

Молекулярная физиология почки и проблемы детской нефрологии (нарушения функций почек, хроническая почечная недостаточность)

Ю.В. Наточин

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет

Molecular physiology of kidney and the problems of pediatric nephrology

U.V. Natochin

Ключевые слова: физиология почек, молекулярный аспект, гипероксалурия, энурез, ХПН.

Физиология является основой медицины, и понимание механизмов деятельности почек в норме открывает возможности выяснения особенностей нарушения их функции в условиях патологии.

В первой половине XX века были экспериментально установлены и охарактеризованы процессы, лежащие в основе мочеобразования (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, секреция, деятельность противоточной множительной системы), разработаны клиренсовые методы и созданы предпосылки для строгой количественной оценки процессов, обеспечивающих работу почки. Итогом этих исследований явилось внедрение в клиническую практику достаточно точных и надежных способов характеристики функционального состояния почек. Следующим шагом в разработке методов функциональной нефрологии явилось применение нагрузочных проб, которые дали возможность судить о резервных возможностях почек и систем регуляции их функции. К числу перспективных и продуктивных подходов функциональной нефрологии можно отнести: 1) методы клиренса; 2) нагрузочные пробы, применяемые в сочетании с техникой клиренсов; 3) оценку реакции почек на индуцируемые сдвиги гомеостаза, действие гормонов и ряда других физиологически активных веществ, а также диуретиков; 4) характеристику сдвигов параметров гомеостаза, зависящих от деятельности почек.

Последние десятилетия XX века ознаменовались выдающимися достижениями молекулярной биологии, молекулярной генетики и молекулярной физиологии. Были установлены многие молекулярные механизмы транспорта веществ клетками канальцев, а также способы регуляции этих процессов. Выявление функциональных особенностей ионных каналов, переносчиков органических и неорганических веществ, систем котранспорта, разнообразия типов рецепторов гормонов и медиаторов открыло перспективы в изуче-

нии природы приобретенных и врожденных дефектов работы почки, в частности природы тубулопатий. Понимание путей и способов передачи гормонального сигнала, открытие разнообразия вариантов вторичных посредников и особенностей их обмена позволили подойти к созданию новых способов фармакологической коррекции ряда патологических состояний. Все эти достижения относятся к проблемам молекулярной физиологии, а ее исследование применительно к нефрологии позволяют открыть новую главу – *молекулярную нефрологию*. Ее развитие несомненно относится к числу наиболее актуальных, и настоящее сообщение посвящено обсуждению некоторых результатов в этой области. Применительно к проблемам детской нефрологии использование методов молекулярной физиологии дало возможность углубить представления о механизмах первичной гипероксалурии, ночного энуреза и регуляции диуреза на различных стадиях хронической почечной недостаточности.

Гипероксалурия

Почка является основным органом выделения оксалатов у человека. В странах Запада суточный рацион человека включает от 70 до 930 мг оксалатов, и у здорового человека их экскреция почкой равна 16–20 мг/сутки (0,18–0,45 нмоль/24 ч). Выделяющиеся с мочой соли щавелевой кислоты происходят из двух источников – 10–20% из них поступают в кровь в результате всасывания в тонком кишечнике, 80–90% представляют собой оксалаты, образовавшиеся в печени. Основным источником оксалатов служат аскорбиновая кислота и глиоксилат.

Оксалаты свободно фильтруются в почечных клубочках и секреторируются в просвет нефрона в проксимальном сегменте. Экскретируемая фракция ^{14}C -оксалата (отношение экскретируемого количества к профилю-

травашемуся) составляет от 1,9 до 2,2 [1]. Растворимость щавелевой кислоты очень высокая, а ее кальциевой соли – весьма низкая и составляет 6,7 мг/л. При физиологическом значении pH моча перенасыщена слабо растворимым оксалатом кальция. Преципитация оксалатов угнетается при наличии ингибиторов кристаллизации.

Гипероксалурия – состояние, которое характеризуется избыточной экскрецией оксалата почкой. При этом выделение оксалатов может увеличиваться в 10–20 раз, достигая 150–300 мг/24 ч (1,7–3,3 ммоль/сут).

Клиническая картина этого заболевания состоит в развитии почечно-каменной болезни с постепенной деструкцией паренхимы почек и исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). В 66% случаев камни в почках содержат оксалаты.

Различают две формы гипероксалурии – первичную и вторичную.

Первичная гипероксалурия обусловлена гиперпродукцией щавелевой кислоты и выявляется у детей в возрасте до 5 лет. Заболевание проявляется оксалозом, то есть отложением оксалатов в виде конкреций в различных органах и тканях и образованием камней в почках [2].

