© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.849.66:616.61-036

*М.С.Команденко, Б.С.Сережин, В.В.Козлов*

# РОЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Кафедра внутренних болезней №2 Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

**РЕФЕРАТ**

Изучалась взаимосвязь клинико-лабораторных показателей, факторов иммунологического статуса (Ig A, IgM, IgG, IgE; тест сенсибилизации; Т- и В-лимфоциты) с морфологическими изменениями в клубочках и интерстициии почек. Обследовано 80 больных хроническим интерстициальным нефритом, 14 - острым интерстициальным нефритом, 76 - пиелонефритом, 107 - мезангиально-пролиферативным нефритом и 71 - мембранозно-пролиферативным нефритом. Выявлено отсутствие связи морфологических изменений в клубочках и атрофии канальцев с признаками сенсибилизации. У больных с гиперчувствительностью к пенициллину определялось усиление воспалительных изменений интерстиция с появлением в лимфо-гистиоцитарных инфильтратах эозинофилов и тучных клеток. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов отмечалось появление полей склероза интерстиция, употребление сульфаниламидов усиливало дистрофию канальцев. Сделан вывод, что сенсибилизация к медикаментозным препаратам сопровождается значительным усилением тубуло-интерстициального повреждения.

**ABSTRACT**

Interrelations between clinical, laboratory parameters, factors of immune status (IgA, IgG, IgM, IgE, sensibilisation test, T- and B-lymphocytes) and morphological changes in glomerulus and kidney interstitium have been investigated. 80 patients with chronic interstitial nephritis, 14 - with acute interstitial nephritis, 76 - with pyelonephritis, 107 - with mesangioproliferative and 71 - with membranoproliferative glomerulonephritis have been investigated. It was observed any relations between morphological changes in glomerulus and tubular atrophy with signs of sensibilisation. In patients with hypersensitivity towards to penicilline increased inflammatory changes of interstitium and an appearance of lymphohistiocytic infiltrates of eosynophiles and mast cells were observed. After treatment with nonsteroid antiflammatory drugs it was noticed the appearance of fields of sclerosis, and usage of sulphanilamides has increased a tubular dystrophy. A conclusion was made that sensibilisation towards to some drugs accompanies in significant increase of tubulointerstitial damage.

**Ключевые слова: болезни почек, тубуло-интерстициальное повреждение, гиперчувствительность, сенсибилизация, тучные клетки.**

**Key words: renal disease, tubulo-interstitial damage, hypersensitiveness, mast cells.**

## Введение

Прогрессирующая хроническая почечная недостаточность (ХПН) характеризуется присутствием элементов воспаления и склерозирования в интерстиции [12]. Природа интерстициальных изменений при заболеваниях почек до настоящего времени не выяснена и является предметом многочисленных исследований [8]. Известны некоторые факторы, существенно влияющие на патологические тубуло-интерстициальные изменения. К ним относятся артериальная гипертензия [3, 6, 7, 10], обострение основного заболевания почек [6], протеинурия [5], липопротеинурия [15]. Реализация факторов прогрессирования ХПН осуществляется посредством единых механизмов повреждения клеток проксимальных канальцев и/или микрососудистого русла с вовлечением в процесс различных цитокинов, стимулирующих поступление макрофагов в интерстиций [8, 13]. Процессы склерозирования интерстиция тесно связаны с активацией функции фибробластов [9, 16], в частности, тромбоцитарным фактором роста (PDGF), продукция которого также возрастает при хроническом воспалении [11, 14]. Однако роль факторов гиперчувствительности в прогрессировании тубуло-интерстициальных повреждений при хронических заболеваниях почек изучена явно недостаточно. В конечном итоге остаются невыясненными вопросы правомерности достаточно строгой клинико-морфологической идентификации интерстициальных поражений почек.

## Пациенты и методы

Нами изучалась роль гиперчувствительности в прогрессировании почечной недостаточности при хронических заболеваниях почек. С этой целью обследовано 279 больных, страдающих заболеваниями почек. Возраст больных колебался от 14 до 77 лет, составив в среднем 32,0 + 1,0 год.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели в группах больных с различными заболеваниями почек**

