

## ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНИЙ СИНДРОМ — ОСНОВА ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ І РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НИРОК

*Буковинська державна медична академія, Чернівці*

Провідним фактором, що визначає швидке прогресування і розвиток хронічних захворювань нирок, є тубуло-інтерстиційний компонент, який поєднує в собі дифузну гіалінову, гіаліново-гідропічну дистрофію або атрофію канальців нирок і зміни ниркового інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів, набряку і склерозу, при цьому швидкість виникнення термінальної ниркової недостатності залежить винятково від тубуло-інтерстиційних змін [1; 2]. Початкові ознаки хронічної ниркової недостатності виникають за умов охоплення склеротичними змінами більше 75 % усієї маси нефронів, що визначає актуальність дослідження ранніх механізмів нефросклерозу до розвитку клінічних проявів у вигляді хронічної ниркової недостатності [3].

Швидке прогресування хронічних нефропатій у людини характеризується розвитком хронічної ниркової недостатності впродовж не більше ніж 7 років від початку захворювання, при цьому тубуло-інтерстиційному компоненту належить більш важлива роль, ніж клубочковим змінам [4]. При хронічному гломерулонефриті із тубуло-інтерстиційним компонентом знижується період 5-річного виживання хворих до 53 %, а період 10-річного виживання — до 42 %, тимчасом як за відсутності тубуло-інтерстиційного компонента цей показник становить 96 і 94 % відповідно [5]. Розвиток хронічного та швидкопрогресуючого патологічного процесу ни-

рок, як правило, не залежить від їх первинного ушкодження, а, головним чином, обумовлені приєднанням тубуло-інтерстиційного компонента [6; 7]. При цьому за умов розвитку більшості патологічних процесів у нирках, які супроводжуються олігоануричним синдромом, зазвичай, наявне порушення функції проксимального відділу нефрону [8], що дає можливість зробити припущення про універсальність ушкодження проксимального відділу нефрону при патології нирок і сформулювати гіпотезу про провідний механізм формування тубуло-інтерстиційного компонента як закономірний розвиток патологічного процесу з проксимальних на дистальні відділи нефрону та інтерстицій. Вищезазначене свідчить про необхідність дослідження загальних патогенетичних закономірностей формування тубуло-інтерстиційного компонента, який слід розвинути до рівня тубуло-інтерстиційного синдрому [9], що дасть можливість вирішити актуальну проблему швидкого прогресування і розвитку хронічної патології нирок.

Мета статті — обґрунтувати положення про тубуло-інтерстиційний синдром — основу швидкого прогресування і розвитку хронічного патологічного процесу нирок, дати його визначення та узагальнити основні моменти патогенезу цього синдрому.

Добре відомо, що при масі менше 1 % від маси тіла нирки використовують 10 % усьо-

го кисню, що надходить в організм людини, який поглинається канальцями нефрону переважно для забезпечення головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію [10; 11; 12]. Отже, всі проблеми патології нирок у першу чергу необхідно аналізувати через призму дисфункції саме цього патологічного процесу — порушення реабсорбції іонів натрію. Водночас ізольоване ушкодження ниркових канальців — початок серйозної проблеми (проксимальні канальці дуже добре регенерують) [13] доти, доки до патологічного процесу не приєднається інтерстиційна сполучна тканина нирки, склероз якої спрямує патологічний процес у цьому органі щодо його неухильного прогресування і переходу в хронічну стадію. Для того щоб обґрунтувати положення про тубуло-інтерстиційний синдром, доцільно оцінити ті провідні синдроми, якими сьогоденні оперує нефрологія: сечовий, нефротичний, гіпертензивний, нефритичний, синдром анемії, ретенції, втрати, гострої та хронічної ниркової недостатності [14; 15; 16].

*Сечовий синдром* являє собою зміни діурезу за типом олігурії чи поліурії та складу сечі, включаючи такі прояви, як ізогіпостенурія, протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія.

*Нефротичний синдром* характеризується масивною протеїнурією, гіпоальбумінемією, диспротеїнемією, наявністю набряків і ретенційною гіперліпідемією.

*Гіпертензивному синдрому* притаманне підвищення артеріального тиску при патології нирок внаслідок підсиленої активації пресорних механізмів (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотелінів та ін.) чи виснаження депресорних систем (простагландини  $E_2$ ,  $I_2$ , кініни, ендотеліальний фактор релаксації тощо).

*Нефритичний синдром* являє собою маніфестацію прояву нефротичного синдрому у сполученні з гіпертензивним синдромом.