Первичная гипероксалурия наблюдается при двух вариантах рецессивных врожденных дефектов ферментативных систем, приводящих к гиперпродукции оксалатов.

Первичная гипероксалурия I типа обусловлена недостаточностью в мембранах пероксисом клеток печени фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы [3], превращающего глиоксилат в глицин. Как следствие, возрастает экскреция глиоксилата с мочой. Другой вариант нарушения состоит в ошибочной локализации этого фермента, когда он функционирует в митохондриях вместо пероксисом [4]. При гипероксалурии I типа наблюдается избыточная экскреция глиоксилата, гликолата и оксалата.

Первичная гипероксалурия II типа обусловлена недостаточностью D-глицерат дегидрогеназы [1]. Следствием этого дефекта является превращение гидроксиацетата в D-глицериновую кислоту с образованием NAD из NADH и увеличение выведения с мочой D-глицериновой кислоты. Большие количества NAD облегчают окисление глиоксилата в оксалат. Увеличение продукции эндогенного оксалата приводит к гипероксалурии с развитием уролитиаза, нефрокальциноза и почечной недостаточности.

Описано сочетание первичной гипероксалурии с гипокалиемией и гиперхлоремическим ацидозом. Последний характеризуется тем, что, несмотря на системный ацидоз, спонтанный или индуцируемый хлористым аммонием, почки не способны нормально снижать pH мочи, что означает дефект канальцевой секреции ионов водорода [5].

Следует сказать, что расшифровка механизма первичной гипероксалурии обязана достижениям молекулярной физиологии и выдающимся результатам исследований Гюнтера Блобеля, увенчанным в 1999 г. Нобелевской премией по физиологии и медицине. Этому исследователю принадлежит открытие у белка специфического сигнала, который предопределяет локализацию в клетке транспортируемых белков. Суть

этого механизма состоит в том, что к синтезируемому белку, предназначенному для секреции или включения в одну из органелл клетки, присоединяется «метка», то есть сигнальный пептид, после чего белок переносится через мембрану эндоплазматического ретикулума и достигает соответствующего локуса. Дефект в присоединении метки может привести к транспорту белка, в том числе и фермента, не в то место в клетке, где он должен действовать в норме.

Вторичная гипероксалурия обусловлена избыточным всасыванием оксалата в кишечнике при питании продуктами, содержащими большие количества щавелевой кислоты (ревень, шпинат, шоколад, крепкий чай, избыток аскорбиновой кислоты и др.). Это нарушение может возникать при увеличенном потреблении с пищей предшественников оксалата, таких как аскорбиновая кислота и этиленгликоль, либо при авитаминозе B₆, что означает недостаточность пиридоксина, то есть коэнзима, участвующего в превращении глиоксилата в глицин. Приобретенной гипероксалурии способствуют нарушения функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся усиленным всасыванием оксалата. Они возникают при региональном энтерите, синдроме слепой кишки, хроническом панкреатите, хроническом гастрите, неотропическом спру, а также после панкреоэктомии или резекции части кишки. Этот тип гипероксалурии возникает при хирургических вмешательствах, связанных с созданием желудочно-кишечного обхода, когда при интактной толстой кишке создаются условия для движения пищи в обход дистального отдела тонкой кишки и наблюдается избыточное всасывание оксалатов, поступивших с пищей [8]. У таких пациентов развивается стеаторрея и затем гипероксалурия. Эти нарушения обусловлены повышением содержания в содержимом толстой кишки жирных кислот. Присоединяя ионы кальция, они образуют нерастворимые мыла, а часть оксалатов, остающаяся из-за отсутствия кальция в виде свободных ионов, всасывается в кровь и далее в избытке поступает в мочу. Следует отметить, что жирные и желчные кислоты увеличивают проницаемость толстой кишки для органических веществ, подобных оксалату. Имеется ряд других факторов, благоприятствующих энтерической гипероксалурии. К ним относятся: 1) связанное с диареей уменьшение диуреза; 2) снижение ионной силы мочи вследствие предшествующей повышенной экскреции с мочой одновалентных ионов; 3) уменьшение выделения почкой ионов магния из-за снижения их всасывания в кишечнике; 4) метаболический ацидоз, обусловленный потерей бикарбонатов кишечником.

Развитию почечно-каменной болезни при гипероксалурии благоприятствуют как повышение концентрации в моче оксалатов, так и уменьшение диуреза, снижение концентрации в моче сульфатов, фосфатов, магния, цитрата, а также снижение ионной силы мочи. Роль этих факторов очевидна – все, что уменьшает содержание свободных ионов кальция при той же концентрации оксалата, снижает риск образования конкреций.