| Признак | ХИН | ОИН | ПН | МзПГН | МбПГН |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст | 33,8 ± 2,9 | 33,6 ± 5,4 | 32,3 ± 4,8 | 29,6 ± 6,8 | 34,7 ± 6,7 |
| АДс | 147,3 ± 12,4 | 146,8 ± 16,7 | 145,9 ± 19,6 | 145,9 ± 17,8 | 145,9 ± 9,7 |
| АДд | 87,6 ± 10,2 | 88,7 ± 6,7 | 88,7 ± 7,7 | 86,7 ± 9,6 | 89,6 ± 8,5 |
| Креатинин сыворотки | 0,09 ± 0,06 | 0,12 ± 0,1 | 0,09 ± 0,08 | 0,09 ± 0,06 | 0,12 ± 0,11 |
| Клиренс креатинина (мл/мин) | 101,1 ± 35,5 | 63,3 ± 34,4 | 92,3 ± 36,3 | 96,8 ± 42,7 | 77,4 ± 34,4 |
| $\beta_2$-мг плазмы (мг/л) | 2,2 ± 1,1 | 5,1 ± 2,1 | 2,7 ± 1,8 | 2,5 ± 1,6 | 3,5 ± 2,0 |
| $\beta_2$ -мг мочи (мг/л) | 0,37 ± 0,2 | 0,68 ± 0,3 | 0,38 ± 0,3 | 0,19 ± 0,16 | 0,33 ± 0,27 |

Среди обследованных, с учетом нозологической принадлежности, было 80 больных, страдающих хроническим интерстициальным нефритом (ХИН), 14 - острым интерстициальным нефритом (ОИН), 76 - хроническим пиелонефритом (ПН), 107 - мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН) и 71 - мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МбПГН). Длительность заболевания почек варьировала от одного месяца до 33 лет. Обследованные категории больных были сопоставимы по возрасту, полу и уровню артериального давления (табл. 1).

Больные обследованы в условиях специализированного нефрологического стационара с обязательным проведением закрытой пункционной нефробиопсии. После гистологической окраски препаратов (гематоксилин и эозин, ван Гизон, ШИК-реакция) в них оценивалась степень выраженности тубуло-интерстициальных повреждений в баллах по методу Б.А.Зусь и др. [1]. Содержание тучных клеток и эозинофилов в препаратах определялось после окраски азур-эозином.

Было проведено клинико-лабораторное обследование с определением функционального состояния почек, уровня , $\beta_2$-микроглобулина ($\beta_2$-мг) плазмы крови и мочи (радиоиммунным методом при помощи стандартных наборов фирмы "Pharmacia", Швеция), иммуноглобулинов G, A, M (общепринятым методом радиальной иммунодиффузии) и E (радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов фирмы "Pharmacia", Швеция).

Сенсибилизация Т-лимфоцитов крови к пенициллину и другим антибактериальным препаратам, сульфаниламидам, аспирину, анальгину и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (индометацину, метиндолу, вольтарену, бруфену) определялась с учетом степени ее выраженности в разведениях от 1:2000 до 1: 32000 по методике, описанной нами ранее [2].

После завершения аллергологических исследований всех пациентов, с учетом полученных данных, условно разделили на две большие группы. В первую из них с доказанной сенсибилизацией (S1) включено 159 больных, во вторую без признаков аллергии (S0) - 120 больных.

## Рузультаты

При сравнении этих двух групп больных видно, что между ними имеются различия как в отношении клинико-лабораторной характерис-

Таблица 2

**Клинико-лабораторные показатели в группах больных с сенсибилизацией и без нее**

| Показатель | S0 | S1 |
|---|---|---|
| Креатинин сыворотки | 0,9 ± 0,6 | 0,12 ± 0,1** |
| Клиренс креатинина (мл/мин) | 98,2 ± 40,2 | 88,4 ± 40,1* |
| $\beta_2$-мг плазмы (мг/л) | 2,8 ± 1,8 | 2,7 ± 1,7 |
| $\beta_2$-мг мочи (мл/л) | 0,24 ± 0,22 | 0,34 ± 0,23** |
| Ig G (г/л) | 9,8 ± 1,47 | 10,1 ± 1,37 |
| Ig A (г/л) | 2,04 ± 0,1 | 1,8 ± 0,07 |
| Ig M (г/л) | 0,96 ± 0,4 | 1,04 ± 0,4 |
| Ig E (г/л) | 58,21 ± 31,2 | 329,8 ± 20,5*** |
| ЦИК | 108,2 ± 7,1 | 114,6 ± 5,12 |

* P<0,05.
** P<0,01.
*** P<0,001.

тики болезни (табл.2), так и в плане морфологической оценки данных нефробиопсии (табл.3). Так, у больных с признаками гиперчувствительности отмечено достоверное увеличение экскреции с мочой $\beta_2$-мг (t=2,4; p<0,01) и его клиренса (t=2,9; p<0,01), при равнозначной суточной потере белка, что сопровождалось находкой более выраженных изменений в зоне канальцев и интерстиция по данным нефробиопсии (t=7,6; p<0,0001).

