

УДК 546.172.6-31:616.12-008.331.1-02:616.613-007.63-053.1

Е.В. Елисеева, Е.Г. Агапов, В.Н. Лучанинова,
А.В. Тыртышников, Е.Ф. Романченко

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: оксид азота, артериальная гипертензия, гидронефроз.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у детей, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 18%. Среди причин, приводящих к ее развитию, заболевания почек составляют 5–24% [3]. Ведущее место здесь принадлежит хроническому пиелонефриту, особенно при его сочетании с нарушением оттока мочи [4]. Почечная гипертензия при гидронефрозе выявляется у 43,5% детей, при пузырно-мочеточниковом рефлюксе — у 15–27%, при двухстороннем поражении почек АГ регистрируется в два раза чаще [5, 7].

В патогенезе АГ большое значение отводится гемодинамическим нарушениям, сопровождающимся ишемией почечной ткани с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержкой натрия и воды [4]. Одновременно возникает атрофия интерстициальной ткани почек, где происходит выработка депрессорных веществ, таких как простагландины, кинины и оксид азота. Последний привлекает особое внимание исследователей как универсальный мессенджер, участвующий в регуляции широкого спектра физиологических функций: вазо- и бронходилатации, сердечного ритма, моторики желудочно-кишечного тракта и др. [6, 9]. Существуют данные об экспрессии всех изоформ нитроксидсинтазы (NOS) в почках и о постоянном синтезе оксида азота в эндотелии почечных сосудов, мезангиоцитах, эпителиальных клетках почечных канальцев, соби-

рательных трубочек и в области macula densa [6, 9]. Доказано значение этого соединения в регуляции почечного кровотока, экскреторной функции почек, водно-солевого обмена, тубулогломерулярного баланса. Изменения в биосинтезе оксида азота сопряжены с протеинурией, влияют на механизмы мезангиальной пролиферации, лейкоцитарной инфильтрации, значимы в патогенезе гломерулонефрита, радиационной нефропатии, отторжении почечного трансплантата [10]. В настоящей статье представлены данные, свидетельствующие о значении оксида азота в развитии ренопривной АГ.

Иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что в эндотелии почечных сосудов реакция на диафоруазу в норме выявляет eNOS — конститутивную эндотелиальную eNOS (рис. 1, а). В физиологических условиях оксид азота, синтезируемый eNOS, участвует в поддержании адекватной вазодилатации, регуляции местного кровотока, предотвращении агрегации и адгезии тромбоцитов и эритроцитов, сладже и образовании тромбов [2, 6].

В отличие от эндотелиоцитов гладкие миоциты почечных сосудов у здоровых детей на NADPH-диафоруазу не реагируют и, следовательно, NOS не содержат. Однако в условиях измененной пространственной информации (воспаление, гипоксия) в миоцитах может экспрессироваться ген 17-й хромосомы, ответственный за синтез индуцибельной NOS (iNOS) [6].

В эпителии проксимального извитого канальца синтезируется большая часть почечного L-аргинина — субстрата NOS. Высокая активность фермента обусловлена функциональными особенностями данного отдела нефрона и напрямую связана с регуляцией таких процессов, как секреция креатинфосфата, активная и облигатная реабсорбция электролитов, воды, некоторых органических веществ и с их транспортом в интерстиций [1, 4, 7].

В отличие от проксимальных канальцев, в апикальном и базальном отделах цитоплазмы эпителиоцитов дистальных канальцев установлена значительно более низкая активность NOS (рис. 1, б). С участием оксида азота в дистальных канальцах происходит активная и

