

Rohovyi Yu. Ye., Ariychuk O. I., Gerush O. V. Pathophysiology analysis overload nephron protein in the proximal tubule damage in the nephrolithiasis size stones of 0.6-1.0 sm. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):1325-1335. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1250508>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5515>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial

use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.07.2017. Revised: 02.07.2017. Accepted: 31.07.2017.

UDK 616.633.962.4-02:616.613-003.7-089.879

## **PATHOPHYSIOLOGY ANALYSIS OVERLOAD NEPHRON PROTEIN IN THE PROXIMAL TUBULE DAMAGE IN THE NEPHROLITHIASIS SIZE STONES OF 0.6-1.0 CM**

**Yu. Ye. Rohovyi, O. I. Ariychuk, O. V. Gerush**

**The higher state educational establishment of Ukraine**

**“Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine**

### **Abstract**

Nephrolithiasis as the most common urological disorder characterized by frequent early relapses, acquires a social character, because these patients are 30 to 45% of all urological patients, while in Europe the disease is diagnosed in 2% of the population. The study included 40 patients with nephrolithiasis, 10 patients constituted the control group. Set the “hidden” damage to the proximal nephron in the presence of renal stones with a size of 0.6-1.0 cm in the upper third of the ureter, the upper and middle sections of the calyx, which is confirmed by the inhibition of enzymatic fibrinolytic activity of urine, the presence of tubular proteinuria in the absence of inhibition of proximal reabsorption of sodium ions. The link “hidden” damage to the proximal tubule of the degree of overload of the proximal nephron is a protein graphics multicorrelation dependence between the protein concentration of urine, standardized excretion protein and excretion, which are becoming more significant disharmony form towards control in the following sequence: the upper third of the ureter, medium cup, top cup.

**Key words: nephrolithiasis, proteinuria, “latent damage of the proximal nephron”.**

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕГРУЗКИ НЕФРОНА БІЛКОМ  
В УШКОДЖЕННІ ПРОКСИМАЛЬНОГО КАНАЛЬЦЯ ЗА НЕФРОЛІТІАЗУ  
З РОЗМІРОМ КОНКРЕМЕНТІВ 0,6-1,0 СМ**

**Ю. Є. Роговий, О. І. Арійчук, О. В. Геруш**

**Вищий державний навчальний заклад України  
“Буковинський державний медичний університет”, Чернівці, Україна**

**Анотація**

Сечокам'яна хвороба як найбільш поширене урологічне захворювання характеризується частими ранніми рецидивами, набуває соціального характеру, оскільки дані хворі складають 30 - 45% усіх урологічних хворих, а у Європі дане захворювання виявляється в 2% населення. Обстежено 40 хворих на нефролітіаз, 10 пацієнтів склали контрольну групу. Встановлено “приховане” ушкодження проксимального відділу нефрона за наявності ниркових каменів розміром 0,6-1,0 см верхньої третини сечоводу, верхньої та середньої ділянок чашечки, що підтверджено гальмуванням ферментативної фібринолітичної активності сечі, наявністю каналцевої протеїнурії на тлі відсутності гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію. Підтвердженням взаємозв'язку “прихованого” ушкодження проксимального каналця від ступеня перенавантаження проксимального відділу нефрона білком є графіки мультикореляційної залежності між концентрацією білка сечі, стандартизованою екскрецією білка та його екскрецією, які набувають більш істотної дисгармонічної форми по відношенню до контролю в такій послідовності: верхня третина сечоводу, середня чашка, верхня чашка.

**Ключові слова: нефролітіаз, протеїнурія, “приховане ушкодження проксимального відділу нефрона”.**

**Вступ.** Перевантаження нефрона білком внаслідок істотного зростання процесів реабсорбції білка в проксимальному каналці шляхом ендоцитозу за участю

лізосомальних ферментів може призводити до ушкодження цього відділу нефрона із-за лабілізації лізосом на тлі активації реакцій перекисного окиснення ліпідів [1]. Ці процеси достатньо вивчені за умов перенавантаження нефрону яйцевим альбуміном, бичим сиворотковим альбуміном, гломерулонефриті Ліндемана-Мазугі, сулемовій нефропатії [2].