В крови больных с положительными тестами сенсибилизации выявлена отчетливая эозинофилия (t=4,6; p<0,0001) и значительное увеличение уровня Ig E (t=11,6; p<0,0001). У них отмечено существенное снижение концентрационной (t=2,7; p<0,01) и в меньшей степени азотовыделительной (t=2,0; p<0,05) функции почек. У этих больных достоверно нарастали частота обнаружения ($\chi^2$=13,6; p<0,001) и выраженность отеков ($\chi^2$=8,9; p<0,003).

Анализ данных пункционной биопсии показал, что патологические процессы в клубочках, характеризующие склеротические и воспалительные изменения, оставались равнозначно выраженными в обеих группах больных. Однако сравнение гистологических данных, полученных при исследовании интерстиция и канальцев в рассматриваемых группах больных, позволило выявить разительные отличия. При наличии сенсибилизации бросались в глаза значительный склероз коркового и мозгового слоев интерстиция, отмечались выраженный отек и массивная лимфо-гистио-плазмоцитарная инфильтрация с появлением в ряде случаев эозинофилов ($\chi^2$=10,9; p<0,001) и тучных клеток ($\chi^2$=12,4; p<0,001).

Дистрофия канальцев у пациентов без аллергических проявлений, в основном, была обусловлена обострением (t=2,1; p<0,05) основного заболевания. Гистологические признаки атрофии, в большей степени, были взаимосвязаны со стадией патологического процесса в почках, что проявлялось их зависимостью от клиренса эндогенного креатинина (t=2,0; p<0,05) и уровня $\beta_2$-мг в плазме (t=2,1; p<0,05). Другие факторы на выраженность дистрофических изменений канальцев существенного влияния не оказывали.

У больных с сенсибилизацией взаимоотношения гистологических признаков дистрофии и клинико-лабораторных показателей кардинально менялись. На выраженность дистрофии канальцев оказывали влияние (R=0,51; F=9,8; p<0,0001) не только острота болезни (t=4,3; p<0,001), но также изменения иммунологической (ЦИК) напряженности (t=3,0; p<0,005) и уровень креатинина сыворотки (t=2,4; p<0,05). В то же время атрофические изменения канальцев в обеих группах больных были обусловлены сходными причинами.

Значительные различия получены при анализе взаимосвязи воспалительных изменений в интерстиции почек с другими исследуемыми показателями. Так, у больных с сенсибилизацией

Таблица 3

**Морфологические показатели в группах больных с сенсибилизацией и без нее (в баллах)**

| Показатель | S0 | S1 |
|---|---|---|
| Суммарные изменения в клубочках | 3,1 ± 2,1 | 2,8 ± 2,7 |
| Дистрофия канальцев | 1,6 ± 0,7 | 2,0 ± 0,7** |
| Атрофия канальцев | 1,27 ± 0,8 | 1,37 ± 0,9 |
| Склероз коркового слоя | 1,7 ± 0,7 | 2,0 ± 0,6** |
| Склероз мозгового слоя | 1,6 ± 0,6 | 2,1 ± 0,7*** |
| Воспаление коркового слоя | 0,5 ± 0,7 | 1,3 ± 0,9*** |
| Воспаление мозгового слоя | 0,2 ± 0,4 | 0,6 ± 0,7*** |
| Суммарные изменения в интерстиции | 6,9 ± 2,8 | 9,4 ± 2,7*** |

* P<0,05.
** P<0,01.
*** P<0,001.

появление отдельных лимфо-плазмоцитарных инфильтратов (R=0,53; F= 6,45; p<0,001) и отека мозгового слоя было связано с обострением заболевания, проявляющимся увеличением уровня Ig G (t=2,1; p<0,05), Ig A (t=2,06; p<0,05), ЦИК (t=2,8; p<0,01) и $\beta_2$-мг плазмы (t=2,53; p<0,01).