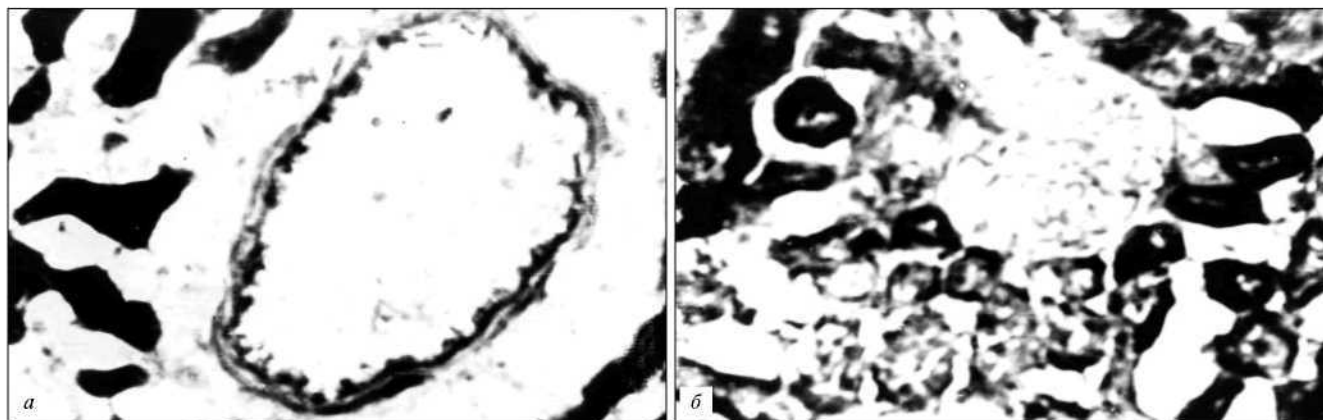


Рис. 1. Почка здорового человека.

а — NADPH-диафоруаз в эндотелии междольковой вены; б — NADPH-диафоруаз в эпителии канальцев и клубочков. Метод Норе и Винсента, $\times 400$.

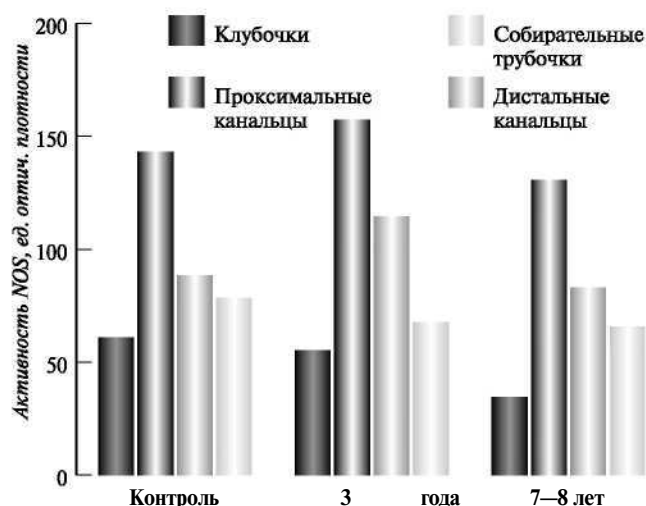


Рис. 2. Динамика активности NADPH-диафоразы в канальцах и собирательных трубках почек у больных хроническим пиелонефритом при длительности заболевания 3–8 лет.

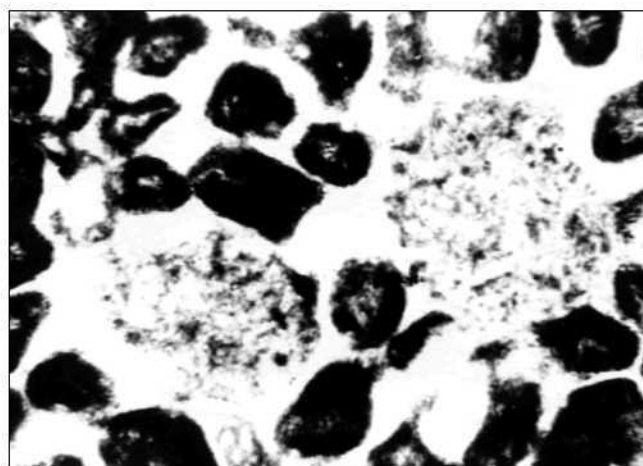


Рис. 3. Почки больного пиелонефритом на фоне врожденного гидронефроза с длительностью заболевания 3 года. Высокая активность NADPH-диафоразы в проксимальных канальцах. Метод Hope и Vincent, $\times 200$.

факультативная (альдостеронзависимая) реабсорбция электролитов и пассивная реабсорбция воды, регулируемая антидиуретическим гормоном [1]. Оксид азота, продуцируемый NOS собирательных трубочек, участвует в регуляции натрийуреза и выведения воды. Активность NOS в данном отделе ниже, чем в эпителии дистальных канальцев.

Низкая активность NOS зарегистрирована в структурах почечного тельца [2]. В эндотелии капилляров клубочка, его капсуле и мезангиальных клетках NADPH-диафораза отражает каталитическую активность различных изоферментов семейства NOS. Наличие NADPH-диафоразы в эндотелиальных клетках и капсуле клубочка свидетельствует об экспрессии эндотелиальной, а в мезангиальных клетках — индуцибельной изоформ фермента. Подобно макрофагам, клеточные элементы мезангиума, наряду с эйкозаноидами, цитокинами, факторами роста и кислородными радикалами, экспрессируют индуцибельную NOS [6].

