

К.А.Владиченко

ПАТОГЕНЕЗ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ УРОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Кафедра анестезіології, реаніматології та урології (зав. – проф. В.М.Коновчук)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проведено огляд літератури про функціональний стан нирок при урологічній патології, яка супроводжується нирковою недостатністю. Показано характерні зміни електролітного обміну, деякі патофізіологічні особливості розвитку ниркової недостатності, а також сучасні теорії ішемічного ушкодження тканини нирок. На підґрунті цих даних можна розробити та

впровадити в клінічну практику методи нефропротекторної терапії при урологічній патології, яка супроводжується порушенням функції нирок.

Ключові слова: функція нирок, ішемія нирок, постренальна ниркова недостатність, нефропротекторна терапія.

На даний час з'ясовано, що основним патогенетичним фактором пошкодження тканини нирок та розвитку ниркової недостатності є ішемія, яка розвивається у відповідь на порушення кровопостачання, запальні ураження нирок, уростаз та за етіологічним чинником може бути: преренальна, ренальна і постренальна [1,3]. Постренальна ниркова недостатність може виникати внаслідок багатьох урологічних захворювань, таких як обструкція сечоводів та шийки сечового міхура, доброякісна гіперплазія простати, рак передміхурової залози, стриктури уретри, пухлини сечового міхура, ретроперитонеальний фіброз, пухлини заочеревинного простору та інших [5,6,20].

Патогенетичний механізм розвитку ішемії у нирковій тканині при урологічній патології багатогранний та має властивості до прогресування навіть після усунення етіологічного чинника [7,8,13]. Відбувається перебудова ниркового кровотоку, а саме зниження його параметрів і внутрішньониркове шунтування крові через юкстагломерулярну систему зі зниженням тиску в гломерулярних аферентних артеріолах нижче 60-70 мм рт. ст. Це стає причиною ішемії кіркового шару, індукує викид катехоламінів, активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему з підсиленою продукцією реніну, антидіуретичного гормону і тим самим викликає ниркову аферентну вазоконстрикцію з подальшим зниженням швидкості клубочкової фільтрації, ішемічним пошкодженням епітелію звитих канальців, підвищенням концентрації кальцію і вільних радикалів у клітинах епітелію канальців [4,5,16]. Слід підкреслити універсальність патогенетичних механізмів пошкодження ниркової паренхіми без суттєвої залежності від етіологічного чинника.

Для розвитку постренальної ниркової недостатності у хворого на хронічні захворювання нирок нерідко достатньо однієї обструкції сечовода [17]. У цих випадках механізм розвитку постренальної ниркової недостатності пов'язаний з аферентною нирковою вазоконстрикцією, яка розвивається у відповідь на різке підвищення

внутрішньоканальцевого тиску з викидом ангіотезину II і тромбоксану A2 [4,20].

Ішемічне ураження ниркових канальців при нирковій недостатності внаслідок урологічної патології часто ускладнюється їх одночасним прямим токсичним пошкодженням, викликаним ендотоксинами. Одразу за ішемічним або токсичним некрозом епітелію звитих канальців розвивається втрата гломерулярного фільтрату в інтерстицій через пошкоджені канальці, які блокуються клітинним детритом, а також у результаті інтерстиційного набряку ниркової тканини. Останній посилює ішемію нирки та сприяє подальшому зниженню швидкості клубочкової фільтрації. Ступінь збільшення інтерстиційного об'єму нирки, а також ступінь зниження висоти шіткової облямівки та площі базальної мембрани епітелію звитих канальців корелюють з тяжкістю ниркової недостатності [1-5,32].

У даний час накопичується все більше експериментальних та клінічних даних, які свідчать про те, що вплив констриктивних стимулів на судини при нирковій недостатності будь-якого генезу реалізується через зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Кальцій спочатку поступає у цитоплазму, а потім, за допомогою спеціального переносника, у мітохондрії. Енергія, яка використовується переносником, необхідна і для початкового синтезу аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ). Дефіцит енергії призводить до некрозу клітин, а клітинний детрит, що утворився, обтурає канальці, поглиблюючи анурію [10,12,35].

