

УДК 616.61- 06:546.4/5-092

**О. В. Злотар**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТО- РЕНАЛЬНОГО  
СИНДРОМУ В ПОЛІУРИЧНУ СТАДІЮ  
СУЛЕМОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ****Ключові слова:** нирки, печінка,  
сулема, вторинна олігурія, патогенез.**Резюме.** У роботі запропоновано узагальнюючу схему патогенезу гепаторенального синдрому як основи погіршення перебігу ниркової та печінкової недостатності за умов поліурічної стадії сулемової нефропатії, яка характеризується ушкодженням 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки із явищами вакуольної дистрофії, гальмуванням активності сукцинатдегідрогенази та розширенням просвіту центральної вени. Патогенез розвитку вторинної олігурії в ранню поліурічну стадію сулемової нефропатії зумовлений реперфузійним ушкодженням проксимального відділу нефрону, зокрема  $S_3$ - сегментів із зниженням ферментативної фібрино-літичної активності сечі з розвитком уротромбозу просвіту канальців нефрону на рівні внутрішньої ділянки мозкової речовини нирок (ISOM) та зовнішньої ділянки сосочка нирок (IM I).**Вступ**

Ранній період поліурічної стадії через 72 год після введення двохлористої ртуті характеризується відновленням клубочкової фільтрації і діурезу з розвитком ушкоджувального впливу реперфузійної активації перекисного окиснення ліпідів, при цьому повторно викликати розвиток олігурії неможливо, що зумовлено зниженням чутливості приносної артеріоли до вазо-констрикторних стимулів [1]. Крім того, в деяких випадках рання поліурічна стадія гострої ниркової недостатності може супроводжуватися розвитком вторинної олігурії, яка як правило супроводжується 100% летальністю [2]. Такі особливості функціонального стану нирок закономірно ставлять питання щодо необхідності узагальнення структурно-функціональних змін нирок та печінки у цю стадію нефропатії, що може бути підґрунтям щодо розкриття механізмів розвитку вторинної олігурії та патогенезу гепаторенального синдрому в поліурічну стадію сулемової нефропатії.

