

© Б.М.Бреннер, 1999  
УДК 616.61-036.12-092

*Б.М.Бреннер*

## МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

*B.M.Brenner*

## MECHANISMS OF PROGRESSION OF RENAL DISEASES

Отделение нефрологии Бриамской женской больницы, Медицинская школа Гарвардского университета, г. Бостон, Массачусетс, США

**Ключевые слова:** почки, клубочек, гиперфилтрация, хроническая почечная недостаточность, внутриклубочковая гипертензия, диетическое ограничение белка, антигипертензивная терапия, диабетическая нефропатия.

**Key words:** kidneys, glomerulus, hyperfiltration, chronic renal failure, glomerular hypertension, dietary protein restriction, antihypertensive therapy, diabetic nephropathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что хронические болезни почек у людей обычно приводят к развитию терминальных стадий почечной недостаточности. Десять лет назад В.М. Brenner и соавт. предположили, что нарушение регуляции внутриклубочковой гемодинамики оказывает большое влияние на факторы, инициирующие и стимулирующие прогрессирование болезней почек [11, 23]. Изменения гемодинамики приводят к гиперфилтрации, что является механизмом адаптации при уменьшении количества функционирующих нефронов различного происхождения (генетический дефект, хирургическое вмешательство, различные варианты приобретенных болезней почек). Повышение скорости клубочковой филтрации (СКФ) в каждом нефроне при указанных состояниях, как правило, обусловлено увеличением скорости клубочкового плазмотока (СКП) и среднего гидростатического давления в капиллярах клубочков (СГДК) вследствие адаптивного снижения резистентности приносящей артериолы. Прогрессирующий гломерулосклероз и протеинурия, как правило, имеют место при моделировании различных патологических процессов с поражением почек, характеризующихся гиперфилтрацией и вторичной гипертензией (ВГ). Артериальная гипертензия обычно встречается после резекции почки [23], инфаркта почки [34], солевой нагрузки [6, 34], перевязки одной почечной артерии по методике Goldbatt [46], при дезокортикостерон-солевых перегрузках [16], а также у крыс линии Fawn с генетической предрасположенностью к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [47]. Повышение системного АД не предполагает обязательного развития внутриклубочковой ги-

пертензии и гиперфилтрации. Однако у крыс с диабетом резкое уменьшение резистентности приносящей артериолы не только увеличивает СКП, но также способствует частичному «переносу» увеличенного АД в систему гломерулярных капилляров, повышая таким образом СГДК, несмотря на нормальное почечное перфузионное давление.

**Уменьшение повреждения почек за счет предотвращения развития внутриклубочковой гипертензии.** Некоторые терапевтические мероприятия, уменьшая гиперфилтрацию и ВГ, предупреждают повреждение почек. Например, при моделировании различных болезней почек у экспериментальных животных диетическое ограничение белков снижает адаптационный прирост СКФ и СГДК [11, 14, 16, 22, 23, 33, 38, 54]. В такой ситуации системное АД обычно не снижается, хотя повреждение клубочков в опытных группах существенно уменьшается по сравнению с контрольными животными, находящимися на нормо- [14, 16, 33, 38] или высокобелковой [14, 16, 33] диете. Все это указывает на большую значимость гломерулярной нежели системной гипертензии в становлении клубочковых поражений. Ограничение белка в диете способствует сохранению функции почек и уменьшает структурные повреждения, даже если оно назначается при достаточно далеко зашедших почечных повреждениях [33]. Последнее, очевидно, имеет значение при лечении болезней почек у людей. Антигипертензивные препараты также замедляют прогрессирование нефропатий у экспериментальных животных. Однако препараты, снижающие системное артериальное давление, но не влияющие на внутриклубочковую гемодинамику, как правило, не уменьшают повреждение клубочков, что свиде-