У 1965 році McLein та співавтори були першими дослідниками, які доказали, що накопичення кальцію в печінці, викликане токсинами, може відігравати роль в ушкодженні клітин. За багато років до цього припущення патології відмітили наявність кальцифікації в ділянках пошкоджених тканин [10]. Аргумент Мак Лейна був підсилений всіма відомим так званим „кальцієвим парадоксом”, який було описано за 2 роки після цього. Визначення кальцієвого парадоксу включає в себе наступний патогенетичний механізм – коли каль-

цій видалявся з рідини, що омиває кардіоміоцити, то проникливість клітинної мембрани до кальцію збільшувалась [35]. Із поверненням кальцію в екстрацелюлярну рідину спостерігався масивний вхід кальцію в клітину, який завершувався перевантаженням клітини кальцієм та її загибеллю. У наступні десятиріччя дослідження тканини печінки та серця довели, що кальцій виступає важливим фактором у прогресії uszkodження клітин [16].

У 1981 році було припущено, що іони кальцію відіграють важливу роль у функціональних, біохімічних і морфологічних порушеннях при гострій нирковій недостатності (ГНН) [2].

В організмі людини існують три головні клітинні депо кальцію. Перше – депо, яке пов'язане з плазматичними мембранами; друге – пов'язане з кальцієм внутрішньоплазматичних органел; третє – депо вільного, або цитоплазматичного кальцію. Хоча від 60 до 70 % всього кальцію ниркових епітеліальних клітин локалізовано в мітохондріях, вільний іонізований кальцій цитозолу є найбільш важливим у регуляції внутрішньоклітинних процесів. Вхід кальцію забезпечується аденозинтрифосфатазою (АТФ-азаю) базолатеральної мембрани, яка є АТФ-залежною, а також Na-Ca-обмінником на базолатеральній мембрані, який є АТФ-незалежним [3].

У нормі клітинна мембрана не прониклива для кальцію і забезпечує постійний кальцієвий градієнт між іонами кальцію внутрішньоклітинним і зовнішньоклітинним простором. Однак коли збільшується рівень цитоплазматичного кальцію у відповідь чи на підвищену проникливість мембрани, чи на знижений вихід кальцію, тоді мітохондрії та цитоплазматичний ретикулум активно збільшують захват кальцію [1-4,15]. Мітохондріальне захоплення та затримка кальцію стають суттєвими тільки тоді, коли цитозольний рівень кальцію перевищує 400-500 нмоль/л, що виникає при uszkodженні клітин. Мітохондріальне захоплення регулюється кальцієвим транспортером на внутрішній мітохондріальній мембрані. Впродовж uszkodження клітин виникає активне мітохондріальне захоплення з метою контролю збільшення цитозольного кальцію [18].

Кальцієве перевантаження характерно для тканин з летально ураженими клітинами внаслідок порушення бар'єра плазматичної мембрани до кальцію і викликає значне підвищення цитоплазматичного кальцію, який секвеструється мітохондріями. Впродовж ішемічних уражень спостерігається підвищений вхід кальцію в ниркові клітини із зовнішньоклітинного відділу [28]. Однак клітини проксимальних каналців кролика, які зазнали аноксії, не виявляють збільшення загального рівня тканинного кальцію. Клітини проксимальних каналців після гіпоксії показують часозалежне збільшення концентрації кальцію. Причини цієї різниці можуть полягати в тому, що в гіпоксичних тканинах, потенціал мітохондріальних мембран не повністю використаний, на відміну від випадку з аноксією, тому збільшений

вхід кальцію супроводжується мітохондріальною секвестрацією кальцію, що призводить до переважання тканин кальцієм [22].

Непрямий підхід до оцінки патогенетичної ролі кальцію в uszkodженні клітин полягає в зменшенні концентрації зовнішньоклітинного кальцію впродовж гіпоксії. Повне видалення екстрацелюлярного кальцію може ушкоджувати ізольовані проксимальні каналці, але зменшення концентрації екстрацелюлярного кальцію до 100 нмоль/л затримує розвиток гіпоксичного uszkodження проксимальних каналців, що супроводжується вивільненням лактатдегідрогенази [1]. У культурі ниркових клітин, за умови, що кальцій видалено із омиваючої рідини, а в подальшому відновлено до попереднього рівня впродовж перших 2 годин реоксигенації, значно збільшується відсоток виживання клітин. Це демонструє, що процес пошкодження клітин впродовж реоксигенації є кальцій залежним [35]. У первинних культурах епітеліальних клітин у проксимальних каналцях нирок шурів зменшення екстрацелюлярного кальцію до 100 нмоль/л послаблює летальне ураження, яке індуковане 60-хвилинною гіпоксією та 30-хвилинною реоксигенацією зі зменшенням рівня ксантинооксидазизалежних кисневих вільних радикалів. Це дослідження передбачає, що кальцій з екстрацелюлярних джерел стимулює продукцію супероксидних радикалів і uszkodження ниркових клітин (внаслідок кальмодулінзалежного перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу), які є головним джерелом вільних радикалів кисню впродовж гіпоксії-реоксигенації [1,4,14].

