

© Федорук О.С., Візнюк В.В., 2011

УДК 616.65-007.61-085.254

СУЧАСНІ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

О.С.Федорук, В.В.Візнюк

Кафедра хірургії та урології (зав. – проф. А.Г.Іфтодій) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Наведені дані вітчизняних та зарубіжних авторів про нефропротекторну терапію у перед- та післяопераційному періодах лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Установлено клінічно-патогенетичні особливості розвитку ниркової недостатності у даної категорії хворих.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, нефропротекторна терапія, ниркова недостатність.

Сьогодні сучасної урології вказує на необхідність адекватної корекції та етіопатогенетичного лікування як основного захворювання, так і його ускладнень [1, 2]. Найвагоміша частка цієї патології припадає на пацієнтів, хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ). Остання являє собою доброякісну пухлину, яка розвивається з тканини передміхурової залози (ПЗ), що спричинює збільшення і виникнення обструкції та/чи симптоматики нижнього сечового тракту. Захворюваність на ДГПЗ посідає третє місце після сечокам'яної хвороби у структурі урологічної патології [3]. ДГПЗ – найпоширеніше захворювання у чоловіків літнього і старечого віку [4, 5]. Проте характерний комплекс симптомів, клінічні ознаки та макроструктурні зміни в ПЗ розвиваються рідко: тільки 40-50 % чоловіків віком 50-64 років мають симптоми ДГПЗ [6]. Наявність морфологічних змін і збільшення ПЗ, яке визначається при пальпації та УЗД, не завжди відповідає вираженості симптомів і ступеню інфравезикальної обструкції [7]. Тільки в половині чоловіків літнього віку з наявністю клінічних симптомів ДГПЗ визначаються морфологічні зміни ПЗ [8].

Для забезпечення високої ефективності лікування при першій стадії ДГПЗ особливу увагу слід звернути на нефропротекторну терапію,

спрямовану на основні ланки патофізіологічних механізмів, які спостерігаються в нирках при обструктивних уropатіях [9]. Незалежно від виду первинного ураження в нирках відбуваються адаптаційні гемодинамічні, біохімічні, клітинні та молекулярні зміни, які призводять до ремоделювання тубулоінтерстиційної тканини з можливим виникненням нефросклерозу [10]. Тривалий перебіг інфравезикальної обструкції внаслідок ДГПЗ викликає порушення функціонального стану нирок і прогресуючого перебігу ренальної дисфункції [11]. Як зазначають І.П.Катеренчук, А.Л.Пустовойт [12], вікова перебудова починається на мікроциркуляторному рівні, порушує нормальні трофічні процеси і створює умови для хронізації інфекційного запального процесу в нирках, розвитку артеріальної гіпертензії та ниркової недостатності. Після 60 років прогресивно зменшується кількість ниркових тілець на одиницю площі ниркової тканини. При цьому питома вага патологічно змінених нефронів у людей молодого віку майже вдвічі менша (11,6 % проти 21,6 %) у порівнянні з людьми середнього віку та втричі менша (11,6 % проти 34,9 %), ніж у людей літнього і старечого віку. Внаслідок цього резервні функціональні можливості нирок у людей літнього і старечого віку значно знижені [13].

Зниження функції нирок при ДГПЗ виявляється у 56 % пацієнтів уже в першій стадії захворювання та в 82 % пацієнтів на другій стадії [14]. За нашими даними [15], більш виражені порушення функції нирок стаються у пацієнтів, оперованих методами трансуретральної резекції та з накладанням епіцистостоми. У хворих з усуненою інфравезикальною обструкцією вплив операційного стресу на перебіг ренальної дисфункції менший. Основним патогенетичним фактором порушення функції нирок та розвитку ниркової недостатності є ішемія, яка розвивається у відповідь на порушення кровопостачання її паренхіми, запальні ураження нирок, уростаз. Розрізняють такі види ниркової недостатності: преренальну, ренальну та постренальну [14]. Механізм розвитку ішемії у нирковій тканині при урологічній патології, зокрема в першій стадії ДГПЗ, багатогранний. Відбувається перебудова ниркового кровообігу – зниження його параметрів і внутрішньониркове шунтування крові через юктагломерулярну систему зі зниженням тиску в приносячих клубочкових артеріолах (нижче 70 мм. рт. ст.) [16, 17].

Перед дослідниками виникає ціла низка питань: що є причиною ішемії кіркової речовини нирки?; що індукує викид катехоламінів та активує реніна-ангіотензин-альдостеронову систему з підсиленою продукцією реніну, антидіуретичного гормону і тим самим викликає ниркову аферентну вазоконстрикцію з подальшим зниженням швидкості клубочкової фільтрації та ішемічним пошкодженням епітелію звивистих ниркових каналців?; що призводить до підвищення концентрації кальцію та вільних радикалів у клітинах епітелію ниркових каналців? [16, 17].