Сечокам'яна хвороба як найбільш поширене урологічне захворювання характеризується частими ранніми рецидивами, набуває соціального характеру, оскільки дані хворі складають 30 - 45% усіх урологічних хворих, а у Європі дане захворювання виявляється в 2% населення. Представляє інтерес патофізіологічний аналіз дослідження перевантаження нефрону білком в ушкодженні проксимального каналця за розвитку нефролітіазу при наявності конкремента розміром 0,6-1,0 см верхньої, середньої ділянок чашечки та верхньої третини сечоводу, оскільки дані хворі підлягають можливості подальшого лікування із використанням дистанційної ударно-хвильової літотрипсії апаратом літотриптор “Дует Магна”[3]. Крім того, ушкодження проксимального відділу нефрона зазвичай призводить до зниження продукції урокінази, гальмування фібринолізу сечі з утворенням фібрину, який може бути матрицею для формування сечових каменів.

**Метою** роботи було проведення патофізіологічного аналізу ролі перегрузки нефрона білком в ушкодженні проксимального каналця за розвитку нефролітіазу при наявності конкремента розміром 0,6-1,0 см верхньої, середньої ділянок чашечки та верхньої третини сечоводу із використанням можливостей графіків мультикореляційної залежності.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстеження хворих проводилося на базі Обласної клінічної установи “Лікарня швидкої медичної допомоги” в “Центрі ендouroлогії та літотрипсії”, вул. Фастівська, 2, місто Чернівці та “Центральної науково-дослідної лабораторії” Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет” м. Чернівці, пл. Театральна, 2. До складу науково-дослідницької групи увійшли доктор медичних наук, професор Роговий Юрій Євгенович, лікар-уролог Арійчук Олександр Ігорович, кандидат фармацевтичних наук, доцент Геруш Олег Васильович. Обстежено 40 хворих на нефролітіаз за наявності конкрементів розміром 0,6-1,0 см верхньої, середньої ділянок чашечки та верхньої третини сечоводу, 10 пацієнтів склали контрольну групу. Функціональний стан нирок досліджували за умов водного навантаження. Пацієнти споживали водопровідну воду підігріту до температури 37°C в кількості 2% від маси тіла. Величину діурезу (V)

оцінювали в л/2 год·1,72 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми, кров з вени збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, білка за методом із сульфосаліциловою кислотою. Розраховували показники їх екскреції з сечею на 1,72 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла та 100 мл клубочкового фільтрата. Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію (T<sup>p</sup>Na<sup>+</sup>, T<sup>d</sup>Na<sup>+</sup>). Розрахунки проводили за формулами: T<sup>p</sup>Na<sup>+</sup> = (C<sub>cr</sub> - V) · PNa<sup>+</sup>; T<sup>d</sup>Na<sup>+</sup> = (PNa<sup>+</sup> - UNa<sup>+</sup>) · V, де C<sub>cr</sub> – клубочкова фільтрація, PNa<sup>+</sup> та UNa<sup>+</sup> - концентрації іонів натрію в плазмі крові та сечі [4]. Ферментативну фібринолітичну активність сечі розраховували за формулою: ФФА = СФА - НФА із попереднім визначенням лізису азофібрину з оцінкою сумарної (СФА) та неферментативної (НФА - інкубація проб в присутності блокатора ферментативного фібринолізу ε-амінокапронової кислоти) фібринолітичної активності [2]. Усі дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р. Статистичну обробку даних із використанням багатофакторного регресійного аналізу проводили за допомогою комп'ютерних програм “Statgrafics” та “Exel 7.0”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження показали, що за розвитку нефролітіазу порівняно до контролю спостерігається зростання концентрації білка в сечі, його екскреції та стандартизованої екскреції білка розрахованої на 100 мл клубочкового фільтрату. Слід зазначити, що за всіма досліджуваними показниками протеїнурія була максимальною за локалізації конкременту у верхній чашці, на другому місці була середня чашка і на третьому місці – верхня третина сечоводу (рис. 1).

Водночас оцінка проксимальної реабсорбції іонів натрію не виявила вірогідних відмінностей за локалізації конкременту в верхній і середній чашці та зростала за локалізації нефролітіазу в верхній третині сечовода. Дистальна реабсорбція іонів натрію та ферментативна фібринолітична активність сечі зазнавали гальмування за всіх трьох локалізацій конкремента (рис. 2)