У 1981 році Nayler показав, що блокатори кальцієвих каналів (БКК), такі, як верапаміл, можуть запобігати перевантаженню тканин кальцієм, а також зменшувати uszkodження клітин в ішемічному міокарді [23,26]. Цей клас ліків використовувався як важливий інструмент у дослідженнях ролі кальцію при ішемічному uszkodженні клітин. Інфузії двох хімічно різних БКК використаних чи до, чи після ішемії зменшувало тяжкість катехоламініндукованої ГНН у собак. Ниркові судинні ефекти БКК продемонстровані відновленням авторегуляції і зниженням гіперчутливості до стимуляції ниркових нервів, індукованих цими агентами в експериментальній ГНН. Огляд результатів більш ніж 20 досліджень на тваринах показав, що попереднє лікування БКК покращує перебіг ішемічної ГНН [25,34].

Значення судинного компонента при розвитку ГНН може бути продемонстровано на основі вивчення ізольованих ниркових каналців [30]. БКК і кальцієва модуляція проявляють протективні ефекти на гіпоксично uszkodжені клітини ізольованих проксимальних каналців шурів. Аноксичне десятихвилинне uszkodження мембрани викликало збільшення клітинного захоплення кальцію через потенціал-чутливі кальцієві канали, а уведення БКК забезпечувало захист клітин [31,33]. Протективний ефект верапамілу був ви-

ражений при нормальному та низькому рівні зовнішньоклітинного кальцію і включав не тільки зменшення вивільнення ЛДГ, а також збільшення концентрації калію та АТФ. Ці результати вказують на те, що верапаміл спричинює не тільки ефект на вхід кальцію в епітеліальні клітини, а також має протективний ефект на клітинну мембрану або на рівні мітохондрій. БКК також затримують початок аноксичної загибелі в первинних культурах проксимальних каналців кроликів, а також кортикальних збірних трубочок, який передбачає, що кальційзалежна загибель гіпоксичних клітин не обмежується тільки ізольовано проксимальними каналцями [19,29].

Інший підхід до вивчення ролі кальцію в клітинному uszkodженні полягав у дослідженні ефектів внутрішньоклітинних антагоністів кальцію на прикладі антагоніста кальмодуліну – хлорпромазину. При дослідженнях встановлено, що хлорпромазин сприяє відновленню функціонального стану нирок після ішемічного uszkodження. Ці протективні ефекти хлорпромазину не пов'язані з відновленням функції ниркових каналців, однак антагоністи кальмодуліну, навіть у присутності іонів кальцію впродовж перших 2 годин реоксигенації, затримують загибель ізольованого нефрону, а також збільшують виживання в культурах ниркових клітин [32,35].

Використання внутрішньоклітинного зв'язувача кальцію 1,2-BIS тетраацетилової кислоти запобігало підвищенню вмісту внутрішньоклітинного кальцію впродовж гіпоксії і значно послаблювало гіпоксичні uszkodження клітин каналцевого епітелію [35].

Російські дослідники Ю.С.Мілованов і А.Ю.Ніколаєв розробили та впровадили відеосистему, при застосуванні якої зміни кальцію та uszkodження клітинних мембран можна виявити за допомогою Fura-2 флуоресценції та при фарбуванні пропідин-йодидом [5]. При застосуванні даного методу пошкодження ниркової тканини може бути вивчено на індивідуальних ізольованих проксимальних каналцях. Пропідин-йодид входить у клітину через uszkodжені плазматичні мембрани і зафарбовує ядро клітини. Відсоток ядер, які зафарбовуються пропідин-йодидом, підраховується та використовуються як індекс uszkodження плазматичної мембрани. Відеосистема зображення застосовувалася на шойно ізольованих проксимальних каналцях шурів із визначенням вмісту внутрішньоклітинного кальцію. Під час експериментів внутрішньоклітинна концентрація кальцію у середньому збільшувалася з 170 до 390 нмоль/л впродовж п'ятихвилинної гіпоксії. Збільшення показників вмісту внутрішньоклітинного кальцію, що передувало гіпоксичному uszkodженню мембрани, мало зворотний корелятивний зв'язок з реоксигенацією [1,5,11]. Це важливо тому, що рівень внутрішньоклітинного кальцію зростає тільки після летального ураження клітин, реоксигенація не нормалізувала рівень внутрішньоклітинного кальцію. Рівень