*Синдром анемії* при патології нирок має комплексний характер з наявністю механізмів анемії постгеморагічного (гематурія), гемолітичного характеру (гемоліз еритроцитів внаслідок впливу ацидозу і продуктів перекисного окиснення ліпідів, гальмування активності  $Na^+K^+$ -АТФ-ази уремичними токсинами) і внаслідок пригнічення еритропоєзу (токсична дія уремичних токсинів на кістковий мозок, зниження синтезу еритропоєтинів, втрата з сечею феритину і трансферину з наявністю залізодефіцитної анемії).

*Синдром втрати* зумовлений загрозою втрати з сечею іонів натрію внаслідок ушкодження ниркових проксимальних каналців з порушенням головного енергозалежного процесу в нирках — реабсорбції іонів натрію [12; 17].

*Синдром ретенції* — діалектична протилежність попереднього синдрому і являє собою компенсаторний механізм загрози втрати іонів натрію за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку зі зниженням зрештою швидкості клубочкової фільтрації і розвитком ретенційної азотемії, видільного метаболічного ацидозу, збільшенням у плазмі крові концентрації середніх молекул, метилгуанідину [12; 17].

*Гостра ниркова недостатність* є маніфестацією синдрому ретенції, в основі якої ле-

жить істотне зниження швидкості клубочкової фільтрації та розвиток олігурії.

*Хронічна ниркова недостатність* характеризується істотною ретенційною азотемією, порушенням концентраційної здатності нирок з проявом у вигляді ізогіпостенурії із морфологічними змінами за типом тотального нефросклерозу, розвитком первинно- чи вторинно зморщеної нирки, зниженням маси діючих нефронів.

Таким чином, маючи оцінку основних нефрологічних синдромів, якими оперує сучасна нефрологія, можна зрозуміти новизну *тубуло-інтерстиційного синдрому*, який являє собою поєднану патологію ниркових каналців за типом дистрофії, атрофії та ниркового інтерстицію з явищами набряку, інфільтрації стромі клітинними елементами, склерозу, в основі якого лежить ушкодження головного енергозалежного процесу ниркових каналців — реабсорбції іонів натрію з явищами тубуло-інтерстиційної дезінтеграції на рівні кіркової, мозкової речовини і сосочка нирок, який визначає швидке прогресування і розвиток хронічного патологічного процесу в нирках із розвитком хронічної ниркової недостатності із морфологічними змінами у вигляді зморщеної нирки й порушенням концентраційної здатності нирок за типом ізогіпостенурії [9].

Механізм формування тубуло-інтерстиційного синдрому слід розглядати як законо-

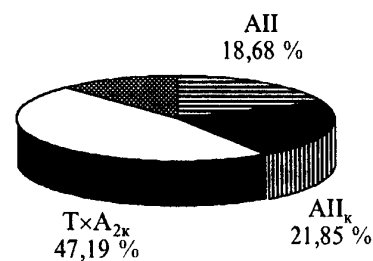


Рис. 1. Багатофакторний регресійний аналіз часточкового впливу на дистальну реабсорбцію іонів натрію ангіотензину II плазми крові (AII), ангіотензину II кіркової речовини нирок (AII<sub>k</sub>), тромбоксану  $A_2$  кіркової речовини нирок ( $TxA_{2k}$ ) у процесі формування тубуло-інтерстиційного синдрому [9]

мірний послідовний розвиток патологічного процесу з проксимальних на дистальні відділи нефрону та інтерстиції із розповсюдженням тубуло-інтерстиційної дезінтеграції на кіркову, мозкову речовину та сосочок нирок [18].

Розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому розпочинається з патології проксимального відділу нефрону, ушкодження якого має універсальний характер, тому що він є дуже чутливим до дії ішемії, активації реакцій перекисного окиснення ліпідів, містить велику кількість лізосом [19–21]. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до загрози втрати цього електроліту з сечею, що компенсується зростанням дистального транспорту й активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломе-

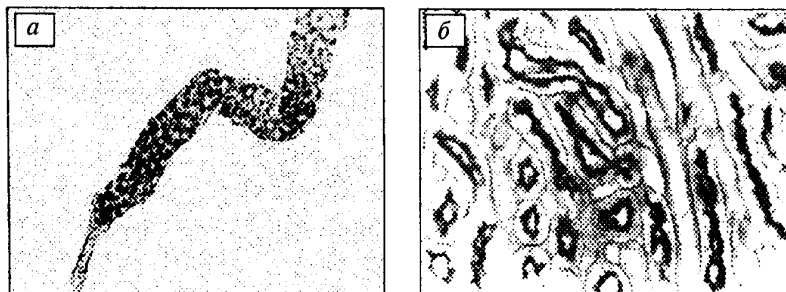


Рис. 2.  $S_3$ -сегмент проксимального відділу нефрону, виділений способом препарування ізольованих нефронів (а).  $\times 200$ ; внутрішня ділянка кіркової речовини нирок з інтенсивним забарвленням щіткової облямівки  $S_3$ -сегментів проксимальних каналців. PAS-реакція (б).  $\times 140$  [6]