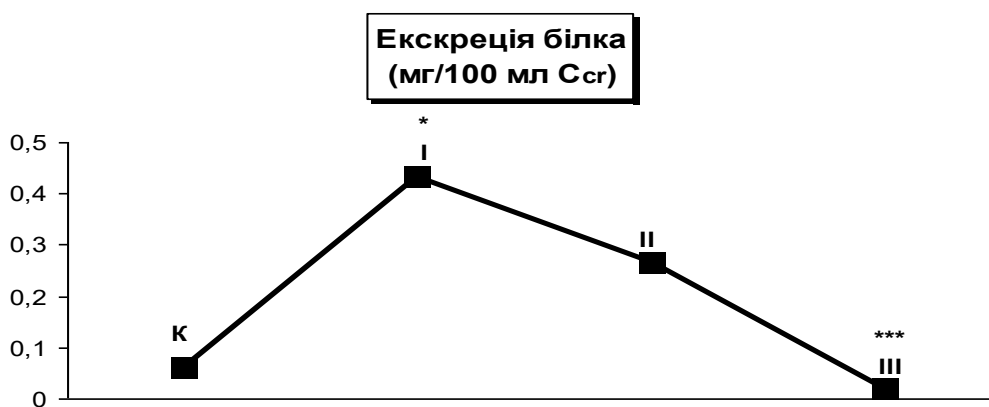
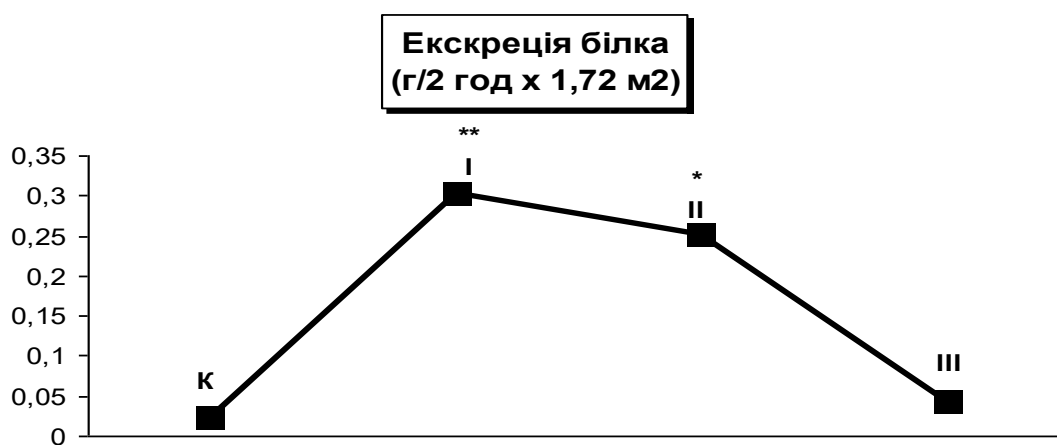
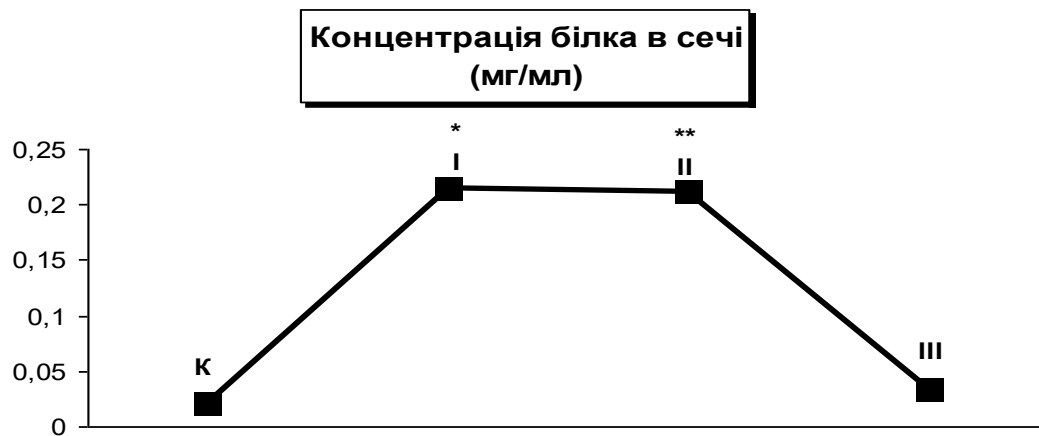


Рис. 1. Показники протеїнурії за розвитку нефролігіазу. К – контроль, I – верхня ділянка чашечки, II – середня ділянка чашечки, III – верхня третина сечоводу.