кальцію на 10-й хвилині реоксигенації прямопорційно корелював з подальшим ураженням клітин на 20-й хвилині. Ці результати чітко демонстрували те, що на проксимальних каналцях нирок шурів гіпоксія індукувала збільшення внутрішньоклітинного кальцію [11]. Інші дослідження також підтвердили, що долетальне збільшення внутрішньоклітинного кальцію передують uszkodженню клітин [10]. Прелетальні порушення гомеостазу клітинного кальцію вивчали в культурах міоцитів. Прелетальне збільшення внутрішньоклітинного кальцію індуковане кальцієвим іонофором – іономіцином, було асоційовано з швидкою загибеллю клітин у культурі каналцевих клітин. Однак у культивованих гепатоцитах, які були уражені ціанідами, ніякі зміни у внутрішньоклітинному кальцію не передували переходу до незворотного ураження [1,16]. Щоб підтвердити гіпотезу про те, що збільшення кальцію передують ураженню, на ізольованих проксимальних каналцях було показано, що значне збільшення внутрішньоклітинного кальцію значно збільшує загибель клітин. Однак гліцин і зменшення рН до 6,9 запобігає загибелі клітин, але не запобігає збільшенню внутрішньоклітинного кальцію [5,9]. Це вказує на те, що протективний ефект гліцину і низького рН не залежать від кальцію. Згідно з цим можна висловити припущення, що існує декілька механізмів uszkodження ниркової тканини при ішемії та кальцієвий механізм є лише одним з них [1].

Таким чином, питання щодо патогенезу розвитку ниркової недостатності при урологічній патології цілком не з'ясовано та потребує подальшого вивчення. Дослідження в цьому напрямку є патогенетичним підґрунтям для розробки нових методів профілактики та лікування ниркової недостатності різного генезу, у тому числі внаслідок урологічної патології.

Література

1. Возіанов О.Ф., Федорук О.С., Гоженко А.И. 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. Горн М.М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. – С.-Пб.: Невский проспект, 1999. – С. 47-59.
4. Кухарчук А.Л. Патогенетическая роль и методы коррекции интегративных нарушений гормонально-мессенджерных систем регуляции гомеостаза натрия при патологии почек. – Автореф. дис. докт. мед. наук. - Одесса, 1995. – 32 с.
5. Мілованов Ю.С., Ніколаєв А.Ю. Острая почечная недостаточность: диагностика, выбор метода терапии, прогноз и исходы // Анестезиол. и реаниматол. - 1998.- № 6. - С. 65-68.
6. Миронов Л.Л. Гомеостаз и особенности клинического течения ренальной формы острой

