемічного пошкодження найбільш чутливі ПК, однак M.Brezic та співавт. (1984) та S.Rosen та співав. (1992) довели, що зовнішня смужка внутрішньої медули, яка і в фізіологічних умовах функціонує на межі гіпоксії (отримує до 10% ниркового кровотоку), зазнає значного ушкодження при порушенні кровообігу нирок. В цій ділянці розташовано висхідне коліно петлі Генле, в якому в нормі реабсорбується до 20 % натрію, що фільтрується в нирках. Якщо потреба в енергії, необхідній для транспорту іонів, перестає відповідати надходженню кисню, гіпоксія може поглибитись і, як наслідок, розвиваються морфологічні зміни [4, 5, 17].

Доведено, що апікальні та базолатеральні мембрани клітин ПК різні в функціональному і морфологічному відношенні, забезпечують полярність клітин, яка підтримується актином. Достатньо жорсткий цитоскелет необхідний для гомеостатичної функції цього відділу нефрону: ділянки апікальної мембрани кожні 10 хвилин утворюють ендоплазматичні вирости, які мають рідинну та абсорбтивну фази, під час яких відбувається поглинення речовин або видалення макромолекул із гломерулярного ультрафільтрату. На базальній мембрані розташована Na-K-АТФаза, яка відіграє ключову роль в процесах реабсорбції [20, 21].

При експериментальній ішемії вже через 5-10 хвилин після перетискання ниркової артерії порушується структура доменів апікальної та базолатеральної мембран, що супроводжується транслокацією Na-K-АТФази на апікальну мембрану, а лейцинамінопептидази – на базальну. Дислокація Na-K-АТФази призводить до порушення реабсорбції натрію та інших речовин, транспорт яких споріднено з натрієм [23]. Виникає саме така ситуація, коли клітини, які вдаються морфологічно нормальними, не в змозі підтримувати рідинно-електролітний баланс. Строки відновлення цитоскелету та полярності клітини залежать від тривалості ішемії. При 15-хвилинному припиненні ниркового кровообігу для цього потрібна 1 доба, а при 50-хвилинній ішемії – багато днів [4, 19, 28]. Van de Water B. та співав. (1994) довели, що деякі нефротоксини, а саме S-кон'югати L-

цистеїну, пошкоджуючи F-актин цитоскелету, викликають відторгнення клітин ПК і в кінцевому результаті не тільки порушують важливі клітинні структури, а і ставлять під питання нормальне функціонування даного відділу нефрону. При нефротоксичній ГНН відторгненні клітини можуть обтурувати просвіт канальців і скрізь ділянки розриву тубулярної базальної мембрани відбувається втрата ультрафільтрату. Ці порушення за механізмом зворотної тубулогломерулярної взаємодії викликають спазм ниркових судин і зниження швидкості клубочкової фільтрації [12-14, 24].

Виявлено, що обтурація канальців відбувається відторгненим, але життєздатним епітелієм, який завдяки взаємодії інтегринів із специфічним мембранним рецептором налипає до плазматичних клітинних мембран [22]. Введення в ниркову артерію щурів (після періоду ішемії) синтетичного пептиду, який блокує цю взаємодію, попереджує обструкцію канальців і подальше зниження клубочкової фільтрації. У 1987 р. Olsen I. та Solen A. у своїх дослідженнях довели, що втрата ультрафільтрату скрізь пошкоджені стінки канальців, відповідальна не більш ніж за 5% зниження функції нирок при гострому тубулярному некрозі, тоді як зменшення висоти щіткової облямівки проксимальних канальців та площі базолатеральних мембран корелюють з максимумом функціональних розладів при ГНН [18-20].

За результатами досліджень А.І.Гоженко, В.П.Пішака, Ю.Є.Рогового (2001-2004), ушкодження ПК спостерігається при численних захворюваннях нирок. Доведено, що висока чутливість ПК до пошкоджуючих факторів обумовлена: розташуванням їх переважно у кірковій речовині нирок у ділянках з високим парціальним тиском кисню, високою чутливістю до ішемії, активацією пероксидного окиснення ліпідів, вмістом великої кількості лізосом, лабілізація яких за умов розвитку патології сечовидної системи може викликати його ушкодження [4-6]. Аналогічні результати отримано в експерименті при моделюванні сулемової нефропатії, гломерулонефриту типу Ліндермана-Магузі, гемічної гіпоксії, ішемії з подальшою реперфузією, сальмонельозного ендотоксикозу, високобілкового навантаження нирок шляхом введення в черевну порожнину бичачого сироватково-

го та яєчного альбумінів, жовчного перитоніту [7-8]. Дослідження показали, що для усіх моделей ГНН були характерні однакові зміни функціонального стану нирок: зниження діурезу, зростання концентрації креатиніну та сечовини в плазмі крові, зниження швидкості клубочкової фільтрації, зростання екскреції білка, значне зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, збільшення вміст малонового альдегіду у кірковій речовині нирок [2, 3].

Моделювання різних патологічних станів з ушкодженням нирок виявило, що зміни структурно-функціонального стану нирок і патофізіологічний механізм ушкодження однаковий для різної патології нирок. Ушкодження нирок сприяє навантаженню на енергозалежні механізми, які діють в нефроні. Це призводить до зниження енергозалежної проксимальної реабсорбції іонів натрію із загрозою втрати цього електроліту з сечею. Зростання постачання Na⁺ до macula densa дистального відділу нефрону викликає активацію внутрішньониркової ренин-ангіотензинової системи із спазмом приносячої артеріоли за механізмом тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Дані зміни призводять до ішемії кіркової речовини нирок із активацією реакції пероксидного окиснення ліпідів. Як наслідок, збільшується вміст малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Пошкодження проксимального відділу нефрону обумовлює порушення реабсорбції білка з розвитком протеїнурії. Зниження клубочкової фільтрації зумовлює ретенційну азотемію, зростання креатиніну в плазмі крові [3-5].