В клетках macula densa NOS представлена нейрональной изоформой. Продуцируемый оксид азота посредством регуляции образования циклического гуанозинмонофосфата участвует в регуляции сократимости мезангиальных клеток и подоцитов. Данный механизм модулирует ультрафильтрационный коэффициент в противоположном ангиотензину-2 направлении. В физиологических условиях оксид азота снижает тонус афферентной артериолы в большей степени, чем эфферентной, что свидетельствует о его участии в тубулогломерулярном механизме обратной связи [6, 8].

Для сочетания врожденного гидронефроза и пиелонефрита характерны выраженные дистрофические и фибропластические изменения в почечной паренхиме, особенно в ее мозговом слое. Процесс носит распространенный характер и по мере прогрессирования приводит к сморщиванию почки, прекращению функционирования органа и развитию стойкой АГ [7]. Состояние нитроксидпродуцирующей функции в различных отделах нефрона и структурах моз-

гового вещества почек при данной патологии характеризуется значительными количественными и качественными изменениями (рис. 2).

NOS содержат дистрофически измененные эпителиоциты канальцев, собирательных трубочек, в почечных сосудах на фермент реагируют эндотелиоциты и, в отличие от здоровых, гладкие миоциты. По мере увеличения продолжительности заболевания эпителии канальцев претерпевает выраженные морфологические изменения: щеточная каемка нефроцитов проксимального канальца десквамируется, эпителий и дистальных, и проксимальных канальцев подвергается гидропической и жировой дистрофии; эпителиоциты канальцев значительно уплощаются, а сами канальцы расширяются. Через десять лет течения заболевания достоверно отличить при световой микроскопии проксимальные канальцы от дистальных и провести их дифференцированное гистохимическое картирование не представляется возможным [2].

Рост активности NOS в эпителиоцитах проксимальных и дистальных канальцев регистрируется в течение первых трех лет (рис. 3). В этот период увеличение выработки оксида азота в канальцах возрастает приблизительно на одну треть. Рост энзиматической активности NOS связан с экспрессией индуцибельной изоформы фермента. Синтез оксида азота в количествах, превосходящих уровень физиологической потребности, приводит в конечном итоге к образованию токсических субстратов — пероксинитрита и гидроперекисей, повреждающих эпителий канальцев и сосудистый эндотелий за счет окисления белков и липидов клеточной мембраны. Установлена сильная обратная корреляционная связь между активностью NOS в данных структурах почки и объемом суточной экскреции оксалатов, что отражает степень мембранодеструктивных процессов в канальцах.

В то же время при количественной оценке энзиматической активности эндотелиальной NOS в почечных