рулярного зворотного зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію на *macula densa* дистального відділу нефрону. Під впливом ангіотензину II внаслідок спазму приносячої артеріоли обмежується не тільки фільтраційна фракція іонів натрію, але й розвивається ішемія кіркової речовини нирок з активацією реакцій перекисного окиснення ліпідів із вторинним ушкодженням проксимального каналця під впливом ангіотензину II [22].

Продукти перекисного окиснення ліпідів стимулюють накопичення тромбоксану  $A_2$  в кірковій речовині нирок, який є причиною вторинного ушкодження дистального відділу нефрона [9], що підтверджується багатофакторним регресійним аналізом впливу на дистальну реабсорбцію іонів натрію вазоконстрикторних агентів ангіотензину II плазми крові, ангіотензину II кіркової речовини нирок, тромбоксану  $A_2$  кіркової речовини нирок:

$$T^dNa^+ = 381,45 + 2,24 A II + 2,67 A II_k - 5,37 TxA_{2k} \\ (F \text{ Ratio} = 17,4955; P < 0,01).$$

Ці вазоконстрикторні агенти є причиною розростання сполучної тканини в пізній період поліуричної стадії патології проксимального відділу нефрону [23]. Ангіотензин II з кровотоком надходить у мозкову речовину нирок, де також проявляє свій негативний вплив

на каналці та інтерстицій в цій ділянці нирок [5]. Ушкодження внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок, внаслідок переважаючої тут локалізації ангіотензин-конвертувального ферменту, призводить до ушкодження  $S_3$ -сегментів проксимальних каналців [6], які ідентифікували за місцем різкого переходу кінцевого відділу проксимального каналця в тонкий сегмент (рис. 2, а) та за наявністю яскравого забарвлення щіткової облямівки за методом PAS-реакції (рис. 2, б).

Порушення відтоку крові із мозкової речовини призводило до розвитку венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу в цій ділянці нирок із подальшою заміною фібрину на колаген [5; 24]. Ішемічне та реперфузійне ушкодження приносячої артеріоли зі зниженням її чутливості до ангіотензину II за участі реакцій перекисного окиснення ліпідів, а також за рахунок періартеріального розповсюдження ангіотензину II із реалізацією його вазоконстрикторного впливу на виносну артеріолу призводить до розвитку гіперфільтрації із замиканням хибного кола в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому [5]. Стимулювальний вплив ангіотензину II та гіперфільтрації на розвиток фіброзу пояснюється через підсилення синтезу ними  $\beta$ -трансформувального фактора росту [25]. Ушкодження про-

ксимального відділу нефрону призводить до порушення синтезу в ньому урокінази, яка в недостатній кількості надходить у просвіт нефрону, не концентрується до необхідного рівня в сосочку нирок, що спричинює уротромбоз збірних каналців із подальшою заміною фібрину на колаген [24]. Стимулювальний вплив ангіотензину II на інтерстиційні клітини II типу сосочка та мозкової речовини нирок призводить до їх початкової гіперфункції з підсиленням синтезу простагландинів  $E_2$  і  $F_{2\alpha}$  з подальшою фіброзною трансформацією цих клітин і розвитком дифузного фіброзу [5]. Стимулювальний вплив ангіотензину II на синтез  $\beta$ -трансформувального фактора росту в усіх ділянках нирки призводить до пригнічення необмеженого протеолізу і зміщення балансу між анаболізмом та катаболізмом у сполучній тканині в бік підсилення синтезу колагену і розвитку дифузного склерозу нирок [26; 27]. Накопичення в усіх ділянках нирки хемотактантів типу лейкотрієну  $V_4$  спричинює інфільтрацію строми клітинними елементами з реалізацією процесу макрофагально-фібробластичної взаємодії, що сприяє прогресуванню склерозу [5]. Фіброзна трансформація нефроцитів на рівні кіркової речовини нирок спричинює нерівномірне потовщення та розщеплення базальних мембран каналців нирок внаслідок синтезу колагену інтерстиційними фібробластами та фіброзно-трансформованими нефроцитами [9]. Дифузний фіброз призводить до наростання вмісту в кірковій ділянці нирок маркера колагену — оксипроліну, до дистрофії, вираженого енергодефіциту каналців нирок зі зниженням активності сукцинатдегідрогенази (рис. 3).