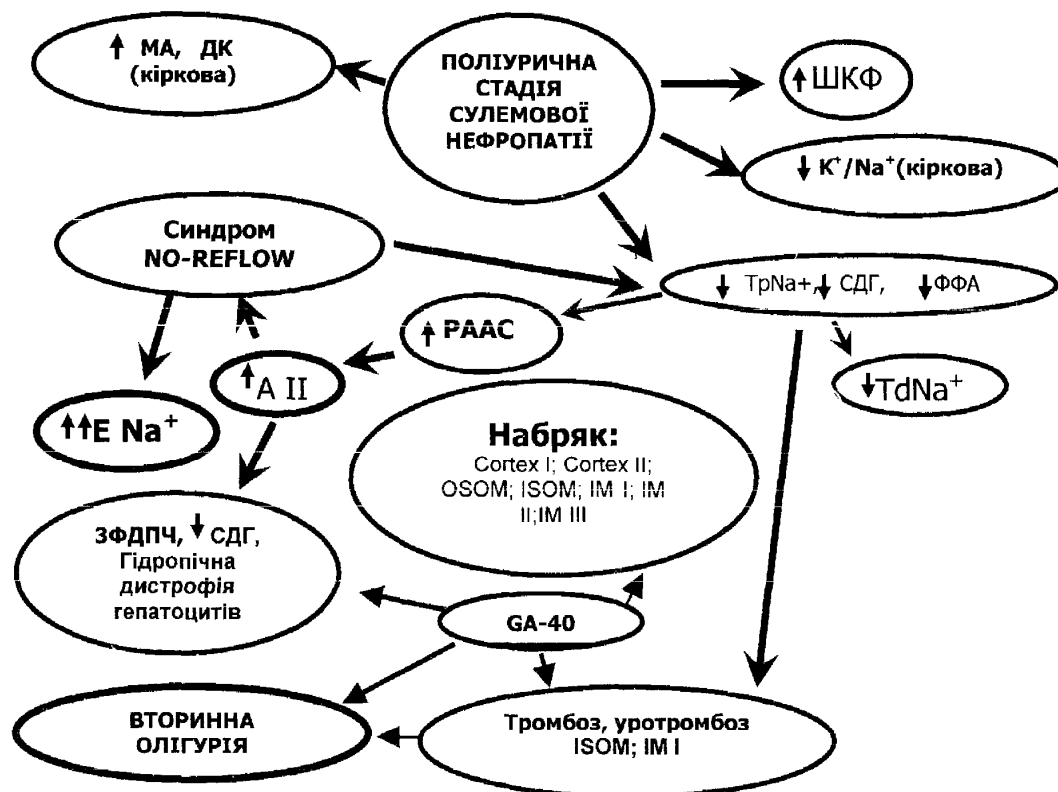
**Мета дослідження**

Провести патофізіологічний аналіз даних літератури щодо узагальнення механізму розвитку гепато-ренального синдрому та вторинної олігурії в ранній період поліурічної стадії сулемової нефропатії за умов гіпонатрієвої дієти.

Розвиток раннього періоду поліурічної стадії гострої ниркової недостатності пояснюється реперфузійним пошкодженням [3, 4, 5] приносної артеріоли в кірковій речовині нирок. Це підтверджується активацією реакцій перекисного окиснення ліпідів у цій ділянці нирок із одночасним зростанням клубочкової фільтрації і діурезу на фоні підвищення вазоконстрикторного потенціалу

ангіотензину II плазми крові [6]. Так як ангіотензин II в нормі викликає спазм приносної артеріоли, що повинно супроводжуватися зниженням кіркового кровотоку і відповідно клубочкової фільтрації. Водночас, зростання вазоконстрикторного потенціалу ангіотензину II супроводжується підвищенням клубочкової фільтрації [6]. Пояснюється таке протиріччя зниженням чутливості приносної артеріоли до вазоконстрикторних впливів ангіотензину II, що може бути обумовлено пошкодженням рецепторів до ангіотензину II, розладами енергетичного обміну в стінці артеріоли [7] чи періартеріальним розповсюдженням ангіотензину 2 з реалізацією його вазоконстрикторного впливу на виносну артеріолу [7]. На рівні кіркової речовини нирок мають місце прояви й інші реакції реперфузійного пошкодження, на це вказує зниження співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію, що зумовлено надмірним надходженням іонів натрію та виходом іонів калію із нефроцитів при пошкодженні клітинної мембрани. Зниження вмісту сухої речовини зумовлено розвитком набряку кіркової речовини нирок за рахунок підвищення проникливості судинної стінки для білка з виходом його в інтерстицій, що викликало набряк [6]. Істотний натрійурез обумовлений реперфузійним пошкодженням проксимальних і дистальних каналців. Найбільш ймовірною патогенетичною основою розвитку вторинної олігурії за цих умов може бути реперфузійне ушкодження проксимального відділу нефрону, особливо  $S_3$ - сегментів з ділянкою глибоких дистрофічних змін внутрішньої кіркової речовини нирок [7,8], що буде супроводжуватися гальмуванням продукції урокінази цим

© О. В. Злотар, 2011



**Рис. 1.** Узагальнююча схема патогенезу гепаторенального синдрому за поліуричної стадії сулемової нефропатії. Примітка: ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; СДГ – активність сукцинатдегідрогенази,  $E Na^+$  - екскреція іонів натрію,  $T^P Na$  - проксимальна реабсорбція іонів натрію,  $T^D Na^+$  - дистальна реабсорбція іонів натрію, РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, АІІ – ангіотензин ІІ, МА – малоновий альдегід, ДК – дієнові кон'югати, ЗФДПЧ – третя функціональна ділянка печінкової часточки, Cortex I, Cortex II – субкапсулярна та юкстамедулярна ділянки кіркової речовини нирок; OSOM, ISOM - зовнішня та внутрішня ділянки мозкової речовини нирок; IM I, IM II, IM III – зовнішня, середня та внутрішня ділянки сосочка нирок

відділом нефрону. Це в свою чергу призведе до зниження фібринолітичної активності сечі, особливо на рівні сосочка нирок з розвитком уротромбозу і формуванням вторинної олігурії в ранню поліуричну стадію сулемової нефропатії. Крім того, в розвитку вторинної олігурії істотну роль може відіграти також надходження до просвіту нефрону детриту в результаті реперфузійного ушкодження S<sub>3</sub>-сегментів прокси-мального відділу нефрону [9].