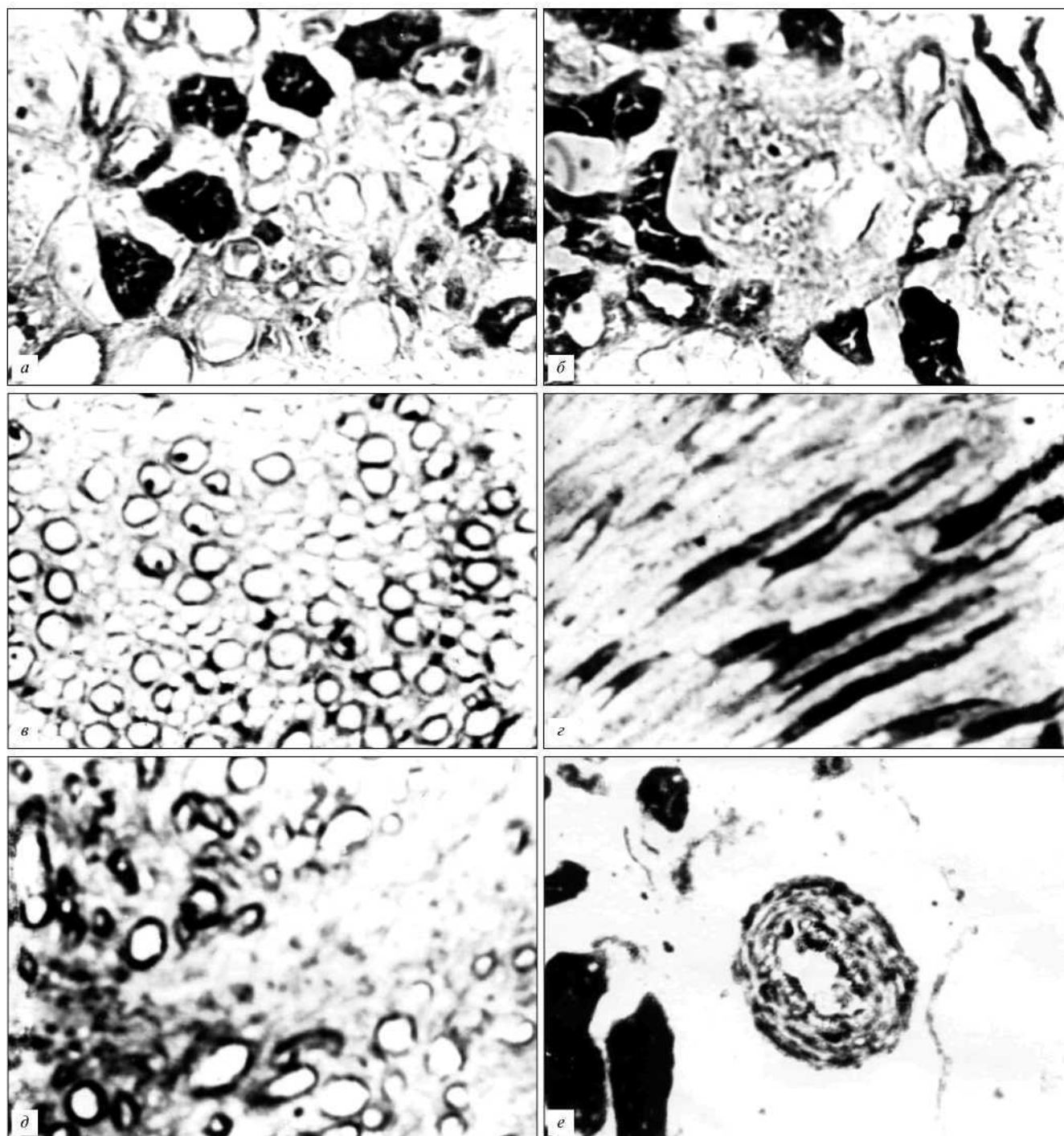


Рис. 4. Пиелонефрит на фоне врожденного гидронефроза.

а - длительность заболевания 7 лет: в единичных сохранных канальцах умеренная активность NADPH-диафоразы; *б* - длительность заболевания 8 лет: на NADPH-диафору реагируют эпителиоциты проксимальных канальцев, в дистальных канальцах и сосудистых клубочках почечного тельца активность диафоразы понижена; *в* - длительность заболевания 11 лет: снижение активности NADPH-диафоразы в канальцах коры; *г* - длительность заболевания 10 лет: NADPH-диафораза в собирательных трубчатках мозгового вещества; *д* - длительность заболевания 15 лет: сниженная активность NADPH-диафоразы регистрируется в части извитых канальцев; *е* - длительность заболевания 3 года: на NADPH-диафору реагируют эндотелий и гладкие миоциты сосуда. Метод Норе и Винсент, *а, б, г, д, е* — $\times 200$, *в* — $\times 400$.

клубочках установлена тенденция к ее снижению. Ряд авторов приписывает нефропротективную функцию исключительно оксиду азота, образование которого катализируется эндотелиальной NOS [8]. Поэтому феномен падения активности eNOS в капиллярах клубочка можно рассматривать как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков заболевания.

В эпителии собирательных трубочек зарегистрировано уменьшение активности NOS, что свидетельствует о том, что уже на ранних стадиях заболевания создаются предпосылки для нарушения образования оксида азота в количествах, необходимых для адекватного поддержания натрийуреза и выведения воды. Данный процесс, по-видимому, напрямую

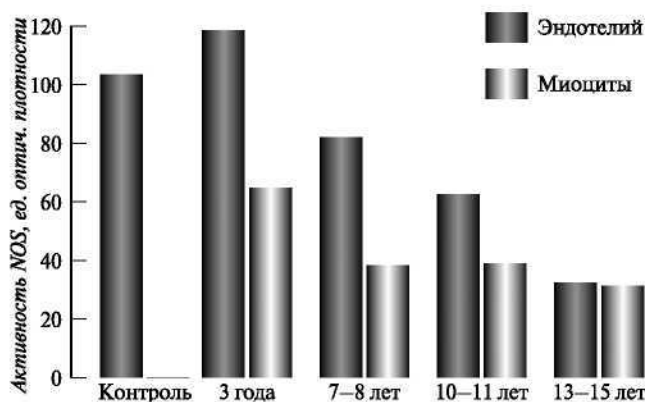


Рис. 5. Динамика активности NADPH-диафоразы в почечных сосудах у больных хроническим пиелонефритом в зависимости от длительности заболевания.