тельствует о наибольшем значении внутриклубочковой гемодинамики по сравнению с системной. Гипертензия в капиллярах клубочков представляется в большей степени значимой в механизме повреждения почек нежели гиперфльтрация или гиперперфузия. S.Anderson и соавт. [2, 3] и R.A. Lafayette и соавт. [28] назначали крысам после резекции почки ингибитор ангиотензин I превращающего фермента (АПФ) — эналаприл или «тройную терапию», в состав которой входили резерпин, гидралазин и гидрохлортиазид. Обе схемы лечения снижали системное артериальное давление, но «тройная терапия» значимо не изменяла клубочковую гемодинамику и не противодействовала повреждению клубочков. Эналаприл, напротив, поддерживает нормальное внутриклубочковое давление и уменьшает протеинурию и прогрессирование гломерулосклероза несмотря на сохраняющиеся клубочковую гиперперфузию и гиперфльтрацию. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II оказывают действие на внутрипочечную гемодинамику, подобным эналаприлу [28]. Другие исследователи получили аналогичные результаты на различных экспериментальных моделях, в том числе и при применении модификаций терапии с целью снижения СГДК [4, 15, 53]. Таким образом, коррекция внутриклубочковой гипертензии значительно уменьшает повреждение клубочков.

Негемодинамические механизмы также могут способствовать прогрессированию хронических болезней почек. Так, у спонтанно-гипертензивных крыс после односторонней нефрэктомии и у крыс с субтотальной нефрэктомией гипополипидемические препараты [25], гепарин [24] и диетическое ограничение натрия [7, 13] уменьшают повреждение клубочков без коррекции внутриклубочкового давления, предположительно за счет уменьшения отложений липидов, внутрисосудистых тромбозов, компенсаторного роста или растяжения стенок капилляров. Вазоактивные вещества также могут воздействовать на тромбообразование и пролиферацию клеток, вмешиваясь, таким образом, в действие гемодинамических и негемодинамических механизмов прогрессирования нефропатий.

**Нарушения внутриклубочковой гемодинамики у людей.** Резкое увеличение гиперфльтрации — наиболее ранний признак нарушения внутриклубочковой гемодинамики у доноров почки и больных с единственной почкой (вследствие приобретенной патологии). Даже спустя 10–20 лет клубочковая фильтрация обычно составляет приблизительно 70% от объема, имевшего место до нефрэктомии, в то время как удалено 50% массы почечной ткани, что свидетельствует о гиперфльтрации в оставшейся

почке. Большинство исследований показали, что параллельно с гиперфльтрацией частота гипертензии в обеих группах имеет тенденцию к нарастанию после односторонней нефрэктомии, однако, только у доноров гипертензия превалирует по сравнению с локальной контрольной популяцией. В то же время выявление протеинурии имеет тенденцию к нарастанию в обеих группах после односторонней нефрэктомии, а в одном из исследований — после нефрэктомии вследствие заболевания почек — было показано возрастание протеинурии в зависимости от времени, прошедшего после хирургического вмешательства [21]. Однако большинство исследователей не уверены в том, что артериальное давление, протеинурия или клубочковая фильтрация зависят от времени, прошедшего после нефрэктомии или друг от друга. Многие считают, что из-за стабильности СКФ в течение длительного времени гиперфльтрация не повреждает оставшуюся почку у взрослых людей. Это заключение кажется преждевременным, потому что средняя продолжительность наблюдения за этими больными обычно менее 20 лет [41]. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что хотя почечная недостаточность у животных после односторонней нефрэктомии развивается очень медленно, это происходит гораздо раньше, чем в контрольной группе [42]. Таким образом, утверждать, что функция почек после односторонней нефрэктомии компенсирована полностью, преждевременно. В отличие от пациентов после нефрэктомии у больных с врожденной аплазией почки гиперфльтрация существует с рождения. Спустя приблизительно 30 лет, у них может развиваться протеинурия, иногда в сочетании с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. В то же время, у этих больных при исследовании нефробиоптата (для уточнения генеза протеинурии) выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз [8, 19, 27, 45]. Аналогичные данные получены в эксперименте при изучении оставшейся почечной массы. Любопытно, что такие же результаты получены и у пациентов после нефрэктомии, выполненной ранее по поводу одностороннего патологического процесса, при исследовании нефробиоптата единственной почки [8, 19, 27, 40, 45, 50, 52, 56]. Следовательно, хотя у большинства людей односторонняя агенезия действительно не приводит к прогрессированию болезни почек, следует заметить, что по крайней мере в некоторых случаях длительно существующая гиперфльтрация может способствовать повреждению органа. Многочисленные исследования посвящены изучению механизмов развития повреждения почек у больных, утративших более 50%