Рання поліурична стадія сулемової нефропатії представляє собою розвиток реперфузійного синдрому “no-reflow” [10], тобто не повне відновлення кровотоку. Вазо-констрикторна дія ангіотензину ІІ викликає ішемічну активацію пероксидного окиснення ліпідів в олігуричну стадію сулемової нефропатії з пошкодженням приносячої артеріоли активними формами кисню із зниженням її чутливості до вазоконстрикторних впливів, що сприяє розвитку реперфузійного синдрому “no-reflow” в період поліурії. Про те, що рання поліур-

ична стадія сулемової нефропатії представляє собою не просто розвиток синдрому реперфузії, а має місце синдром “no-reflow”, тобто не повне відновлення кровотоку, вказують наступні факти, що діурез і клубочкова фільтрація зростають тільки у порівнянні з періодом олігурії, а при порівнянні з інтактними тваринами вони є вірогідно нижчими. Вазоконстрикторна дія ангіотензину ІІ викликає ішемічну активацію пероксидного окиснення ліпідів в олігуричну стадію сулемової нефропатії з пошкодженням приносячої артеріоли активними формами кисню із зниженням її чутливості до вазоконстрикторних впливів, що сприяє розвитку реперфузійного синдрому в період поліурії. Внаслідок цього має місце підвищення проникливості судин з розвитком набряку і наростання пошкодження в системі каналецько-інтерстицій-капіляр, на що вказує зростання вмісту води в цій речовині нирок. Набряк може викликати здавлення судин і не давати можли-

вості до кінця відновитися кровотоку. Крім того при забарвленні за Слінченком у кірковій речовині виявляються поодинокі тромби, що також не дає до кінця відновитися кровотоку. Високий рівень перебігу реакцій пероксидного окиснення ліпідів може сприяти зниженню вмісту простагліцину і наростанню вмісту тромбоксану  $A_2$ . Негативні кореляційні залежності між ангіотензином II, тромбоксаном  $A_2$  у кірковій речовині нирок та діурезом, швидкістю клубочкової фільтрації зумовлені не повним відновленням діурезу та клубочкової фільтрації внаслідок розвитку синдрому "no-reflow", оскільки тромбоксан  $A_2$  не дає можливості до кінця зняти судинний спазм і, крім того, може викликати адгезію і агрегацію тромбоцитів, що лежить в основі розвитку цього синдрому [10]. Внаслідок цього має місце під-вищення проникливості судин з розвитком набряку в Cortex I, Cortex II [11] і наростання пошкодження в системі каналець-інтерстицій-капіляр із зростанням вмісту води в цих ділянках нирок. Набряк на рівні Cortex II викликає здавлення судин і сприяє розвитку венозної гіперемії на рівні мозкової речовини (ділянках OSOM, ISOM) та сосочка нирок ( ділянках: IM I, IM II, IM III). Відповідно до закону Старлінга – регуляції водно-електролітного обміну на тканинному рівні, збільшення гідростатичного тиску на венозному кінці капіляру призводить до розвитку набряку в ділянках нирок: OSOM, ISOM, IM I, IM II, IM III. Зазначене можна розцінювати як ділянки нирок з найбільшим проявом реакцій ушкодження, що може бути підґрунтям для розкриття механізмів розвитку вторинної олігурії.

Активация ренін-ангіотензинової системи в результаті ушкодження проксимального відділу нефрону викликає іше-мічне ураження печінки за рахунок вазоконстрикторного впливу ангіотензину II, особливо гепатоцитів 3 функціональної ділянки з низьким парціальним тиском кисню, розміщених навколо центральної печінкової вени; видільний метаболічний ацидоз при патології нирок може сприяти ушкодженню гепатоцитів за рахунок реалізації ацидотичної тріади [12, 13, 14].