У результаті масмо порушення основного енергозалежного процесу в нирках — реабсорбції іонів натрію [12; 24; 28].

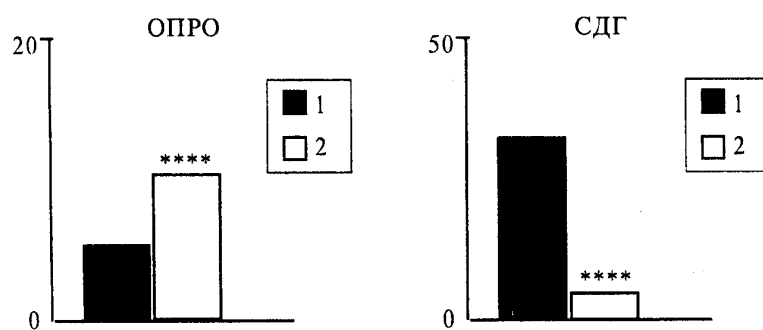


Рис. 3. Вміст оксипроліну й активність сукцинатдегідрогенази в кірковій ділянці нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому: ОПРО — оксипролін (мг/г сухої тканини); СДГ — сукцинатдегідрогеназа (мкг/год / мг білка)

Примітка. \*\*\*\* —  $P < 0,001$ , зміни вірогідні порівняно з контролем [23].

Фіброзно-трансформовані інтерстиційні клітини II типу сосочка нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому в подальшому зазнають явищ вторинної деструкції, що визначається як дисрегенерація [9; 28; 29].

### Висновки

1. Обґрунтоване положення про тубуло-інтерстиційний синдром являє собою фундаментальне досягнення теоретичної нефрології та патологічної фізіології нирок щодо розв'язання проблеми швидкого прогресування та розвитку хронічного патологічного процесу нирок.

2. Патогенез розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому являє собою первинне універсальне ушкодження проксимального відділу нефрону з порушенням головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію із подальшим переходом патологічного процесу на дистальні канальці, інтерстицій та розповсюдженням тубуло-інтерстиційної дезінтеграції на кіркову, мозкову речовину, сосочок нирок.

Обґрунтовано є перспектива подальших досліджень у даному напрямку щодо з'ясування нових закономірностей формування тубуло-інтерстиційного синдрому при експериментальній патології нирок та у клінічних дослідженнях.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Role of clinical syndromes and renal patologic changes in the development of renal tubular dysfunction in compensated chronic glomerulonephritis* / M. Ya. Ratner, V. V. Serov, M. A. Brodski et al. // *Constituent Congr. Int. soc. for Pathophysiol.* — М., 1991. — P. 166-167.

2. *Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных гломерулопатий* / М. Я. Ратнер, В. В. Серов, В. А. Варшавский, Н. Д. Федорова // *Терапевт. арх.* — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 7-11.

3. *Павлов С. Б.* Нарушение обмена меди и цинка у больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза и почечной недостаточности // *Урология и нефрология.* — 1998. — № 1. — С. 7-9.

4. *Команденко М. С., Шостка Г. Д.* Основные механизмы развития тубуло-интерстициальных повреждений при болезнях почек // *Нефрология.* — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 10-16.

5. *Роговий Ю. С.* Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Бук. держ. мед. академія. — Одеса, 2000. — 36 с.

6. *Зв'язок* пошкодження S<sub>3</sub>-сегментів проксимального відділу нефрону і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії / Ю. С. Роговий, О. Л. Кухарчук, І. С. Давиденко та ін. // *Бук. мед. вісник.* — 1998. — Т. 2, № 3-4. — С. 136-141.

7. *Роговий Ю. С.* Захисний вплив Wobe Mugas E на фібринолітичну активність нирок і сечі при сулемовій нефропатії в період формування тубуло-інтерстиційного компонента // *Одес. мед. журнал.* — 2000. — № 1. — С. 32-35.

8. *Cogan M. G.* Disorders of proximal nephron function // *Amer. J. Med.* — 1982. — Vol. 72, N 2. — P. 275-288.

9. *Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. С.* Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.

10. *Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии* / А. И. Гоженко, С. И. Конкин, А. С. Федорук и др. // *Укр. НПО Мед. трансп.* — Одеса. — 1997. — 70 с. — Рус. — Деп. в ГНТБ 04. 04. 97, N 307-Укр97.