Ішемічне ушкодження ниркових каналців при нирковій недостатності внаслідок урологічної патології часто ускладнюється їх одночасним прямим токсичним пошкодженням, викликаним дією ендотоксинів. Одразу за ішемічним або токсичним некрозом епітелію звивистих каналців порушується клубочкова фільтрація в інтерстицій через пошкоджені каналні, які блокуються клітинним детритом, а також внаслідок інтерстиційного набряку ниркової тканини. Останній посилює ішемію нирки і сприяє подальшому зниженню швидкості клубочкової фільтрації [18].

В останні роки з'явилися наукові повідом-

лення про нефропротекторну дію препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (квадропріл, еналапріл) та блокувальників кальцієвих каналів (ніфедипін) [19]; препаратів L-аргініну (тивортин, L-аргінін) [20]; препарату морфоліній-3-метил-1,2,4-тріазолін-5-тіоацетат (тіотріазолін) [13]; препаратів янтарної кислоти (корвітин, кверцетин) [21-23]. Нефропротекторна дія цих препаратів полягає в усуненні порушень перекисного окиснення ліпідів і мікроциркуляторного кровообігу та поліпшенні антиоксидантних властивостей організму [20, 24]. На даний час наводиться дедалі більше експериментальних та клінічних даних, які свідчать про вплив конструктивних стимулів на судини при нирковій недостатності будь-якого генезу, який реалізується за рахунок змін внутрішньоклітинної концентрації кальцію [21, 25].

Враховуючи важливу роль функціонального стану нирок у перебігу ДГПЗ, особливо у хворих на першій стадії захворювання, велике значення мають діагностика та корекція ранніх проявів обструктивної нефропатії, яка призводить до пієлонефриту та хронічної ниркової недостатності. Як наголошує К.А.Владиченко [13], дослідження патогенетичних особливостей перебігу ренальної дисфункції при оперативному лікуванні ДГПЗ допоможе оптимізувати її корекцію, зменшити ступінь ризику оперативного втручання та імовірність розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень.

У нормі клітинна мембрана не проникна для кальцію і забезпечує постійний кальцієвий градієнт між внутрішньоклітинним та зовнішньоклітинним просторами. Коли збільшується рівень цитоплазматичного кальцію у відповідь на підвищену проникність мембрани чи на знизений вихід кальцію, тоді мітохондрії та цитоплазматичний ретикулум активно збільшують захоплення кальцію. Мітохондріальне захоплення і затримка кальцію стають суттєвими тільки тоді, коли цитозольний рівень кальцію перевищує 400-500 нмоль/л, що виникає при ушкодженні клітин. Мітохондріальне захоплення регулюється кальцієвим транспортом на внутрішній мітохондріальній мембрані. У процесі пошкодження клітин виникає активне мітохондріальне захоплення з метою контролю збільшення цитозольного кальцію [11, 19].

Непрямої підхід до оцінки патогенетичної

ролі кальцію в ушкодженні клітин полягає у зменшенні концентрації зовнішньоклітинного кальцію впродовж гіпоксії. Повне видалення екстрацелюлярного кальцію може пошкоджувати ізольовані проксимальні каналці, але зменшення концентрації екстрацелюлярного кальцію до 100 нмоль/л затримує розвиток гіпоксичного пошкодження проксимальних каналців, що супроводжується вивільненням лактатдегідрогенази [26]. Це дослідження передбачає, що кальцій з екстрацелюлярних джерел стимулює продукцію супероксидних радикалів та ушкодження ниркових клітин, які є головним джерелом вільних радикалів кисню впродовж гіпоксії-реоксигенації, що є підтвердженням ролі активації перекисного окиснення ліпідів у патогенезі ниркової недостатності, зокрема урологічного генезу [12].

Значення судинного компоненту при розвитку гострої ниркової недостатності може бути продемонстровано на основі вивчення ізольованих ниркових каналців. Аноксичне 10-хвилинне пошкодження мембрани викликало збільшення клітинного захоплення кальцію через потенціал-чутливі кальцієві канали, а введення БКК забезпечувало захист клітин [26]. Проте стан системи фібринолізу крові при розвитку ДГПЗ вивчений недостатньо. Відомо, що урокіназа, яка виробляється нирками, становить близько 90 % ферментативної фібринолітичної активності крові [5], безпосередньо пов'язана з функціональним станом клітин юкстагломерулярного апарату, ураження якого призводить до патологічної продукції інкреторних

компонентів (урокінази та інших протеолітичних ферментів), що є основною патогенетичною ланкою розвитку урогеморагічного синдрому [27]. Урокіназа виділяється в просвіт нефрону, надходить до збірних каналців, де відбувається її концентрація одночасно з сечею і тим самим забезпечується високий рівень фібринолітичної активності у нирковому сосочку [28]. Продукція урокінази, окрім клітин юкстагломерулярного апарату, здійснюється у проксимальному відділі нефрону [29].