Отже, ранній період поліурічної стадії сулемової нефропатії характеризується розвитком гепато-ренального синдрому [15, 16, 17] з формуванням передумов для вторинної олігурії та ушкодженням гепатоцитів [18, 19, 20] 3 функціональної ділянки. Таким чином, аналіз літературних даних можна узагальнити у вигляді схеми патогенезу гепаторенального синдрому як основи погіршення перебігу ниркової та печінкової недостатності [21, 22, 23] за умов поліурічної стадії сулемової нефропатії [24, 25, 26] (рис.). Препарат

GA-40 в умовах розвитку гепато-ренального синдрому за умов поліурічної стадії сулемової нефропатії ймовірно буде проявляти захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у кірковій, мозковій речовині, сосочку нирок та печінці, що буде супроводжуватися відновленням активності сукцинатдегідрогенази в Cortex I, Cortex II - субкапсулярній та юкстамедулярній ділянках кіркової речовини нирок, 3-й функціональній ділянці печінкової часточки, зменшенням ступеня гідропічної дистрофії нефроцитів і гепатоцитів [27, 28, 29]

### Висновок

1. На основі аналізу літературних даних запропоновано узагальнюючу схему патогенезу гепаторенального синдрому [30, 31, 32] як основи погіршення перебігу ниркової та печінкової недостатності [33, 34, 35] за умов поліурічної стадії сулемової нефропатії, яка характеризується ушкодженням 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки із явищами вакуольної дистрофії, гальмуванням активності сукцинатдегідрогенази та розширенням просвіту центральної вени.

2. На основі аналізу літератури сформульовано гіпотезу, що патогенез розвитку вторинної олігурії в ранню поліурічну стадію сулемової нефропатії ймовірно буде зумовлений реперфузійним ушкодженням проксимального відділу нефрону, зокрема  $S_3$ - сегментів із зниженням ферментативної фібринолітичної активності сечі з розвитком уротромбозу просвіту каналців нефрону на рівні внутрішньої ділянки мозкової речовини нирок (ISOM) та зовнішньої ділянки сосочка нирок (IM I).

### Перспективи подальших досліджень

З'ясування протекторного впливу препарату GA-40 для попередження розвитку набряку 7 ділянок нирок у поліурічну стадію сулемової нефропатії.

**Література.** 1. Патогенез поліурічної стадії гострої ниркової недостатності / А.І.Гоженко, Ю.С.Роговий, О.С.Федорук [та ін.] // Журн. АМН України. - 2000. - Т.6, № 4. - С. 775-782. 2. Федорук О.С. Період вторинної олігурії в перебігу гострої ниркової недостатності / О.С. Федорук // Укр. мед. вісн.-2001.- Т.4, № 1. - С. 112. 3. "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І.Гоженко, Ю.С.Роговий, О.С.Федорук [та ін.] // Одеський мед. ж.- 2001.- № 5.- С. 16- 19. 4. TNF-dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion/ K.K. Meldrum, D.R.Meldrum, X.Meng [et al.] // Amer. J. Physiol.- 2002.- V. 282, N 2.- P. 540-546. 5. Xiao Y. Effect of ischemia-reperfusion on the renal brush-border membrane sodium-dependent phosphate cotransporter NaPi-2/ Y.Xiao, R. R.Desrosters, R. Beliveau // Can. J. Physiol. and Pharmacol.- 2001.- V. 79.-N3.- P. 206- 212. 6. Роговий Ю.Є. Патолофізіологічний аналіз поліурічної стадії гострої ниркової недостатності при сулемовій інтоксикації/ Ю.Є. Роговий, О.В.-Злотар, Л.О.Філіпова // Бук. мед. вісник.- 2006.- Т. 10, № 2.- С. 108-111. 7. Пішак В.П. Тубуло-інтерстиційний синдром/ Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.С.-Чернівці: Медикалема, 2002.- 221 с. 8. Пішак В.П. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок/ В.П. Пішак, В.В. Білококий, Ю.Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія.- 2005.- Т. 4, № 1.- С. 72 -76. 9. Роль супероксиддисмутази в захисті від дисфункції  $S_3$ -сегментів нефрону та значення тканинної фібринолітичної активності у

змінах функції нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому / В.П. Пішак, Ю.С.Роговий, О.В.Злотар [та ін.] // Досягнення біології та медицини.-2004.-№2 (4).- С. 9 - 12.