У лиц, имеющих повышение чувствительности к лекарственным препаратам (S1), основными факторами, влияющими на развитие воспаления в корковом интерстиции (R=0,56; F=9,5; p<0,0001), являются наличие сенсибилизации (t-3,4; p<0,001), клинических признаков обострения болезни (t=2,7; p<0,01), в меньшей степени картину определяют повышение АДс (t=2,04; p<0,05) и уровня $\beta_2$-мг в плазме (t=2,1; p<0,05). Выраженность отека мозгового слоя интерстиция и появление отдельных эозинофилов и тучных клеток в значительной мере обусловлено (R=0,65; F=15,9; p<0,0001) явлениями гиперчувствительности (t=2,9; p<0,01), возрастанием уровня Ig E (t=2,4; p<0,05), Ig A (t=2,0; p<0,05) и $\beta_2$-мг крови (t=2,4; p<0,05). Склероз интерстиция в обеих группах определялся, преимущественно, стадией заболевания (клиренс креатинина и уровень $\beta_2$-мг плазмы крови).

Анализ взаимосвязей гиперчувствительности к препаратам с морфологическими изменениями в почках также позволил выявить некоторые особенности. Прием антибиотиков, в частности пенициллина, лицами группы S1 вызывает усиление воспалительных изменений в интерстиции коркового (rs=0,32; p<0,001) и мозгового (rs=0,24; p<0,001) слоев почки с появлением в лимфо-гистиоцитарных инфильтратах эозинофилов ($\chi^2$=9,9; p <0,01) и тучных клеток ($\chi^2$=17,7; p<0,001). Если больные группы S1 принимали нестероидные противовоспалительные препараты, то, кроме картины острого воспаления в интерстиции, в этих же зонах отмечалось появление полей склероза (rs=0,17; p<0, 01). Важно подчеркнуть, что прием анальгина чаще вызывал появление в интерстиции лаброцитов и эозинофилов, чем аспирин ($\chi^2$=3,1; p<0,05; $\chi^2$=6,7; p<0,01). Употребление сульфанила-мидов пациентами с аллергическими реакциями усиливало патологические изменения канальцев (rs=0,2; p<0,01) и в меньшей степени воспаление коркового слоя (rs=0,15; p<0,05) интерстиция, в лимфо-гистиоцитарных инфильтратах которого отмечалось скопление только эозинофилов (rs=0,3; p<0,001). Какая-либо взаимосвязь патологических изменений в клубочковом аппарате с приемом медикаментов полностью отсутствовала. Таким образом, у больных с гиперчувствительностью к медикаментозным препаратам происходит значительное усиление тубуло-интерстициальных повреждений в почках. Сама по себе сенсибилизация (t=3,6; p<0,001), особенно если она сопровождалась увеличением уровня Ig E (t=9,0; p<0,0001), могла вызывать олигурию (R=0,65; F=43,7; p<0,001). Выраженность последней была более значимой при появлении в интерстициальных инфильтратах эозинофилов (t=2,2; p<0,05) и особенно тучных клеток (t=3,9; p<0,001).

Множественный регрессионный анализ позволил выявить отчетливую разнонаправленность гистологических изменений в интерстиции почек, связанных с приемом различных препаратов (табл.4). Представительство эозинофилов (R=0,42; F=11,3; p<0,0001) и тучных клеток (R=0,32; F=10,6; p<0,0001) в инфильтратах интерстиция отличалось реципрокной взаимозависимостью, т. е. чем чаще в инфильтратах обнаруживались эозинофилы, тем реже выявлялись тучные клетки.

## Обсуждение

Выявленные взаимосвязи между эозинофилами и тучными клетками, вероятно, можно объяснить более ранней госпитализацией больных, имеющих сенсибилизацию к бета-лактамовым антибиотикам, у которых выявлялась значительная острота процесса независимо от основного заболевания почек, и пациенты поступали в стационар с признаками обратимой азотемии. Тучные клетки, которые появляются в интерстициальных инфильтратах на ранних сроках сенсибилизации, в дальнейшем выделяют

Таблица 4

**Вероятность находки в инфильтратах интерстиция эозинофилов и тучных клеток при наличии реакции сенсибилизации**

| Сенсибилизирующие препараты | Эозинофилы | | Тучные клетки | |
|---|---|---|---|---|
| | в инфильтратах интерстиция | | | |
| Сульфаниламиды | p<0,000 | t=4,8 | p>0,05 | t=1,1 |
| Анальгин | p<0,002 | t=3,2 | p<0,01 | t=2,5 |
| Другие НПВП | p<0,005 | t=2,8 | p<0,002 | t=3,2 |
| Антибиотики | p<0,043 | t=2,04 | p<0,0001 | t=3,9 |

эозинофильный хемотаксический фактор, поэтому тканевая эозинофилия появляется несколько позже. При приеме анальгина или сульфаниламидов яркая картина болезни встречалась гораздо реже, процесс чаще носил хронический характер и больные попадали в стационар значительно позже. В подобных случаях на первый план должна выступать лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с появлением эозинофилов.