связан с ранним развитием атрофии мозгового слоя почки. Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие сильной отрицательной зависимости между активностью NOS эпителиоцитов трубочек мозгового вещества и величиной систолического, диастолического и пульсового давления, что позволяет говорить о взаимосвязи данных явлений [2].

Нитроксидпродуцирующая способность почек значительно страдает по мере прогрессирования склеротического процесса (рис. 4, а, б). Наблюдается дальнейшее снижение активности нитроксидсинтазы во всех почечных структурах (рис. 4, в, г). При длительности заболевания 13–15 лет и наличии выраженной артериальной гипертензии нитроксидпродуцирующая функция всех исследованных структур становится минимальной (рис. 4, д).

Представленные данные свидетельствуют о том, что по мере нарастания гипоксии почечной ткани и прогрессирования дистрофических и склеротических изменений в ее паренхиме происходит спад активности NOS. Наряду с уменьшением образования оксида азота снижается синтез и других депрессорных веществ — кининов и простагландинов. При исследовании внутрисосудов при гидронефрозе и пиелонефрите обнаружено, что данные структуры вовлекаются в патологический процесс даже у детей младшего возраста (рис. 4, е). На ранних сроках заболевания преобладают стазы и микротромбы, на поздних — изменения в виде склероза интимы, вплоть до полного закрытия просвета сосуда.

При длительности заболевания 3 года наблюдается достоверное повышение энзиматической активности как в эндотелии, так и в гладких миоцитах сосудов (рис. 5). В дальнейшем активность фермента снижается, особенно значительно — в эндотелии. Через 15 лет происходит более чем 3-кратное угнетение энзиматической активности эндотелиальной NOS.

В гладких миоцитах сосудов после некоторого увеличения активности NADPH-диафоразы к 3 году болезни позднее происходит значительное снижение активности NOS. Через 8 лет активность фермента уменьшается почти вдвое.

Таким образом, состояние нитроксидпродуцирующей функции почек у детей с врожденным гидро-нефрозом, осложненным хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией, находится в прямой корреляционной зависимости от выраженности склеротических изменений почечной паренхимы. На начальных этапах заболевания, а именно в течение первых трех лет, наблюдается компенсаторное, статистически значимое повышение активности NOS в проксимальных и дистальных канальцах и сосудах. Однако в собирательных трубках мозгового вещества почек, которое уже на ранних этапах заболевания подвергается атрофии в результате нарушения оттока мочи, на фоне хронического пиелонефрита, происходит угнетение энзиматической активности этого фермента. Через 10–13 лет, по мере прогрессирования патологического процесса, наступает тотальное истощение нитроксидпродуцирующей функции во всех почечных структурах, что сопряжено со склеротическими процессами в органе и проявляется клинически выраженной артериальной гипертензией.

Литература

1. Вандер А. Физиология почек. — СПб.: Питер, 2000.
2. Елисеева Е.В., Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н. // Механизмы формирования артериальной гипертензии при хроническом пиелонефрите у детей и подростков. — Владивосток: Дальнаука, 2003. — С. 145–178.
3. Избенко Н.Л. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1999.
4. Кутырина И.М. // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 112–115.
5. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология руководство. — М.: Медицина, 1986.
6. Марков Х.М. // Вестн. РАМН. — 1996. — № 7. — С. 73–78.
7. Цыгин А.Н. // Нефрология и диализ. — 2001. — № 2. — С. 239–241.
8. Aiello S., Noris M., Remuzzi G. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53, Suppl. 65. — P. S63–S67.
9. Anggard E. // Lancet. — 1994. — Vol. 343, No. 8907. — P. 1199–1206.
10. Heeringa P., Goor H., Itoh-Lindstrom Y. et al. // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 156, No. 3. — P. 879–888.

Поступила в редакцию 03.04.05.

ROLE OF THE NITRIC OXIDE IN THE DEVELOPMENT OF THE ARTERIAL HYPERTENSIA AT CONGENITAL HYDRONEPHROSIS

E.V. Yeliseyeva, E.G. Agapov, V.N. Luchaninova,
A.V. Tyrtysnikova, E.F. Romanchenko
Vladivostok State Medical University

Summary — It's the review of literature with the characteristic of the histochemical localization of various iso-forms of the nitroxidesynthase in cellular elements of a kidney in conditions of physiological norm and at congenital obstructive uropathy in children. The data testifying the value of the nitric oxide in the development of the renoprive arterial hypertension are submitted.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 3, p. 23–26.