

ДИНАМІКА ПАТОЛОГІЧНИХ І ВІДНОВНИХ ПРОЦЕСІВ У НИРКАХ І ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОБСТРУКТИВНІЙ УРОПАТІЇ

М.В. Зеляк, Д.І. Казюк, Р.Р. Антонів

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Вступ. Аналіз світової літератури свідчить, що серед численних урологічних захворювань обструктивна уропатія (ОУ) займає значне місце. Ця хвороба, зумовлена динамічним або механічним порушенням уродинаміки, супроводжується стазом сечі в верхніх сечовидільних шляхах (ВСШ) і каналцевої системі нефронів, порушенням мікроциркуляторного русла (МЦР), лімфообігу та метаболізму клітинних структур [2–9].

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих з ОУ на основі поглибленого експериментального дослідження патогенезу, динаміки патологічних і відновних процесів та меж зворотності функціонально-структурних змін нирок і ВСШ.

Матеріали та методи дослідження. Вивчення будови паренхіми нирок, ВСШ і гемікрорусла в нормі, їх компенсаторно-приспосувальних змін при ОУ та при її зворотності проведено на 54 кролях [1].

У 16 кролів на 3-, 7-, 15-, 30-й дні проводили реканалізацію ВСШ. Тривалість експериментів 1–90 діб. На етапах розвитку ОУ вимірювали внутрішньомисковий тиск, масу і об'єм нирок. Для визначення довжини, форми, локалізації і характеристики нефронів у нормі і при ОУ застосували метод мікродисекції.

Електроміографію ВСШ здійснювали з дотриманням метрологічних вимог з використанням модифікованих електродів В.О. Пирогова. Морфометричні параметри нефронів визначали на комп'ютерному комплексі Інтеграл-2МТ.

МЦР нирок і сечоводів вивчали після ін'єкції судин паризькою синьою, імпрегнації азотно-кислим сріблом і гістологічними методами. Для ультраструктурного вивчення шматочок нирки та ВСШ переглядали в ел.мікроскопі ЕМ-100АК. Результати опрацьовані статистично.

Результати та їх обговорення. У контрольних кроликів середній внутрішньомисковий тиск складав $2,5 \pm 0,2$ см H_2O . Через 7 діб

після ОУ тиск дорівнював $24,8 \pm 0,8$ см H_2O ($p < 0,001$) і досягав максимального рівня $29,2 \pm 1,7$ см H_2O через 2 тижні. До 30-ї доби він понижувався до $26,5 \pm 2,1$ см H_2O . Внутрішньомисковий тиск контралатеральної нирки суттєво не відрізнявся від контролю і складав $2,9 - 3,0$ см H_2O . При реєстрації спайкових біопотенціалів сечоводу у відповідь на гостру ОУ виникло підвищення амплітуди в $1,2 - 1,5$ рази ($p < 0,05$) і частоти перистальтичних скорочень у $2 - 3$ рази ($p < 0,001$) в порівнянні з нормою. Через 7–14 діб після створення ОУ електрограми сечоводу характеризувались нерегулярністю. В пізніші терміни експерименту зареєстровані низькоамплітудні скорочення сечоводу. У відповідь на деблокування його активність лише незначно покращувалась.

Після реканалізації в ранні терміни ОУ маса нирки поступово зростає. Через 15 днів ОУ і до кінця дослідів настає зменшення маси нирки. Мікроскопічно в перші 3 доби дослідів в епітеліоцитах збиральних трубочок, дистальних каналців, тонких частин петель Генле значної перебудови не спостерігається. В більш пізні терміни розвитку ОУ (після 15 діб) в каналцевої системі відбуваються дистрофічно-деструктивні процеси, які зумовлюють мозаїчність ураження паренхіматозних клітин.

Застосований метод мікродисекції дав можливість отримати нові дані про стан цілісних нефронів при ОУ. Вже на 7-й день експерименту відмічені більш значні зміни нефронів. Мацерована нирка представлена вузькими полосками мозкової і коркової речовин. Цілісні нефрони виділяються з великими зусиллями.

Нашими морфометричними дослідженнями встановлено, що величина площі епітелію в просвіті збиральних трубочок і каналців нефронів (у всіх їх частинах, окрім проксимальних) вже на 3-тю добу ОУ зменшується, що вказує на поступовий розвиток атрофічних змін.

Результати проведених досліджень дозволяють визначити 3 періоди розвитку ОУ:

I – ранній реактивний (1–3 доби), II – проміжний період виражених дистрофічних і компенсаторно-приспосувальних реакцій (до 14 діб); III – пізній період з перевагою деструктивних змін (після 15 діб), що в принципі співпадає з тими періодами, які клінічно та експериментально виділялися іншими авторами.

При реканалізації після 7 діб ОУ, форма миски, об'єм і маса нирки повертаються до норми і залишаються дещо збільшеними при більш тривалих термінах ОУ.

Серед встановлених структурних змін в системі гемомікроциркуляції в різні стадії (компенсації, субкомпенсації і декомпенсації) при ОУ ми виділяємо власне судинні, внутрішньосудинні і позасудинні зміни, поділяючи їх на адаптивні і патологічні. Одні з них можуть бути причиною виникнення розладів гемодинаміки або відображувати її наявність, а інші сприяють нормалізації кровообігу і відновленню порушеного хворобою гомеостазу.