11. *«Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону* / А. І. Гоженко, Ю. С. Роговий, О. С. Федорук та ін. // *Одес. мед. журнал.* — 2001. — № 5. — С. 16-19.

12. *Патогенез* поліуричної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності / А. І. Гоженко, Ю. С. Роговий, О. С. Федорук, І. А. Кузьменко // *Журн. Акад. мед. наук України.* — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 775-782.

13. *Вандер А.* Физиология почек / Пер. с англ. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с.

14. *Шейман Д. А.* Патофизиология почки. — М.: Восточ. книж. компания, 1997. — 224 с.

15. *Практическая нефрология* / А. П. Пелешук, Л. А. Пыриг, И. Я. Мельман и др. — К.: Здоров'я, 1983. — 344 с.

16. *Папаян А. В., Савенкова Н. Д.* Клиническая нефрология детского возраста: Рук. для врачей. — СПб.: СОТИС, 1997. — 718 с.

17. *Федорук А. С., Гоженко А. И., Роговий Ю. Е.* Защитное воздействие α-токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* — 1998. — № 4. — С. 35-38.

18. *Пішак В. П., Роговий Ю. С.* Взаємозв'язки у патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок // *Одес. мед. журнал.* — 2002. — № 2. — С. 15-18.

19. *Роль* катепсину D кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. С. Роговий та ін. // *Укр. мед. альманах.* — 2000. — Т. 3, № 1. — С. 135-138.

20. *Зв'язок* пошкодження S<sub>3</sub>-сегментів проксимального відділу нефрону і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії / Ю. С. Роговий, О. Л. Кухарчук, І. С. Давиденко та ін. // *Бук. мед. вісник.* — 1998. — Т. 2, № 3-4. — С. 136-141.

21. *Пішак В. П., Роговий Ю. С., Степановч Є. С.* Механізм захисного впливу урокінази на проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому // *Одес. мед. журнал.* — 2002. — № 1. — С. 14-16.

22. *Роль* пероксидного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в патогенезі поліуричної стадії гострої ниркової недостатності / Ю. С. Роговий, О. С. Федорук, Л. О. Філіпова та ін. // *Мед. хімія.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 23-27.

23. *Порівняльна характеристика* впливу еналоприлу і Wobe Mugas E на функціонально-біохімічний стан нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента / В. П. Пішак, Ю. С. Роговий, В. Ф. Мислицький та ін. // *Бук. мед. вісник.* — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 189-196.

24. *Роговий Ю. С.* Захисний вплив урокінази на розвиток тубуло-інтерстиційного компонента в поліуричну стадію сулемової нефропатії // *Бук. мед. вісник.* — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 205-211.

25. *Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies* / A. Heidland, K. Sebekova, L. Paczek et al. // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 52. — Suppl. 62. — P. 1-4.

26. *Взаємозв'язок* вмісту оксипроліну, активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині з функцією нирок за умов розвитку тубуло-інтер-

стиційного синдрому / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. Ф. Мислицький та ін. // Одес. мед. журнал. — 2001. — № 6. — С. 30-33.

27. *Border Wayne A., Noble Nancy A.* Interactions of transforming growth

factor- $\beta$  and angiotensin II in renal fibrosis // Hypertension. — 1998. — Vol. 31, N 1. — P. 181-188.

28. *Біохімічні основи ниркового канальцево-інтерстиційного балансу* / М. В. Халатурник, Ю. Є. Роговий,

Є. С. Степанова та ін. // Бук. мед. вісник. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 197-199.

29. *Weber Karl T.* Hormones and Fibrosis: A case for lost reciprocal regulation // News in physiological sciences. — 1994. — Vol. 9, N 6. — P. 123-128.

---

УДК 616.61-092-07.08

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий

**ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНИЙ СИНДРОМ — ОСНОВА ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ І РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НИРОК**

На основі даних літератури обґрунтовано положення про тубуло-інтерстиційний синдром як основу швидкого прогресування та розвитку хронічного патологічного процесу нирок.

**Ключові слова:** нирки, тубуло-інтерстиційний синдром.

UDC 616.61-092-07.08

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovy

**TUBULO-INTERSTITIAL SYNDROM IS A BASIS FOR RAPID PROGRESSING AND DEVELOPMENT OF A CHRONICAL PATHOLOGICAL PROCESS IN THE KIDNEY**

On the basis of literature data the tubulo-interstitial syndrom was considered as a basis for rapid progressing and development of a chronical pathological process in the kidney.

**Key words:** kidney, tubulo-interstitial syndrom.

---