Достовірність різниць порівняно до контролю відзначено:

\*-  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$

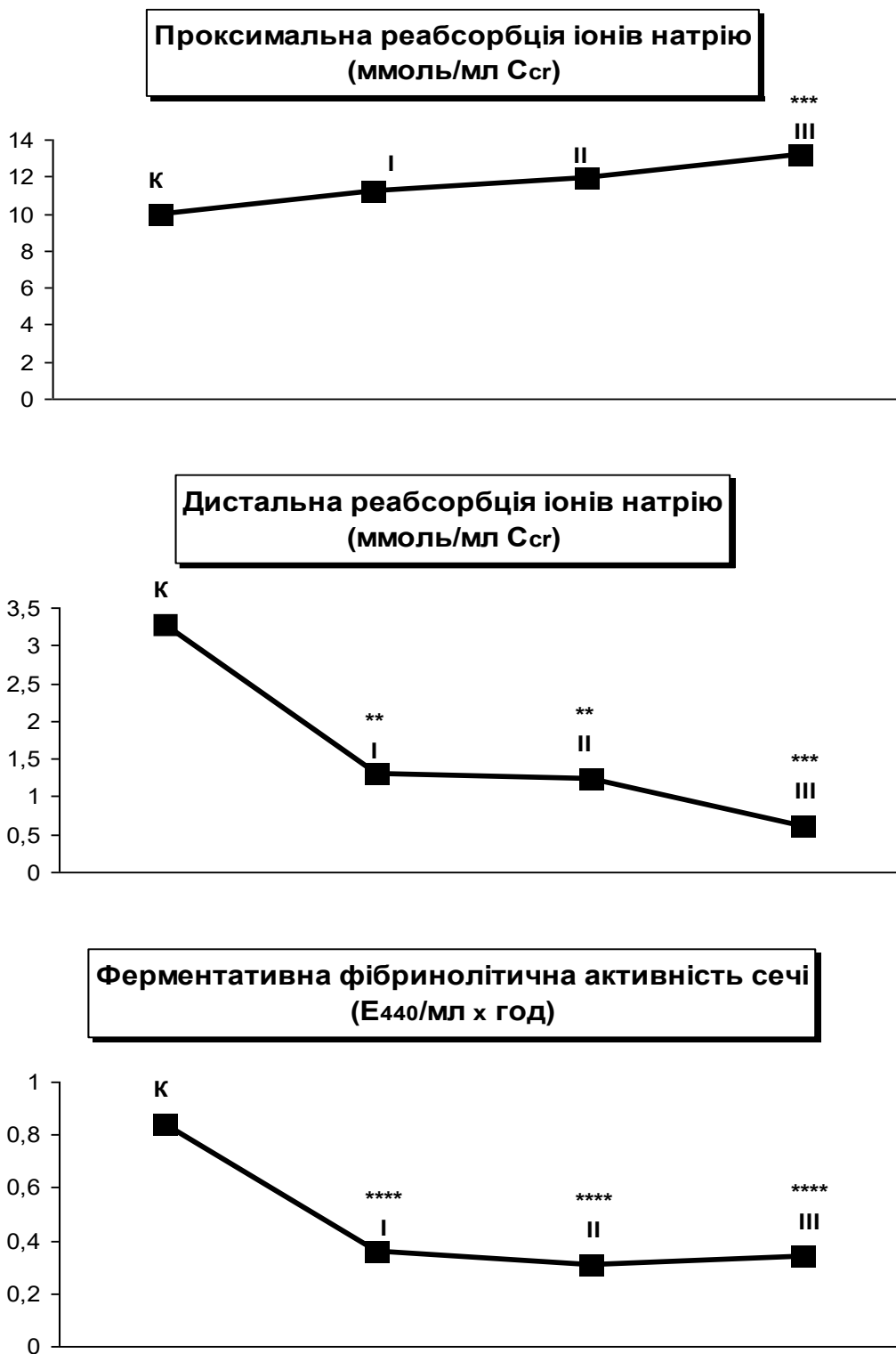


Рис. 2. Проксимальна, дистальна реабсорбції іонів натрію та ферментативна фібринолітична активність сечі за розвитку нефролігіазу. К – контроль, I – верхня ділянка чашечки, II – середня ділянка чашечки, III – верхня третина сечоводу.

Достовірність різниць порівняно до контролю відзначено:

\*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,001$

На рис. 3, а продемонстровано діаграму мультикореляційної залежності між концентрацією білка сечі, стандартизованою екскрецією білка та його екскрецією в контрольній групі пацієнтів за відсутності нефролітіазу. На рис. 3,б; 3,в; та 3,г представлені аналогічні графіки мультикореляційних залежностей за локалізації ниркових каменів 0,6-1,0 см у верхній, середній ділянках чашечки та верхній третині сечоводу відповідно.