Установлено [30], що патологічні стани, які уражують нирки, призводять до зниження урокіназної активності сечі. Даний процес може бути зумовлений екстравазацією інгібіторів фібринолізу через стінку пошкоджених клубочків [18]. У пацієнтів, які вживали глутаргін, показники функціонального ниркового резерву вірогідно вищі, що супроводжується нормалізацією фібринолітичної активності крові. Аналіз до- та післяопераційних показників функціонального стану нирок свідчить, що глутаргін володіє нефропротекторною дією [13]. Численність медикаментозних препаратів різного типу дії, які призначаються для лікування ДГПЗ, свідчить про те, що жоден з них не достатньо ефективний при монотерапії, тому постає необхідність комплексної терапії порушень функції нирок [26, 31].

Висновок. Літературне дослідження свідчить про актуальність та пріоритетність вивчення нефропротекторної дії антиоксидантів, гепато- та кардіопротекторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту при першій стадії доброякісної гіперплазії простати.

Література

1. Hamm R.S. Renal function in men with lower urinary tract symptoms at first presentation to urology out-patient department / R.S.Hamm, S.M.MacDermott // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2004. – Vol. 86, № 3. – P. 182-185.
2. Walsh P.C. Pathophysiology of urinary tract obstruction / P.C.Walsh, A.B.Retnik, E.D.Vaughan [et al.] // *Campbell's Urology.* – 7-th Ed. – Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1998. – P. 343-360.
3. Сайдакова Н.О. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у структурі госпіталізованої захворюваності та оперативних втручань / Н.О.Сайдакова, Л.М.Старцева, В.В.Кузнецов, В.С.Грицай // *Здор. мужчини.* – 2009. – № 1. – С. 172-178.
4. Верткін А.Л. Не просто простата: проблеми доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пожилых / А.Л.Верткін [и др.] // *Фарматека.* – 2009. – № 9. – С. 50-55.
5. Щербак А.Ю. Оптимизация тактики лечения больных после операции на предстательной железе / А.Ю.Щербак, Н.И.Кравченко, Н.Н.Вілюк // *Бук. мед. вісн.* – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 10-13.
6. Hellstrom W. Effects of alpha-blockers on ejaculatory function in normal subjects / W.Hellstrom, W.Smith, C.Sikka // *Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting; may 21-26, 2005.* – San Antonio, Texas, 2005. – Abstract 874.
7. Munterner M. Perioperative morbidity and changes in symptom scores after transurethral prostatectomy in Switzerland: results of an independent assessment of outcome / M.Munterner, S.Aellig, R.Kuttel [et al.] // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 98, № 3. – P. 381-383.
8. Sutaria P.M. Hydronephrosis and renal deterioration in the elderly due to abnormalities of the lower urinary tract and ureterovesical function / P.M.Sutaria, D.R.Staskin // *Int. Urol. and Neph.* – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 119-126.
9. Зоркин С.Н. Возможности ренопротекторной терапии у больных с обструктивными уропатиями / С.Н.Зоркин, И.Н.Хворостов, С.А.Борисова [и др.] // *Педиатрия.* – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 24-28.
10. Хворостов И.Н. Обструктивная уропатия / И.Н.Хворостов, С.Н.Зоркин, И.Е.Смирнов // *Урол.* – 2005. – № 4. – С. 73-77.
11. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність / Возіанов О.Ф., Федорук О.С.,