10.Поліурична стадія гострої ниркової недостатності як прояв синдрому "no-reflow" / Ю.С.Роговий, Є.С.Степанова, І.С. Давиденко [та ін.] // Бук. мед. вісник.- 2001.- Т. 5, № 1.- С. 179-183.

11.Pfaller W. Quantitative morphology of the rat kidney/ W.Pfaller, M.Rittinger/Int. J.Biochem.-1980.-V.12, N1.-P. 17-20.

12.Basic Pathology / [Robbins, Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell].- [8th ed.]-Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Bsevier Inc.-2007.- 902 p.

13.Аналіз захисного впливу препарату GA-40 на течение сулемової нефропатії з помощью вегетативного резонансного тества "ИМЕДИС ТЕСТ+" / В.П.Пішак, Ю.Е. Роговий, И.И.Сидорчук [и др.] // Нефрология.-2005.-Т.9, № 3.-С. 88-91.

14.Дікал М.В. Роль препарату GA-40 в корекції тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі / М.В.Дікал, Ю.С.Роговий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.-2006.-Т.5, № 3.- С. 14-16.

15.Роговий Ю.С. Вплив препарату GA-40 на перебіг гепатorenального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю.Є.Роговий, Г.Б.Попович, М.Д.Перепелюк // Одеський медичний журнал.- 2009.-№ 1 (111).- С. 19-22.

16.Пат. 19909 Україна, МПК (2006) А61В 5/04. Спосіб діагностики вмісту речовин у тканинах органів експериментальних тварин // Ю.Є.Роговий, В.П. Пішак, А.А.Овечьян, Л.І.Архіпова, Л.І. Муравйова, О.В.Злотар.- №200603588. Заявл. 03.04. 2006 р; Опубл. 15.01. 2007, Бюл. № 1.

17.Роговий Ю.Е. Профилактика вторичной олигурии в полиурическую нефропатию с помощью препарата GA-40/ Ю.Е.Роговий, З.Д.Тогитидзе, О.В. Злотарь, М.В.Дікал, Л.О.Филипова // XV Международной конференции по реабилитации в медицине и иммуно-реабилитации.-Дубай, ОАЭ.- 24-27 апреля 2010 г. International Journal on Immuno-rehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации).-2010.-Т. 12, № 2.- С. 234.

18.Злотар О.В. Морфологічна характеристика нирок та печінки в ранньому періоді поліурічної стадії сулемової нефропатії / О.В.Злотар, Ю.С.Роговий, М.В.Дікал // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.-2010.-№ 1.- С. 23-26.

19.Злотар О.В. Гістологічна характеристика нирок та печінки в ранній період поліурічної стадії сулемової нефропатії / О.В.Злотар, Ю.С.Роговий, М.В.Дікал // Науковий конгрес «IV Міжнародні Пироговські читання» присвячені 200-річчю М.І. Пирогова: В з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України присвячений 200-річчю з дня народження М.І.Пирогова.-Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова. 2-5 червня 2010 року: тези доп.- Вінниця, 2010.- С. 41-42.

20.Злотар О.В. Патолофізіологічний аналіз взаємозв'язків ушкодження печінки та нирок у поліурічну стадію сулемової нефропатії / О.В.Злотар, Ю.Є.Роговий, М.В.Дікал, Л.О.Філіпова // Бюлетень IX читань ім. В.В.Підви-соцького.-Одеса, 27-28 травня 2010.- С. 46-47.

21.Злотар О.В. Взаємозв'язки відносної реабсорбції води з транспортом іонів натрію в ранній період поліурічної стадії сулемової інтоксикації / О.В.Злотар // Бук. мед. вісник.- 2010.- Т. 14, № 3 (55).- С. 110-114.

22.Роговий Ю.С. Патолофізіологічний аналіз набряку 7 ділянок нирки в поліурічну стадію сулемової нефропатії / Ю.Є.Роговий, О.В.Злотар, М.В.Дікал // Загальна патологія і патологічна фізіологія (Матеріали V пленуму наукового товариства патолофізіологів України присвяченого 110-річчю з дня народження М.М.Горьва, м.Луганськ, 9-10 вересня 2010 року).-2010.- Т.5, № 3.- С. 104-108.