Не зважаючи на те, що проксимальна реабсорбція іонів натрію не змінювалася і навіть зростала, мало місце “приховане” ушкодження данного відділу нефрона [5] за рахунок зростання пасивних процесів реабсорбції та розладів активного транспорту із-за впливу на останній хлорорганічних токсинів водопровідної води, хронічного ацидозу, активації перекисного окиснення ліпідів на тлі високобілкової дієти із-за зловживання червоним м'ясом, що призводило в свій час до загрози втрати іонів натрію з сечею та тривалої активації внутрішньониркової ренін-ангіотезинової системи із періартеріальним розповсюдженням ангіотензину 2 та вазоконстрикторним впливом останнього на виносну артеріолу ниркових клубочків.

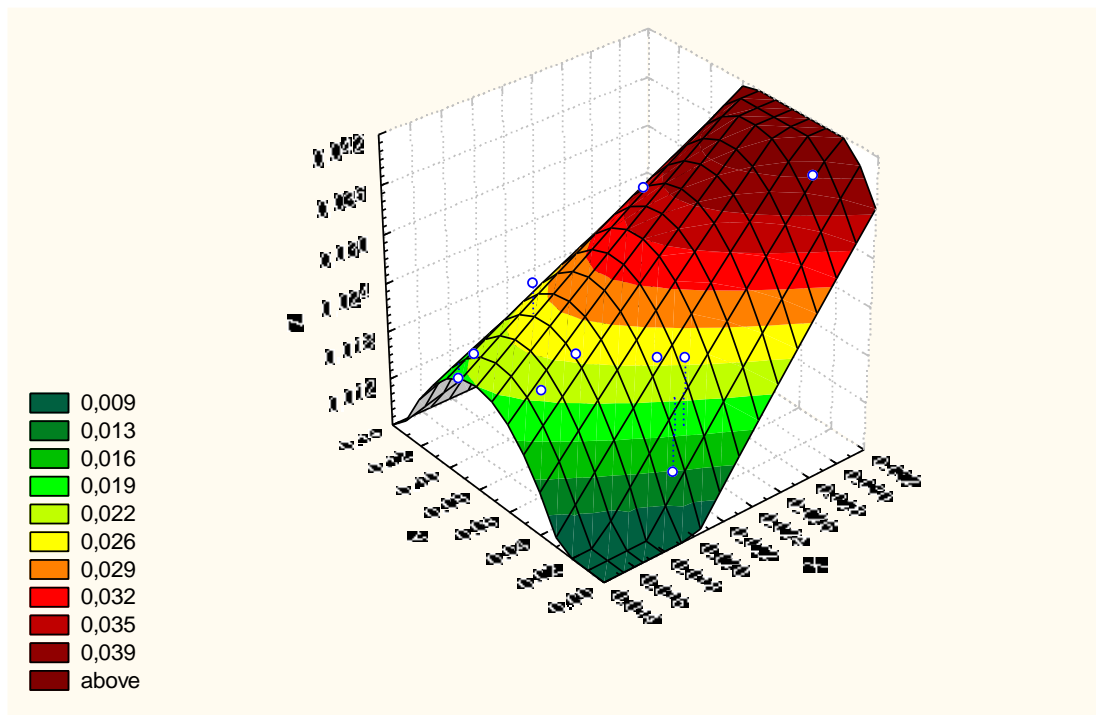


Рис. 3, а. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентрацією білка сечі - X (г/л), стандартизованою екскрецією білка – Y (мг/100 мл  $C_{cr}$ ) та його екскрецією - Z (г/ 2 год  $\cdot 1,72 \text{ м}^2$ ) в контрольній групі пацієнтів за відсутності нефролітіазу.