- Гоженко А.І. – Одеса: ОДМУ, 2003. – 376 с. 12. Катеренчук І.П. Адаптивне ремоделювання структурних компонентів ниркової тканини з віком / І.П.Катеренчук, А.Л.Пустовойт // *Світ мед. та біол.* – 2008. – № 3. – С. 58-62. 13. Владиченко К.А. Доброякісна гіперплазія простати та ренальна дисфункція / К.А.Владиченко // *Бук. мед. вісн.* – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 20-25. 14. Boyle P. The relationship between lower urinary tract symptoms and health status: the UREPIK study / P.Boyle, C.Robertson, C.Mazzetta [et al.] // *VJU Int.* – 2003. – Vol. 92, № 6. – P. 575-580. 15. Федорук О.С. Перебіг ренальної дисфункції при оперативному лікуванні доброякісної гіперплазії простати / О.С.Федорук, К.А.Владиченко // *Совр. направлення теор. и прикл. исследований '2008: матер. междунар. науч.-прак. конф.; 15-25 марта 2008 г.* – Т. 21. – Одесса: Черноморье, 2008. – С. 67-69. 16. Denton K.M. Predominant postglomerular vascular resistance response to reflex renal sympathetic nerve activation during ANG II clamp in rabbits / K.M.Denton, A.Shweta, R.L.Flower [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 1. – P.780-786. 17. Miyajima A. Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction / A.Miyajima, J.Chen, D.P.Poppas [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 4. – P. 1290-1303. 18. Annuk M. Endothelial function CRP and oxidative stress in chronic kidney disease / M.Annuk, I.Sovori, M.Zilmer [et al.] // *J. Nephrol.* – 2005. – Vol. 18, № 6. – P. 721-726. 19. Плевш І.А. Циркадіанний ритм артеріального тиску, функціональна активність серця та нирок у лікуванні хворих на есенціальну гіпертензію / І.А.Плевш, Л.Д.Борейко, В.А.Гайдуков [та ін.] // *Бук. мед. вісн.* – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 59-66. 20. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортин аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В.А.Слободський // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – № 5. – С. 40-43. 21. Горошко О.М. Нефропротекторні властивості препаратів кверцетину (корвітин та ліпофлавіон) на моделі гентаміцинової нефропатії / О.М.Горошко, І.І.Заморський, О.В.Геруш // *Клін. та експер. патол.* – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 19-22. 22. Мохорт М.А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М.А.Мохорт, І.В.Данова, С.О.Мисливець // *Фармакол. та лікар. токсикол.* – 2009. – Т. 13, № 6. – С. 3-7. 23. Харченко В.В. Основні механізми дії ліпосомального кверцетину в лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою / В.В.Харченко // *Фітотерапія.* – 2009. – № 2. – С. 14-16. 24. Владиченко К.А. Вплив глутаргіну на стан прота антиоксидантної систем крові при оперативному лікуванні доброякісної гіперплазії простати / К.А.Владиченко // *Клін. та експер. патол.* – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 18-23. 25. Горошко О.М. Вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої експериментальної ниркової недостатності / О.М.Горошко, М.Н.Гарас // *Бук. мед. вісн.* – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 119-122. 26. Федорук О.С. Зміни електролітного балансу при оперативному лікуванні доброякісної гіперплазії простати / О.С.Федорук, К.А.Владиченко, П.В.Кицяк // *Динаміка наук. досліджень – 2005: матер. IV міжнар. наук.-прак. конф.; 20-30 червня 2005 р.* – Т. 29. Медицина. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2005. – С. 11-12. 27. Starkman J.S. Comparison of bipolar transurethral resection of the prostate with standard transurethral prostatectomy: shorter stay, earlier catheter removal and fewer complications / J.S.Starkman, R.A.Santucci // *VJU Int.* – 2005. – Vol. 95, № 3. – P. 69-71. 28. Chen S.S. Hemolysis in transurethral resection of the prostate using distilled water as the irrigant / S.S.Chen, A.T.Lin, K.K.Chen [at al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 69, № 6. – P. 270-275. 29. Возіанов О.Ф. Рекомендації Європейської асоціації урологів / за ред. О.Ф.Возіанова. – К., 2006. – 120 с. 30. Дзюрак В.С. Сучасний підхід до діагностики та терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози / В.С.Дзюрак, Д.А.Бабинін // *Ліки України.* – 2005. – № 2. – С. 111-112. 31. Борисов В.В. Медикаментозна терапія и качество жизни больных гиперплазией простаты / В.В.Борисов // *Врач. сословие.* – 2007. – № 2. – С. 4-8.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Приведены данные литературы о нефропротекторной терапии в пред- и послеоперационном периодах лечения доброкачественной гиперплазии простаты. Установлены клинико-патогенетические особенности развития почечной недостаточности у данных больных.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нефропротекторная терапия, почечная недостаточность.

THE MODERN STATE OF THE NEPHROPROTECTIVE THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Abstract. A review paper deals with the home and foreign authors' findings pertaining to nephroprotective therapy of benign prostatic hyperplasia. Clinicopathogenetic specific characteristics of the development of kidney failure in this particular cohort of patients have been established.

Key words: benign prostatic hyperplasia, nephroprotective therapy, kidney failure.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 31.01.2011 р.
Рецензент – проф. В.О.Калугін (Чернівці)