Аналіз експериментальних та клінічних досліджень щодо ушкодження нирок різними патологічними чинниками, узагальнення цих даних може слугувати підґрунтям для розробки та впровадження в клінічну практику нових методів профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються нирковою недостатністю.

Література

1. Возіанов О.Ф., Федорук О.С., Гоженко А.І. Гостра ниркова недостатність. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2003. – 376 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. докт. мед. наук. - Киев, 1987. - 35 с.
3. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону // Одес. мед. ж. – 2001. – №5. – С. 16-19.
4. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Вплив введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т.8, №3. – С. 172-176.
5. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.4, №1. – С. 72-76.
6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Роль катепсину Д кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії // Укр. мед. Альманах. – 2000. – Т.3, №1. – С. 135-138.
7. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстеційний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221с.
8. Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Дікал. М.В. та ін. Біохімічні аспекти дисрегенерації за умов розвитку тубуло-інтерстеційного синдрому // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.4, №1. – С. 201-203.
9. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. ж. – 2003. – Т.49, №6. – С. 94-100.
10. Wojakowski K., Abramczyk P., Wojakowska M. et al. Fucoidan improves the renal blood flow in the early stage of renal ischemia/reperfusion injury in the rat // J. Physiol. Pharmacol. - 2001. - V. 52, N 1. - P. 137-143.
11. Debbagh A., Dassouli B., Hafiani M. et al. Acute renal insufficiency due to hydronephrosis // Ann. Urol. - 2001. - V. 35, N 1. - P. 26-29.
12. Jorres A., Frei U. Acute kidney failure // Internist. - 2001. - V.42, N3. - P. 379-388.
13. Khanna N., Nguyen H. Reversible acute renal failure in association with bilateral ureteral obstruction and hydronephrosis in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - V.184, N2. - P. 239-240.
14. Kim S.J., Lim Y.T., Kim B.S. et al. Mechanism of reduced GFR in rabbits

- with ischemic acute renal failure // *Ren. Fail.* - 2000. - V.22, N2. - P. 129-141.
15. Knotek M., Esson M., Gengaro P. et al. Desensitization of soluble guanylate cyclase in renal cortex during endotoxemia in mice // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2000. - V. 11, N 11. - P. 2133-2137.
 16. Kooman J.P., Barendregt J.N., van der Sande F.M. et al. Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure? // *Neth. J. Med.* - 2000. - V.57, N5. - P. 185-189.
 17. Lalau J.D. Metformin retention independent of renal failure in intestinal occlusion // *Diabetes Metab.* - 2001. - V.27, N1. - P. 24-28.
 18. Lins R.L., Elseviers M., Daelemans R., De Broe M.E. Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - V.16, N6. - P. 1098-1101.
 19. Mashiach E., Sela S., Weinstein T. et al. Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - V.16, N3. - P. 542-551.
 20. Melnikov V.Y., Ecker T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* - 2001. - V.107, N9. - P. 1145-1152.
 21. Okusa M.D., Linden J., Huang L. et al. Adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2000. - V.279, N5. - P. 809-818.
 22. Perazella M.A. COX-2 inhibitors and the kidney // *Hosp. Pract.* - 2001. - V.36, N3. - P. 43-55.
 23. Rabb H., Chamoun F., Hotchkiss J. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* - 2001. - V. 3, N 132. - P. 41-52.
 24. Rabb H., Wang Z., Postler G., Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - V. 35, N 5. - P. 871-877.
 25. Rabkin R., Fervenza F., Tsao T. et al. Hepatocyte growth factor receptor in acute tubular necrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - V. 12, N 3. - P. 531-540.
 26. Romano G., Giagu P., Favret G., Bartoli E. Effect of endothelin 1 on proximal reabsorption and tubuloglomerular feedback // *Kidney Blood Press. Res.* - 2000. - V. 23, N 6. - P. 360-365.
 27. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2000. - V. 9, N 4. - P. 427-434.
 28. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Pathophysiology of ischemic acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* - 2001. - V. 3, N 132. - P. 7-21.

Резюме

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Федорук О.С., Владиченко К.А., Жуков В.А.

Проведен обзор литературы об особенностях структурно-функционального состояния почек при урологической патологии, которая сопровождается почечной недостаточностью. Показаны характерные структурно-функциональные изменения, которые возникают в результате ишемического повреждения ткани почек при почечной недостаточности. Результаты могут служить основой для разработки мероприятий предупреждения нарушения функции почек при почечной недостаточности, в том числе урологического генезиса.

Summary

STRUCTURAL – FUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN RENAL FAILURE

Fedoruk O.S., Vladychenko K.A., Zhukov V.A.

The authors have carried out a bibliographical review pertaining the specific characteristics of the structural – functional condition of the kidneys in the case of urologic pathology accompanied by renal failure. Characteristic structural – functional changes, arising due to ischemic damage of the renal tissue in case of renal failure have been demonstrated. The results may serve as a basis for elaborating measures of preventing renal dysfunctions in renal failure, including those of urologic genesis.