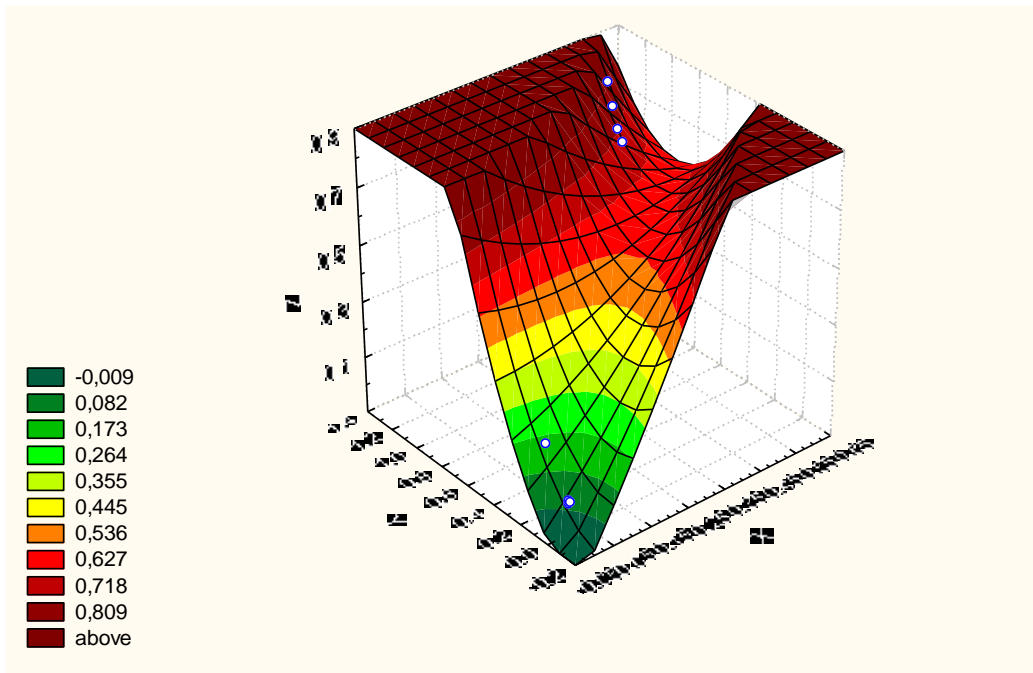


Рис. 3, б. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентрацією білка сечі - X (г/л), стандартизованою екскрецією білка – Y (мг/100 мл  $C_{cr}$ ) та його екскрецією - Z (г/ 2 год  $\cdot 1,72 \text{ м}^2$ ) у хворих на нефролітіаз за наявності ниркових каменів 0,6-1,0 см верхньої ділянки чашечки.

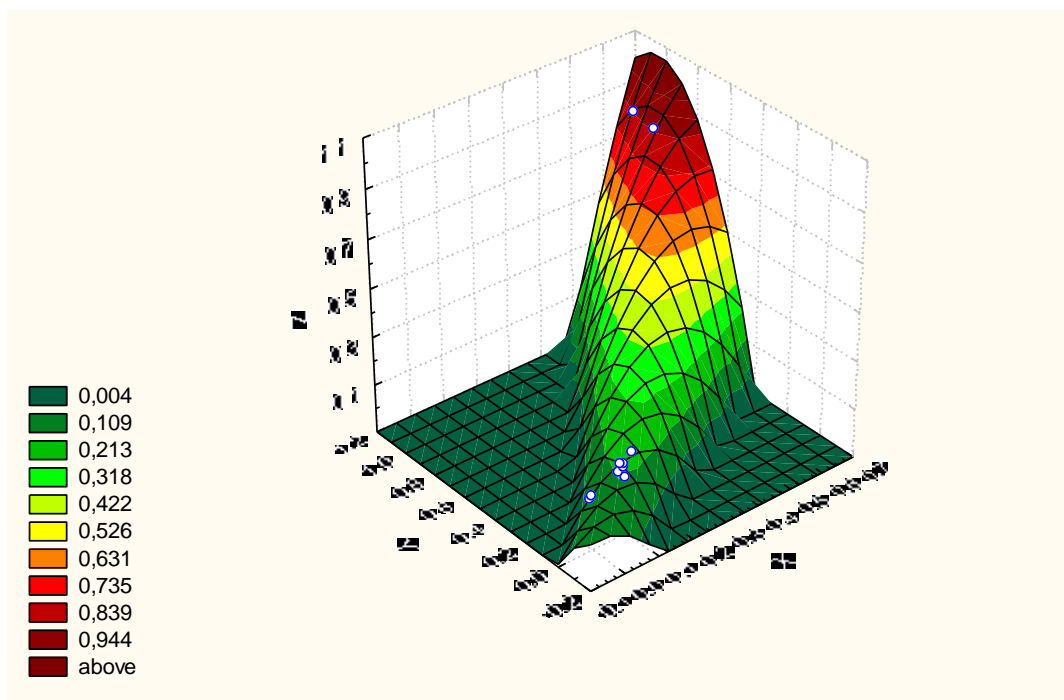


Рис. 3, в. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентрацією білка сечі - X (г/л), стандартизованою екскрецією білка – Y (мг/100 мл  $C_{cr}$ ) та його екскрецією - Z (г/ 2 год  $\cdot 1,72 \text{ м}^2$ ) у хворих на нефролітіаз за наявності ниркових каменів 0,6-1,0 см середньої ділянки чашечки.