На початкових етапах захворювання ВСШ макроскопічно характеризуються адаптивним поширенням над перепонуою. Їх оболонки набряклі, інфільтровані форменими елементами крові. Навколо капілярів і венул периваскулярні дрібні крововиливи, спостерігається загальне компенсаторне поширення резорбтивно-обмінних судинних терміналей (капілярів, прекапілярів і артеріол). Світлооптичне дослідження ниркових тілець показало, що їх клубочкова капілярна сітка помірно поширена зі збільшенням просвіту капсули. Ниркові каналці були одноманітно розподілені і розділені вузьким інтерстиціальним простором.

На ультраструктурному рівні просвіт клубочкових капілярів був заповнений вакуолями, які щільно прилягали до внутрішньої поверхні ендотеліоцитів. Цитоплазма ендотеліальних клітин набрякала, вміщувала велику кількість мікропіноцитозних везикул і вакуолей.

Список літератури

1. Зеляк М.В. Клінічна і функціонально-морфологічна характеристика нирок та верхніх сечових шляхів при обструкції сечоводів (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.06 – «урологія» / М.В. Зеляк. – Київ, 1997.
2. Alterations of renal hemodynamics after release of unilateral ureteral obstruction by blocking of endothelin receptor subtypes ETa and ETb / Colon I., Gulmi F., Chou s Y. et al. // J. Urol. – 2000. – V. 163. – S. 83.
3. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction /Ishidoya S., Morrissey J., McCracken R. et al. // Kidney Int. – 1995. – V. 47, N 12. – P. 1285–1294.

Виходячи з результатів електронно-мікроскопічних досліджень, можна відзначити, що в епітеліюцитах каналцевої системи настають дистрофічно-деструктивні зміни, які зумовлюють мозаїчність ураження клітин. У багатьох з них виникає пікноз ядер, порушення клітинних мембран, органел цитоплазми і склеротичні процеси, що охоплюють інтерстицій мозкової і коркової речовин. Внутрішньосудинні патологічні процеси зводяться до малокрів'я або надмірного повнокрів'я мікросудин і зміни реологічних властивостей крові, що проявляється адгезією кров'яних клітин до ендотелію судинних терміналей і одна до іншої, внаслідок цього формуються агрегати з еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів.

Висновки.

1. ОУ призводить до власне судинної, внутрішньосудинної і позасудинної перебудови функціональних структур МЦР нирок та ВСШ, що відображує їх складні функціонально-морфологічні реакції до порушень уро- і гемодинаміки.

2. За характером наростання патологічних змін відносно терміну захворювання можна виділити три періоди: I – ранній реактивний (1–3 доби), II – проміжний період виражених дистрофічних і компенсаторно-приспосувальних реакцій (до 14 діб), III – пізній з перевагою незворотних деструктивних змін (після 15 діб).

Перспективи подальших досліджень. Полягають у дослідженні фармакологічної ренопротекції. Вже проведені на сьогодні дослідження припускають в розвитку незворотних змін важливу роль профіброзних і апоптозних подій, які передаються ангіотензином-2, окисом азоту та інгібітором циклооксигенази-2. Доведено, що такі препарати, як антагоніст альдостерону, інгібітори синтезу окису азоту та агіотензинконвертуючого ензиму мають ренопротекторний ефект при ОУ. Однак їх можна буде призначати пацієнтам тільки після доказу безпеки та ретельного контролю в клінічних дослідженнях.

4. *AT1 receptor blockade prevents interstitial and glomerular apoptosis but not fibrosis in pigs with neonatal induced partial unilateral ureteral obstruction* / Eskild-Jensen A., Paulsen L.F., Wogensen L. et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – V. 292, N 6. – P. 1771–1781.

5. *Cyclooxygenase-2 inhibitor preserves medullary aquaporin-2 expression and prevents polyuria after ureteral obstruction* / Cheng X., Zhang H., Lee H., Park J.M. // *J. Urol.* – 2004. – V. 172, N 3. – P. 2387–2300.

6. *Chevalier R.L. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy* // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2006. – V. 2, N 3. – P. 157–168.

7. *Engeler D.S., Schmid S., Schmid H.P. The ideal analgesic treatment for acute renal colic – theory and practice* // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2008. – V. 42, N 2. – P. 137–142.

8. *Hewitson T.D. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2009. – V. 296, N 7. – P. 1239–1244.

9. *Mechanism of chronic obstructive uropathy: increased expression of apoptosis-promoting molecules* / Choi Y.J., Baranowska-Daca E., Nguyen V. et al. // *Kidney Int.* – 2000. – V. 58, N 5. – P. 1481–1491.

Реферат

В эксперименте на 54 кролях комплексно установлен характер компенсаторно-приспособительных изменений в микроциркуляторном русле (МЦР) почек и верхних мочевых путей (ВМП) при развитии обструктивной уропатии (ОУ) и ее обратимости. Показана и конкретизирована роль собственно сосудистой, внутрисосудистой и внесосудистой адаптивной и патологической перестройки гемомикроциркуляторного русла в патогенезе ОУ. Предложена концепция патогенеза и обратимости ОУ.

Ключевые слова: обструктивная уропатия, микроциркуляторное русло, верхние мочевые пути.

Адреса для листування

Земяк М.В.
м. Івано-Франківськ,
вул. Шевченка, буд. 44, кв. 7
Моб. тел.: 050 2313124
E-mail: Zelyak.N@i.ua

Summary

In the experiment, a 54 rabbits complex set of compensatory-adaptive nature of the changes in the microvasculature of the kidneys and urinary tract the development of obstructive uropathy and its reversibility was determined. The role of the proper vascular, intra- and extravascular adaptive and pathologic hemomicrovascular bed rebuilding in the pathogenesis of obstructive uropathy were shown and concretized. A concept of the pathogenesis and reversibility of obstructive uropathy was proposed.

Key words: obstructive uropathy, microcirculatory bed, upper urinary tract.