Следует иметь в виду, что при гипероксалурии возможна также внутриканальцевая обструкция. В частности, известны случаи ОПН после приема очень высоких доз витамина С.

Лечение гипероксалурии целесообразно назначать

до того, как наступит повреждение почки. Некоторые пациенты с гипероксалурией I типа отвечают на высокие дозы пиридоксина, участвующего в превращении гликоксилата в глицин. В ряде случаев эффективны добавки солей магния, уменьшающие насыщение оксалатов в моче [1]. При первичной гипероксалурии I типа в стадии, когда она привела к терминальной ХПН, применяют пересадку печени и почек [7].

Лечение вторичной гипероксалурии включает назначение витамина B_6 в связи с важной ролью пиридоксиновой недостаточности, а также снижение потребления оксалатов или их предшественников с пищей. У пациентов с заболеваниями кишечника для ограничения всасывания оксалата предпринимаются меры для его преципитации в виде кальциевой соли. Для этого рекомендуется дробное потребление кальция в количестве около 2 г в день. Для связывания оксалата и желчных кислот применяется также анионообменная смола холестирамин в дозе по 4 г 3 раза в день.

Для снижения концентрации оксалатов в моче рекомендуется также повышение потребления жидкости.

Ночной энурез

Ночной энурез является частым нарушением у детей и представляет собой серьезную клиническую проблему. В возрасте около 10 лет его частота составляет до 7%, в младшем возрасте она существенно выше и снижается в подростковом периоде. Природа этого заболевания полиэтиологична. Очевидно, что в его патогенезе может иметь существенное значение нарушение функций мочевого пузыря и его регуляция, а также состояние нервной системы ребенка [8].

Новейшие исследования показали также, что в механизме ночного энуреза играет роль также увеличение ночного диуреза вследствие изменения регуляции функции почек. Это нарушение объясняли снижением в таких случаях секреции вазопрессина в ночные часы, в то время как для здоровых характерно ночное повышение секреции этого гормона. Предполагался также генетический дефект с нарушением функции аквапоринов, через которые осуществляется транспорт воды в собирательных трубках. Однако проведенные нами исследования позволили по-иному взглянуть на патогенез одной из весьма распространенных форм ночного энуреза.

В наших исследованиях был выявлен факт, казавшийся парадоксальным и, более того, мало реальным. Оказалось, что у детей с энурезом при нормальном уровне клубочковой фильтрации ночной диурез и реабсорбция «осмотически свободной» воды превышают таковые в контрольной группе [9]. Как можно представить механизм изменения работы почки, когда увеличен и диурез, и реабсорбция воды? Тем не менее удалось расшифровать механизм этого явления и пути лечения этих пациентов. Выяснилось, что у пациентов с ночным энурезом снижена реабсорбция ионов в толстом восходящем отделе петли Генле. Это приводит к увеличению объемов жидкости, поступающих в собирательные трубки, а при одинаковом уровне вазопрессина из увеличенного количества протекающей жидкости будет всасываться больше «осмотически свободной» воды. Таким образом, увеличение диуреза

может сопровождаться и повышенной экскрецией электролитов, нереабсорбированных в канальцах, и ростом реабсорбции «осмотически свободной» воды [9]. В свою очередь снижение реабсорбции в толстом восходящем колоне петли Генле ионов натрия и магния с сопровождающими анионами может быть обусловлено несколькими причинами, в том числе повышенной секрецией простагландинов и/или снижением эффективности либо секреции вазопрессина. Сказанное диктовало способы терапии – введение дополнительных количеств агониста V_2 -рецепторов десмопрессина (аналога вазопрессина) либо угнетение продукции простагландинов ингибированием фермента циклооксигеназы, что может быть достигнуто действием нестероидных противовоспалительных препаратов. С этой целью пациенты получали перед сном однократно диклофенак [10], что вызывало нормализацию функции почки и устранение симптомов ночного энуреза в трети случаев [11]. Десмопрессин полностью устранял проявления ночного энуреза у $2/3$ больных. Во время лечения частота энуреза снижалась или он полностью устранялся более чем в 85% случаев. Известно, что вазопрессин и простагландины в регуляции транспорта ионов натрия в толстом восходящем отделе петли Генле и реабсорбции «осмотически свободной» воды находятся в конкурентных отношениях. Эти данные позволяют предполагать, что дефект функции почки при ночном энурезе обусловлен изменением регуляции функций клеток толстого восходящего отдела петли Генле и изменением соотношения в действии простагландинов и вазопрессина [11].

Хроническая почечная недостаточность

ХПН является неизбежным и тяжелым исходом многих хронических воспалительных заболеваний почки. В последние десятилетия достигнут определенный прогресс в понимании патогенеза этого патологического состояния. Очевидно, что резкое снижение экскреторной функции почки в начальных стадиях ХПН служит грозным предвестником необходимости дальнейшего радикального решения судьбы пациента – пересадки почки либо диализа.