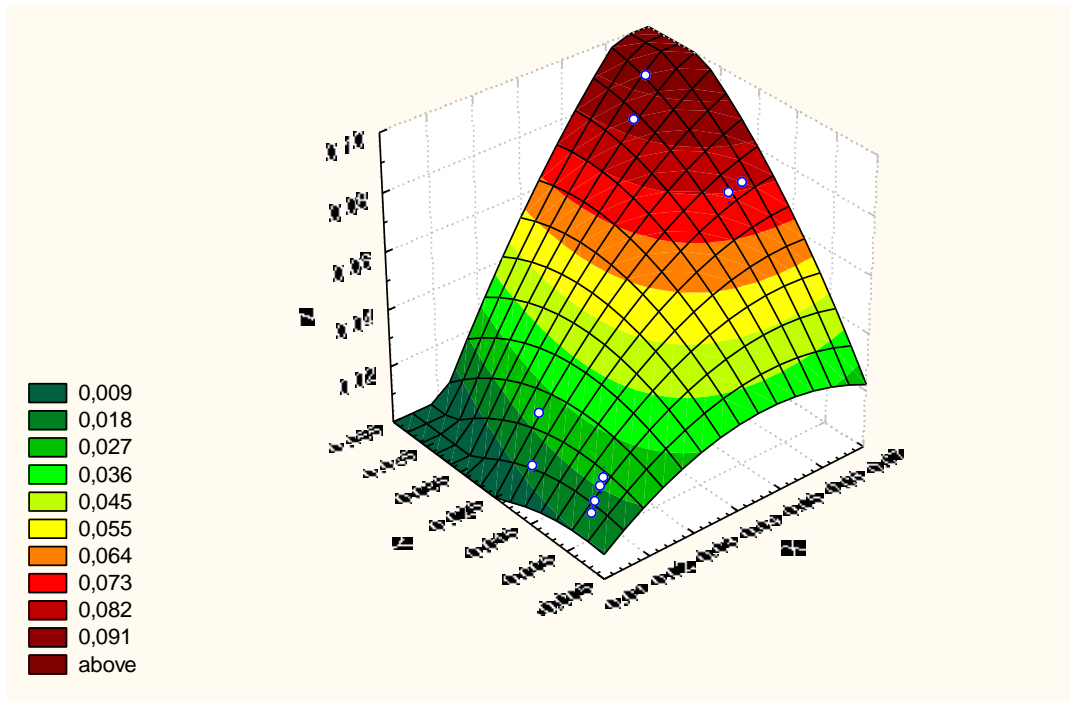


Рис. 3, г. Вираженість достовірних корелятивних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентрацією білка сечі - X (г/л), стандартизованою екскрецією білка – Y (мг/100 мл  $C_{cr}$ ) та його екскрецією - Z (г/ 2 год  $\cdot 1,72 \text{ м}^2$ ) у хворих на нефролітаз за наявності ниркових каменів 0,6-1,0 см верхньої третини сечоводу.

У результаті комплексу вищезазначених патологічних впливів, проксимальний відділ нефрону зазнавав як первинного так і вторинного ушкодження, що призводило до більш істотного гальмування продукції урокінази в сечі та гальмування її ферментативної фібринолітичної активності [6, 7]. Крім того, підтвердженням факту ушкодження проксимального відділу нефрону є наявність каналцевої протеїнурії, оскільки клубочки за розвитку нефролітазу зазвичай ушкодження не зазнають.

Встановлення факту взаємозалежності “прихованого” ушкодження проксимального каналця від ступеня перенавантаження проксимального відділу нефрону білком є графіки мультикореляційної залежності між концентрацією білка сечі, стандартизованою екскрецією білка та його екскрецією, які набувають все більш дисгармонічної форми по відношенню до контролю в такій послідовності: верхня третина сечоводу, середня чашка, верхня чашка.

Гальмування дистальної реабсорбції іонів натрію пояснюється кристалізацією оксалатів та уратів на рівні дистального каналця за умов активації дизрегуляційного виділення кислот з сечею за умов нефролітазу.