23.Агаджанян Н.А. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний/ Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов // Физиологический журнал.- 2003.- Т. 49, № 3.- С. 11-16.

24.Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / А. И. Гоженко. – Киев, 1987. - 38 с.

25.Пішак В.П. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу в ранній період поліурічної стадії сулемової нефропатії / В.П.Пішак, Ю.Є.Роговий, Т.М. Бойчук // Досягнення біології та медицини.-2003.-№ 2.- С. 21-24.

26.Роговий Ю. С. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Ю. Є. Роговий, – Одеса, 2000. – 36 с.

27.Стан клубочково-канальцевого і канальцево-канальцевого балансу за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, Т.М.Бойчук [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2004. - № 2. – С. 24-27.

28.Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб./ [В.М. Магальяс, А.О. Міхєєв, Ю.Є. Роговий та ін.]-Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.- 42 с.

29.Eckardt K.U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease/ K.U. Eckardt, C. Rosenberger, J.S. Jurgensen et al. // Blood Purif.-2003.-N21.-P.253-257.

30.Guevara M. Hepatorenal syndrome / M. Guevara, P. Gines // Dig Dis. – 2005. - Vol. 23, N 1.- P. 47-55.

31.Fallon M. B. Hepatorenal syndrome: more than just a matter of tone / M. B. Fallon // Hepatology. – 2006. – N 43. – P. 912–914.

32.Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gorbets, P. Gines [et al.] // Hepatology. 2007. Vol. 56, N 9. - P. 1310-1318.

33.Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz-del-Arbol, A. Monescillo, C. Arocena [et al.] // Hepatology. – 2005. – N 42. – P. 439–447.

34.Cardenas A. Hepatorenal syndrome / A. Cardenas, P. Gines // Clin Liver Dis. - 2006. – Vol. 10, N 2. – P. 371-385.

35.Arroyo V. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome / V. Arroyo, J. Fernandez, P. Gines // Seminars in liver disease. - 2008. - N 56. – P. 67-83.

#### ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТО- РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ПОЛИУРИЧЕСКУЮ СТАДИЮ СУЛЕМОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

О. В. Злотар

**Резюме.** В работе предложено обобщающую схему патогенеза гепатorenального синдрома как основы ухудшения течения почечной и печеночной недостаточности в полиурическую стадию сулемовой нефропатии, которая характеризуется повреждением 3-й функциональной зоны печеночной дольки с явлениями вакуолярной дистрофии, угнетением активности сукцинатдегидрогеназы и расширением просвета центральной вены. Патогенез развития вторичной олигурии в раннюю полиурическую стадию сулемовой нефропатии обусловлен реперфузионным повреждением проксимального отдела нефрона, в частности S<sub>3</sub>- сегментов со снижением ферментативной фибрино-литической активности мочи с развитием уротромбоза просвета канальцев нефрона на уровне внутренней зоны мозкового вещества почек (ISOM) и внешней зоны сосочка почек (IM I).

**Ключевые слова:** почки, печень, сулема, вторичная олигурия, патогенез.

#### THE PATHOGENESIS OF HEPATORENAL SYNDROME DURING THE POLYURIK STAGE OF SUBLIMATE INTOXICATION

О. В. Злотар

**Abstract .** The paper proposes a generalized pattern of the pathogenesis of the hepatorenal syndrome as a basis of a deterioration of the course of renal and hepatic failure during the polyuric stage of sublimate nephropathy which is characterized by a damage of the 3-d functional zone of hepatic lobe with the phenomena of vacuolar degeneration, an inhibited activity succinate dehydrogenase with a dilatation of the lumen of the central vein. The pathogenesis of the development of secondary oliguria into an early polyuric stage of sublimate nephropathy is due to a reperfusion injury of the proximal portion of the nephron, in particular S<sub>3</sub> – segments, with a decrease of the enzymatic fibrinolytic activity of urine with the development of urothrombosis of lumen of the tubules of the nephron on the level of the internal zone of the renal medullary substance (ISOM) and the external zone of the renal papilla.

**Key words:** kidneys, liver, corrosive sublimate, secondary oliguria, pathogenesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №1 (35).-P.210-213.

Надійшла до редакції 25.02.2011

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© О. В. Злотар, 2011