- почечной недостаточности // Нефрология. - 1999. - Т. 2, № 4. - С. 25-31.
7. Петрунь Н.М. Нарушение энергетического обмена в почках при некоторых урологических заболеваниях и пути их коррекции // Врач. дело. - 1999. - № 1. - С. 66 - 70.
 8. Alcazar JM, Rodicio JL. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - V. 36, N 5. - P. 883-893.
 9. Andreucci M., Federico S., Andreucci V.E. Edema and acute renal failure // Semin. Nephrol.. - 2001. - V. 21, N 3. - P. 251-256.
 10. Arief A.I., Massry S.G. Calcium metabolism of brain in acute renal failure. Effects of uremia, hemodialysis, and parathyroid hormone // J. Clin. Invest. - 2001. - V. 53, N 2. - P. 387-392.
 11. Bojakowski K., Abramczyk P., Bojakowska M., Zwolinska A., Przybylski J. 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.
 12. Debbagh A., Dassouli B., Hafiani M., el Mousaoui A., Bennani S., el Mrini M., Benjelloun S. Acute renal insufficiency due to hydronephrosis // Ann. Urol. - 2001. - V. 35, N 1. - P. 26-29.
 13. Deriu G.P., Grego F., Lepidi S., Antonello M., Milite D., Zaramella M., Damiani N. Short-term arterial blood reperfusion of normothermic kidney in renal artery and abdominal aorta reconstructive surgery // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2001. - V. 21, N 4. - P. 314-319.
 14. Jorres A., Frei U. Acute kidney failure // Internist. - 2001. - V. 42, N 3. - P. 379-388, 390-402.
 15. Kahn D., Botha J.F., Pascoe M.D., Pontin A.R., Halkett J., Tandon V. Withdrawal of cyclosporine in renal transplant recipients with acute tubular necrosis improves renal function // Transpl. Int. - 2000. - V. 13, Suppl 1. - P. 82-83.
 16. Kes P. Hepatorenal syndrome: new perspectives in pathophysiology and management // Acta Med. Croatica. - 2000. - V. 54, N 4-5. - P. 165-173.
 17. 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, N 2. - P. 239-240.
 18. Kim S.J., Lim Y.T., Kim B.S., Cho S.I., Woo J.S., Jung J.S., Kim Y.K. Mechanism of reduced GFR in rabbits with ischemic acute renal failure // Ren. Fail. - 2000. - V. 22, N 2. - P. 129-141.
 19. Knotek M., Esson M., Gengaro P., Edelstein C.L., Schrier R.W. Desensitization of soluble guanylate cyclase in renal cortex during endotoxemia in mice // J. Am. Soc. Nephrol. - 2000. - V. 11, N 11. - P. 2133-2137.
 20. Kooman J.P., Barendregt J.N., van der Sande F.M., van Suylen R.J. Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure? // Neth. J. Med. - 2000. - V. 57, N 5. - P. 185-189.
 21. Lalau J.D., Race J.M., Andreelli F., Lacroix C., Canarelli J.P. Metformin retention independent of renal failure in intestinal occlusion // Diabetes Metab. - 2001. - V. 27, N 1. - P. 24-28.
 22. 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, N 6. - P. 1098-1101.
 23. Mashiach E., Sela S., Weinstein T., Cohen H.I., Shasha S.M., Kristal B. Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - V. 16, N 3. - P. 542-551.
 24. Melnikov V.Y., Ecder T., Fantuzzi G., Siegmund B., Lucia M.S., Dinarello C.A., Schrier R.W., Edelstein C.L. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // J. Clin. Invest. - 2001. - V. 107, N 9. - P. 1145-1152.
 25. Okusa M.D., Linden J., Huang L., Rieger J.M., Macdonald T.L., Huynh L.P. Adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion // Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2000. - V. 279, N 5. - P. 809-818.
 26. Perazella M.A. COX-2 inhibitors and the kidney // Hosp. Pract. - 2001. - V. 36, N 3. - P. 43-46, 55-56, 27.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Rabkin R., Fervenza F., Tsao T., Sibley R., Friedlaender M., Hsu F., Lassman C., Hausmann M., Huie P., Schwall R.H. Hepatocyte growth factor receptor in acute tubular necrosis // J. Am. Soc. Nephrol. - 2001. - V. 12, N 3. - P. 531-540.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Pathophysiology of ischemic acute renal failure // Contrib. Nephrol. - 2001. - V. 3, N 132. - P. 7-21.
 33. Shilliday I.R., Allison M.E. Intraplatelet calcium levels in patients with acute renal failure before and after the administration of loop diuretics // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - V. 16, N 3. - P. 552-555.
 34. Sladen R.N., Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy // Anesthesiol. Clin. North America. - 2000. - V. 18, N 4. - P. 791-807.
 35. Yamashita J., Ogata M., Takaoka M., Matsumura Y. KB-R7943, a selective Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, protects against ischemic acute renal failure in mice by inhibiting renal endothelin-1 overproduction // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2001. - V. 37, N 3. - P. 271-279.

ON PATHOGENESIS OF RENAL INSUFFICIENCY IN UROLOGIC PATHOLOGY

K.A. Vladychenko

Abstract. A bibliographical review, dealing with the functional condition of the kidneys in urologic pathology accompanied by renal insufficiency has been carried out. The author has demonstrated specific changes of electrolyte metabolism, some pathophysiological peculiarities of the development of renal insufficiency and also modern theories of ischemic damage of the renal tissue. On the basis of these findings it is possible to work out and introduce into clinical practice the methods of nephroprotective therapy in urologic pathology that is accompanied by renal dysfunctions.

Key words: renal function, postrenal kidney insufficiency, nephroprotective therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2005. – Vol.9, №4.- P.93-97

Надійшла до редакції 18.07.2005 року