## Висновки

1. Встановлено “приховане” ушкодження проксимального відділу нефрона за наявності ниркових каменів розміром 0,6-1,0 см верхньої третини сечоводу, верхньої та середньої ділянок чашечки, що підтверджено гальмуванням ферментативної фібринолітичної активності сечі, наявністю каналцевої протеїнурії на тлі відсутності гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію.

2. Підтвердженням взаємозв'язку “прихованого” ушкодження проксимального каналця від ступеня перенавантаження проксимального відділу нефрона білком є графіки мультикореляційної залежності між концентрацією білка сечі, стандартизованою екскрецією білка та його екскрецією, які набувають більш істотної дисгармонічної форми по відношенню до контролю в такій послідовності: верхня третина сечоводу, середня чашка, верхня чашка.

## Література

1. Пішак ВП, Гоженко АІ, Роговий ЮЄ. та [ін] Роль катепсину Д кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії. *Український медичний альманах*, 2000; 1: 135-138.
2. Пішак ВП, Гоженко АІ, Роговий ЮЄ. Тубуло-інтерстиційний синдром. *Чернівці: Медична академія*, 2002: 221.
3. Rohovyi YuYe., Ariychuk OI. Pathophysiological analysis of the renal function by cystatin C in the formation of renal stones 0.6-1.0 cm in size in conditions of treatment with apparatus litotripter Duet Magna. *J. of Education, Health and Sport.*, 2017;6:545-553.
4. Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Попович ГБ. Патофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії. *Чернівці: Медичний Університет*, 2012: 192.
5. Гоженко АІ, Роговий ЮЄ, Федорук ОС. та [ін]. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрона. *Одеський мед.ж.*, 2001;5: 16-19.
6. Роговий ЮЄ, Слободян КВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії. *Чернівці: Медичний Університет*, 2013: 200.
7. Роговий ЮЄ, Злотар ОВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії. *Чернівці: Медичний Університет*, 2012: 197.

## Reference

1. Pishak VP, Gozhenko AI, Rohovyi YuYe. et [al] Rol katepsinu D kirkovoi rechovini nirok v prignicheni proksimalnoi reabsorbtiy ioniv natriu za umov massivnoi proteinurii [The role of cathepsin D cortical substance of kidneys in the inhibition of proximal reabsorption of sodium ions under conditions of massive proteinuria]. *Ukrainian medical almanac*, 2000; 1: 135-138. (in Ukrainian).
2. Pishak VP, Gozhenko AI, Rohovyi YuYe. Tubulo-itersticiyniy sindrom [Tubulo-interstitial syndrome]. *Chernivtsi: Medical Academy*, 2002: 221. (in Ukrainian).
3. Rohovyi YuYe., Ariychuk OI. Pathophysiologichniy analys functii nirok za cystatinom C pri utvorenii nirkovich konkrementiv 0.6-1.0 cm pri likuvani apparatom litotriptor Duet Magna [Pathophysiological analysis of the renal function by cystatin C in the formation of renal stones 0.6-1.0 cm in size in conditions of treatment with apparatus litotriptor Duet Magna] *J. of Education, Health and Sport.*, 2017;6:545-553. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.822488>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4584> (in Ukrainian).
4. Boychuk TM, Rohovyi YuYe, Popovich GB. Pathophysiologia hepatorenalnogo syndroma pri gemichniy hypoksii [Pathophysiology of the hepatorenal syndrome in hemic hypoxia]. *Chernivtsi: Medical University*, 2012: 192. (in Ukrainian).
5. Gozhenko AI, Rohovyi YuYe, Fedoruk OS. et [al] "Prichovane" ushkodzenia proksimalnogo viddilu nephrona [The "hidden" damage of the proximal nephron]. *Odessa med.j.*, 2001;5: 16-19. (in Ukrainian).
6. Rohovyi YuYe., Slobodian KV, Filipova LO. Patophysiologia vikovich osoblivostey funktsii nirok za umov nadlishku i deficitu ioniv natriu pri sulemoviy nephropatii [Pathophysiology of age characteristics of kidney function in conditions of excess and deficiency of sodium ions when Sublimate nephropathy]. *Chernivtsi: Medical University*, 2013: 200. (in Ukrainian).
7. Rohovyi YuYe., Zlotar OV, Filipova LO. Patophysiologia hepatorenalnogo syndromu na poliurichniy stadii sulemoviy nephropatii [Pathophysiology of hepatorenal syndrome on polynychne stage sublimate nephropathy] *Chernivtsi: Medical University*, 2012: 197. (in Ukrainian).