У здорового человека в обычных условиях водно-солевого режима объем выделяемой мочи зависит от секреции вазопрессина. Последний стимулирует V_2 -рецепторы эпителия дистальных канальцев и собирательных трубок, в результате чего в клетке образуется циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), активируется протеинкиназа А, и в люминальную мембрану встраиваются водные каналы, то есть аквапорины 2. Это и обеспечивает увеличение проницаемости канальцевого эпителия для воды и ее реабсорбцию.

Полагают, что при ХПН диурез носит характер осмотического, что означает изменение уровня регуляции мочеотделения в сравнении с тем, как это происходит при нормальной клубочковой фильтрации. Увеличение мочеотделения при ХПН объясняли тем, что по мере снижения клубочковой фильтрации растет концентрация в крови мочевины и других конечных продуктов обмена. Это приводит к увеличению осмотической загрузки нефрона и, таким образом, к осмотическому диурезу, определяющему возрастание количества мочи.

Проведенные нами расчеты показали, что увеличение осмоляльности плазмы крови у пациентов с ХПН при снижении клубочковой фильтрации даже до 20–30 мл/мин недостаточно для той величины осмотической загрузки нефрона, которая способна снизить проксимальную реабсорбцию и тем самым привести к классической форме осмотического диуреза. Так как больные с ХПН способны в определенных пределах менять скорость мочеотделения, то необходим был анализ молекулярных и клеточных механизмов, с помощью которых это достигается.

Известно, что по мере развития почечной недостаточности снижается способность к осмотическому концентрированию, а затем и разведению мочи, ухудшаются условия для действия вазопрессина. В этой связи возникло предположение, что более значительную функциональную нагрузку в регуляции мочеотделения на этой стадии ХПН могли играть не гормоны и нервные влияния, а локально образующиеся и локально действующие физиологически активные вещества – аутоактиды, в частности простагландины. Исследование, проведенное у пациентов с различными стадиями ХПН, показало, что при клубочковой фильтрации от 30 до 12 мл/мин наблюдается корреляция между секрецией простагландинов и объемом диуреза, экскрецией почками ионов натрия и магния и выделением простагландинов [12]. Анализ полученных результатов позволяет прийти к заключению, что при значительном падении клубочковой фильтрации регуляция мочеотделения обеспечивается изменением локальной секреции простагландинов, которые играют решающую роль в снижении реабсорбции натрия и ряда других ионов в толстом восходящем отделе петли Генле и тем самым в поддержании гомеостаза в условиях резкого сужения возможностей работы почки, свойственного ХПН [12].

Заключение

Достижения молекулярной физиологии обретают зримые для нефрологов очертания, когда ясной становится их роль в условиях целостного организма при тех или иных патологических состояниях. Особое значение они приобретают в случаях, когда возникает возможность разработать на их основе новые подходы к патогенетической терапии. Приведенные выше примеры позволяют очертить лишь некоторые пути в построении молекулярной нефрологии, демонстрируют роль генетических дефектов и возможный молекулярный субстрат этих нарушений (первичная гипероксалурия), а также механизмы наследственных или приобретенных изменений в системе регуляции клеточных функций при участии аутоактидов (ночной энурез, ХПН).

Литература

1. Smith LH. In: Coe FL, Favus M.J. (Eds.) Disorders of bone and mineral metabolism. N.Y. Raven press. 1992. P. 707–727.
2. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина, 1989.
3. Danpure C.J., Jennings P.R. Clin. Sci. – 1988, 75: 315–322.
4. Danpure C.J. Am. J. Kidney Dis. – 1991, 17: 366–369.
5. Cheng J.H. et al. Int. J. Pediatr. Nephrol. – 1987, 8: 235–238.
6. Levine B.S. et al. Curr. Nephrol., 1994, 17: 121–163.
7. Toussaint C., De Pauw C., Vienne A. et al. Am. J. Kidney Dis. – 1993, 21: 54–63.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Сотис, 1997.
9. Kuznetsova AA, Natochin Yu.V, Papajan AV. Scand. J. Urol. Nephrol. – 1998, 32: 132–137.
10. Наточин Ю.В., Кузнецова А.А. Тер. арх. – 1997 (12): 67–72.
11. Natochin Yu.V, Kuznetsova AA. Pediatr. Nephrol. – 2000, 14 (1): 42–47.
12. Natochin Yu.V, Bogolepova A.E., Kuznetsova AA, Schakbmatova E.I. Scand. J. Urol. Nephrol. – 2000. Accepted to press.