Присутствие тучных клеток доказано при I типе аллергических реакций с поражением кожи, бронхов, коронарных сосудов и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. У этих больных остро развиваются уртикарная сыпь, тяжелые приступы бронхиальной астмы и, иногда, стенокардии, желудочно-кишечные расстройства по типу пищевой аллергии. Участие в этом патологическом процессе почек в литературе практически не обсуждалось. Только в последние годы появились единичные работы, доказывающие сам факт присутствия тучных клеток в тканях почек [17]. Роль их в патологических процессах, возникающих при заболеваниях почек, пока не ясна. Выявленная нами аллергическая реакция на медикаменты в почечном интерстиции, находка фазных изменений в инфильтратах: появление тучных клеток на ранних этапах сенсибилизации, сменяющееся эозинофилией, дает право предполагать, что механизм ее развития такой же, как и в других тканях. Остается неясным вопрос, почему же реализация процессов гиперчувствительности немедленного типа в пределах почек не сопровождается столь тяжелыми клиническими проявлениями, как это имеет место в легких, коронарном русле и желудочно-кишечном тракте. Вероятно, в почках в ходе аллергических реакций включаются дополнительные, пока мало изученные, защитные механизмы, которые, в конечном итоге, чаще всего приводят к благополучному их разрешению.

## Заключение

Таким образом, нам удалось проследить временную взаимосвязь сенсибилизации к различным медикаментозным препаратам с морфологическими изменениями в почках и ухудшением их экскреторной функции. Процесс сенсибилизации всегда сопровождается значимыми патологическими находками в тубуло-интерстициальном отделе почек, не приводя на ранних этапах наблюдения к видимым морфологическим изменения в зоне клубочка. Все это нельзя не учитывать при рассмотрении механизмов прогрессирования болезней почек, будь то гломерулонефрита либо тубуло-интерстициальной нефропатии. В любом случае, независимо от основного заболевания, будут усугубляться изменения канальцев и интерстиция почки, что, в свою очередь, приведет к ухудшению экскреторной функции почек и прогрессированию болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зусь Б.А., Команденко М.С., Шулутко Б.И. и др. К методике клинико-морфологических сопоставлений при хроническом гломерулонефрите // Тер.арх.- 1991.- Т.63, N 7.- С.91-94.
2. Команденко М.С., Шулутко Б.И., Ракитянская И.А., Петрова И. Н. Способ диагностики нефрита // Авт.свид. N 1767431.- 1992.
3. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх.- 1992.- Т. 64, N 6.- С.10-15.
4. Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер.арх. - 1988. - Т.60, N 6.- С.19-25.
5. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер.арх.- 1990.- Т.62, N 6.- С.27-33.
6. Шестакова М.В., Кутырина И.М., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики // Тер.арх. - 1994.- Т. 66, N 2.- С.83-86.
7. Шулутко Б.И., Перов Ю.Л. Артериальная гипертензия.- СПб., 1993. - 304 с.
8. Burton C.J., Walls J. Interstinal inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell // Nephrol. Dial.Transplant.- 1996.- Vol.11, N11.- P.1505-1507.
9. Floege J. Cytokines in the progression of renal disease // Nephrol. Dial.Transplant.- 1993.- Vol.8.- P.1319-1320.
10. Luft F.C., Halle H. Hypertension-induced renal injury: is mechanically mediated interstitial inflammation involved // Nephrol. Dial.Transplant.- 1995.- Vol.10, N1.-P.9-11.
11. Muller G.A., Rodemann H.P. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidney with histologically interstitial fibrosis // Amer. J.Kidney Dis.- 1991.- Vol 17.- P.680-683.
12. Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage // Amer. J. Kidney Dis.- 1992.- Vol.20.- P.1-17.
13. Ong A.C.M., Fine L.G. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: Cause or effect // Kidney Int.-1994.- Vol.45.- P.345-351.
14. Rodemann H.P., Muller G.A. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis // Amer. J. Kidney Dis.- 1991.-Vol.17.- P.684-686.
15. Schreiner G.F. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins // Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.- 1995.- Vol.4.-P.369-373.
16. Strutz F. The fibroblast - a(trans-)differentiated call?// Nephrol. Dial. Transplant.-1995.- Vol.10.- P.1504-1506.
17. Vodenicharov A; Cirnuchanov P. Morphological studies of the valves of the kidney vein in domestic swine // Anat.Histol. Embryol.- 1995.- Vol.24.- P.155-158.