почечной ткани [17, 31, 39, 48, 49]. В 30% случаев из 36 больных, наблюдавшихся в среднем в течение 12 лет, развивалась артериальная гипертензия и возникала необходимость назначения гипотензивных препаратов. Любопытно, что у 70% из этой группы больных была выявлена значительная протеинурия. А.С. Novick и соавт. [39] получили подобные результаты и в эксперименте на крысах с субтотальной нефрэктомией — установлена прямая зависимость между выраженностью протеинурии и длительностью наблюдения и обратная — с количеством сохраненной ткани почки. Более того, у четырех из пяти больных, перенесших нефробиопсию по поводу тяжелой или средней протеинурии [39, 43, 48], диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз. Таким образом, в отношении прогрессирования гипертензии, протеинурии, гломерулосклероза модель повреждения почек у человека после удаления значительной части почечной ткани вполне соответствует экспериментальным данным. Так, у двух из трех больных, длительно наблюдавшихся А.С. Novick и соавт. [39], возникла терминальная ХПН, потребовавшая терапии гемодиализом, что демонстрирует возможность развития почечной недостаточности после субтотальной нефрэктомии. Представление о том, что единственная пересаженная почка полностью компенсирует функцию, неверно хотя бы потому, что существуют неиммунологические (т. е. гемодинамические) механизмы прогрессирования почечной недостаточности. (Для более детального изучения этого вопроса см. ссылку [10]).

Гиперфилтрация встречается в определенных условиях даже на фоне сохраненных почек, например, при сахарном диабете [12, 36]. Установлено, что гиперфилтрация предопределяет развитие нефропатии у больных с сахарным диабетом типа I [35, 37, 44] независимо от качества метаболического контроля.

**Возможности терапии при заболеваниях почек у людей.** Способность некоторых видов терапии уменьшать перегрузку клубочков и повреждение почек доказаны на экспериментальных животных. Начато клиническое применение этих вариантов лечения на людях. Терапия, ограничивающая перегрузку клубочков и повреждение почек, эффективность которой показана в экспериментах на животных, применяется в настоящее время у людей. Так, диетическое ограничение белка и антигипертензивная терапия [18] были основными принципами лечения и ранее. Выполненный недавно суммарный анализ результатов исследований низкобелковой диеты при почечной недостаточности, основанный только на данных контролируемых рандомизированных исследований контингента больных

без сахарного диабета, показал, что ограничение белка действительно увеличивает срок до наступления терминальной почечной недостаточности. Показано, что низкобелковая диета замедляет прогрессирование и диабетической нефропатии [55]. «Исследование модификации диет при болезнях почек» — крупная многоцентровая клиническая программа также продемонстрировала положительное влияние ограничения белка в диете и антигипертензивного лечения на прогрессирование хронических болезней почек у больных с выраженной протеинурией и исходным нарушением функции органа [5]. Ингибиторы АПФ также обладают протекторным действием при ХПН без диабета [20]. Проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, посвященное изучению достоинств ингибиторов АПФ при сахарном диабете I и II типов. Был установлен ренопротективный эффект этого класса антигипертензивных препаратов как в начальной, так и в более отдаленных стадиях диабетической нефропатии [1, 9, 26, 29, 30, 51]. Основываясь на этих данных, различные организации разработали рекомендации по применению ингибиторов АПФ у диабетиков. Крупномасштабное двойное слепое мультицентровое исследование было посвящено изучению эффектов одного из ингибиторов АПФ — беназеприла по сравнению с плацебо на 583 больных с патологией почек в большинстве своем недиабетического происхождения. В этом случае также было показано ренопротективное действие ингибитора АПФ по сравнению с плацебо и гипотензивными препаратами других групп, применявшихся для достижения сравнимого артериального давления в опытных и контрольных выборках [32].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Addis T. Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment.—New York: Macmillan, 1948.
2. Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G. et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // J. Clin. Invest.—1985.—Vol. 76.—P. 612-619.
3. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat // J. Clin. Invest.—1986.—Vol. 77.—P. 1993-2000.
4. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Nivedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 891-897.
5. Anonymous: The modification of diet in renal disease study: design, methods, and results from the feasibility study // Amer. J. Kidney Dis.—1992.—Vol. 20.—P. 18-33.
6. Azar S., Johnson M.A., Iwai J. et al. Single-nephron dynamics in «post-salt» rats with chronic hypertension // J. Lab. Clin. Med.—1978.—Vol. 91.—P. 156-166.
7. Bernstein J.A., Feiner H.D., Parker M. et al. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and

injury in uninephrectomized SHR // *Amer. J. Physiol.*—1990.—F.1675–1681.

8. Bhatena D.B., Julian B.A., McMorrow R.G., Baehler R.W. Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans // *Amer. J. Kidney Dis.*—1985.—Vol. 5.—1985.—P.—226–232.

9. Bojesting M., Arnqvist H.J., Hermansson G. et al. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 15–18.

10. Brenner B.M., Cohen R.A., Milford E.L. In renal transplantation, one size may not fit all // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3.—P. 162–169.

11. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // *New Engl. J. Med.*—1982.—Vol. 307.—P. 652–659.

12. Christiansen J.S., Gammelgaard J., Frandsen M. et al. Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term insulin-dependent diabetics // *Diabetologia.*—1981.—Vol. 20.—P. 451–456.

13. Daniels B.S., Hostetter T.H. Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation // *Amer. J. Physiol.*—1990.—F.1409–1416.

14. Dworkin L.D., Feiner H.D. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension // *J. Clin. Invest.*—1986.—Vol. 77.—P. 797–809.

15. Dworkin L.D., Feiner H.D., Tolbert E. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 39.—P. 1112–1117.

16. Dworkin L.D., Hostetter T.H., Rennke H.G. et al. Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension // *J. Clin. Invest.*—1984.—Vol. 73.—P. 1448–1461.

17. Foster M.H., Sant G.R., Donohoe J.F. et al. Prolonged survival with a remnant kidney // *Amer. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 17.—P. 261–265.

18. Fouque D., Laville M., Boissel J. et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis // *Brit. Med. J.*—1992.—Vol. 304.—P. 216–220.

19. Gutierrez-Villet V., Nieto J., Praga M. et al. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys // *Arch. Intern. Med.*—1989.—Vol. 146.—P. 705–709.

20. Hannedouchen T., Landais P., Goldfarb B. et al. Randomized controlled trial of enalapril and B blockers in non-diabetic chronic renal failure // *Brit. Med. J.*—1994.—Vol. 309.—P. 833–837.

21. Higashihara E., Horie S., Takeuchi T. et al. Long-term consequence of nephrectomy // *J. Urol.*—1990.—Vol. 143.—P. 239–243.

22. Hostetter T.H., Meyer T.V., Rennke H.G., Brenner B.M. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 30.—P. 509–517.

23. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // *Amer. J. Physiol.*—1981.—Vol. 241.—F.85–93.

24. Ichikava I., Yoshida Y., Fogo A. Effect of heparin on the glomerular structure and function of remnant nephrons // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 34.—P. 638–644.

25. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Garvis W.J., Keanee W.F. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular

injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure // *Circ. Res.*—1988.—Vol. 62.—P. 367–374.

26. Kasiske B.L., Kalil R.S.N., Ma J.Z. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis // *Ann. Intern. Med.*—1993.—Vol. 118.—P. 129–138.

27. Kiprov D.D., Colvin R.V., McCluskey R.T. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis // *Lab. Invest.*—1982.—Vol. 46.—P. 275–281.

28. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K. et al. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // *J. Clin. Invest.*—1992.—Vol. 90.—P. 766–771.

29. Lebovitz H.E., Wiegmann T.B., Cnaan A. et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45.—P. 150–155.

30. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 1456–1462.

31. Lhotta K., Eberle H., Konig P. et al. Renal function after tumor enucleation in a solitary kidney // *Brit. Med. J.*—1985.—Vol. 291.—P. 1610–1611.

32. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *New Engl. J. Med.*—1996.—Vol. 334.—P. 939–945.

33. Meyer T.W., Anderson S., Rennke H.G. et al. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 752–759.

34. Meyer T.W., Rennke H.G. Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat // *Amer. J. Physiol.*—1988.—F. 856–862.

35. Mogensen C.E. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*—1986.—Vol. 46.—P. 201–206.

36. Mogensen C.E., Andersen M.J. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes // *Diabetes.*—1973.—Vol. 22.—P. 706–712.

37. Mogensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // *New Engl. J. Med.*—1984.—Vol. 311.—P. 89–93.

38. Nath K.A., Kren S.M., Hostetter T.H. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction // *J. Clin. Invest.*—1986.—Vol. 78.—P. 1199–1205.

39. Novick A.C., Gephardt G., Guz B. et al. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 325.—P. 1058–1062.

40. Oberle G., Neumann H.P.H., Schollmeyer P. et al. Mild proteinuria in patients with unilateral kidney // *Klin. Wochenschr.*—1985.—Bd. 63.—S. 1048–1051.

41. Provoost A.P., Brenner B.M. Long-term follow-up of humans with single kidneys: the need for longitudinal studies to assess true changes in renal function // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.*—1993.—Vol. 2.—P. 521–526.

42. Provoost A.P., De K.M., Molenaar J.C. Effect of protein intake on lifelong changes in renal function of rats unilaterally nephrectomized at young age // *J. Lab. Clin. Med.*—1989.—Vol. 114.—P. 19–26.

43. Remuzzi A., Mazerska M., Gephardt G.N. et al. Three-dimensional analysis of glomerular morphology in patients with subtotal nephrectomy // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48.—P. 155–162.

44. Rudberg S., Persson B., Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy

thy — an 8-year prospective study // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 822–828.

45. Rugiu C., Oldrizzi L., Lupo A. Clinical features of patients with solitary kidneys // *Nephron.*—1986.—Vol. 43.—P. 10–15.

46. Schwietzer G., Gertz K.H. Changes of hemodynamics and glomerular ultrafiltration in renal hypertension of rats // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 15.—P. 134–143.

47. Simons J., Provoost A.P., Anderson S. et al. Pathogenesis of glomerular injury in the Fawn Hooded rat. Early glomerular capillary hypertension predicts glomerular sclerosis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 3.—P. 1775–1782.

48. Solomon L.R., Mallick N.P., Lawler W. Progressive renal failure in a remnant kidney // *Brit. Med. J.*—1985.—Vol. 291.—P. 1610–1611.

49. Stahl R.A., Low I., Schoeppe W. Progressive renal failure in a patient after one and two thirds nephrectomy // *Klin. Wochenschr.*—1988.—Bd. 66.—S. 508–510.

50. Thorner P.S., Arbus G.S., Celermajer D.S. et al. Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney // *Pediatrics.*—1984.—Vol. 73.—P. 806–810.

51. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect

of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria // *JAMA.*—1994.—Vol. 271.—P. 275–279.

52. Weinstein T., Zevin D., Gafter U. et al. Proteinuria and chronic renal failure associated with unilateral renal agenesis // *Isr.J.Med.Sci.*—1985.—Vol. 21.—P. 919–921.

53. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.W. et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension // *J. Clin. Invest.*—1986.—Vol. 77.—P. 1925–1930.

54. Zatz R., Meyer T.W., Renke H.G. et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1985.—Vol. 82.—P. 5963–5967.

55. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 324.—P. 78–84.

56. Zucchelli P., Cagnoli L., Casanova S. Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 24.—P. 649–655.

Поступила в редакцию 08.06.99 г.