

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2006
УДК 616.611-002-036.12-039.3-08-61.001.57:532.77

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИЯ И РОЛЬ НЕФРОПРОТЕКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

O.V. Sinyachenko, G.A. Ignatenko, I.V. Mukhina

REMODELING OF TUBULOINTERSTITIUM AND THE ROLE OF NEPHROPROTECTION IN PROGRESS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITES

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные изменения, нефропротекция, хронические гломерулонефриты.

Key words: tubulointerstitial changes, nephroprotection, chronic glomerulonephritis.

Роль тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) в прогрессировании хронических форм гломерулонефрита (ХГН) остается предметом оживленных дискуссий [1–3]. Несмотря на разработку базовой стратегии нефропротекции при недиабетических поражениях почек, вопрос о роли и значении ТИИ при ХГН остается актуальным, поскольку интерес к данной проблеме обусловлен тем, что тубулоинтерстициальные изменения во многом определяют темпы прогрессирования заболевания и влияют на сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [1].

Частота выявления ТИИ при ХГН

При различных заболеваниях почек частота выявления ТИИ различна. Так, при остром гломерулонефрите она приближается к 4%, при мезангиальном пролиферативном ХГН колеблется от 23 до 60%, при нефрите с минимальными изменениями – до 8,5%, при мембранозном – до 24%, при амилоидозе почек – до 48%, при диабетической нефропатии – до 70% [4].

Роль эпителия канальцев в формировании ТИИ при ХГН

Роль эпителия канальцев в формировании ТИИ обусловлена несколькими механизмами. С одной стороны, цитокины, продуцируемые клетками, инфильтрирующими почечные клубочки, способны диффундировать в тубулоинтерстициальное пространство, где активизируют синтез тубулярными клетками хемокинов, вызывающих клеточную воспалительную реакцию в интерстиции [1]. С другой стороны, повышенная продукция цитокинов, секре-

тируемых эпителиальными клетками канальцев играет важную роль в процессах повреждения клубочков [5]. Накопление цитокинов — интерлейкина-1, 6, 8, ФНО- α , высвобождение хемотаксических фракций комплемента вызывает мощную стимуляцию хемотаксиса и миграцию различных классов лейкоцитов в интерстиций с формированием лимфогистиоцитарных инфильтратов [1]. Возросшая продукция интерлейкина-1, 2, 4, 6, 8, ФНО- α ведет к прогрессии склеротических процессов интерстиция [6]. Цитокины провоспалительной группы в сочетании с факторами роста интенсифицируют фибробластоподобное превращение интерстициальных клеток [7].

Массивная протеинурия, в особенности нефротического уровня, оказывает повреждающее влияние на клетки эпителия проксимальных канальцев, в том месте, где происходит интенсивная реабсорбция молекул протеинов [1]. Максимальная скорость канальцевой реабсорбции молекул белка приближается к 30 мг/минуту [8]. Функциональная неспособность механизма реабсорбции в условиях сниженной продукции интерстициальных металлопротеиназ (интерстициальной коллагеназы, желатиназы, стомелизина) активизирует лизосомальную ферментативную переработку белковых молекул [8]. Следствием указанных процессов является выброс лизосомальных ферментов из клеток проксимальных канальцев под апикальную и базальную плазмолемму с последующей ферментацией и энзимным повреждением. Протеиновая перегрузка эпителия проксимальных канальцев активизирует Т-хелперы, гены воспалительных и вазо-

активных веществ (цитокины, эндотелины), которые секретируются в избыточном количестве через базальные отделы тубулярных клеток и способствуют привлечению воспалительных клеток [1].

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о роли гормональных медиаторов в процессах формирования ТИИ. Трансформирующий фактор роста-бета является основным фиброгенным цитокином, стимулирующим синтез и замедляющим разрушение основного вещества мезангиального матрикса [9]. Он же является мощным хемоаттрактантом для моноцитов и фибробластов [5]. В его присутствии осуществляется трансформация интерстициальных фибробластов в миофибробласты.

Локальный ангиотензин-2, синтезируемый тубулярными клетками, стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста-бета и вызывает его экспрессию в фибробластах [10].

Эндотелин-1, экспрессирующийся эпителием дистального и проксимального отделов канальцев, способен стимулировать пролиферацию фибробластов и интенсифицировать синтез коллагена [10].

Остается четко не установленной роль Т-лимфоцитов и моноцитов в процессах развития ТИИ, поскольку как при первичных (мембранозном, мембранознопролиферативном, фокально-сегментарном, Ig A нефропатии, остром постинфекционном гломерулонефрите), так и при вторичных (люпуснефрит) гломерулонефритах и при диабетической нефропатии в интерстиции обнаруживают Т-лимфоцитарные инфильтраты [1, 10, 11].

Основные механизмы формирования ТИИ при ХГН

Постоянным маркером протеинурических форм ХГН является наличие наряду с поражением клубочкового аппарата, признаков изменения межтубулярной ткани почки, причем выраженность протеинурии коррелирует со степенью ТИИ [2]. Протеинурию рассматривают сегодня с позиции не только маркера тяжести гломерулярных повреждений, но и интерстициальных [1]. Формирование ТИИ при IgA нефропатии, мембранозной нефропатии, 1 типе мембрано-пролиферативного ХГН предшествует развитию нефросклеротических процессов [1].

С одной стороны, развитие интерстициального воспаления можно рассматривать с позиции реакции на ишемическую облитерацию перитубулярных капилляров, возникшую вследствие склерозирования нефронов [1]. С другой, протеинурия может рассматриваться с позиции пускового фактора, инициирующего ответную реакцию интерстиция [3, 9].

Считается, что высокая концентрация молекул белка профильтровавшихся через базальную мемб-

рану клубочка, вызывает перегрузку механизма реабсорбции, следствием чего является развитие межтубулярного нефрита [2]. Под влиянием протеинурии, липидурии (при нефротическом синдроме) и нарушенный аммоний генеза, активируется миграция в интерстиций макрофагов, усиливающих процессы клеточного воспаления. Далее склерозирование межтубулярной ткани почек происходит через включение механизма стимуляции функции фибробластов [1].

D'Amico G. [11] различает пять основных механизмов, лежащих в основе формирования ТИИ: продукция цитокинов поврежденными нефронами; ишемия тубулярного эпителия и интерстициальных клеток; нарушение трафика молекул протеинов через тубулярные клетки; гипераммониегенез с диффузией молекул NH_4 в межтубулярную ткань, активацией макрофагов и стимуляцией коллагеногенеза; «токсическое» влияние на нефротелий недоокисленных молекул кислорода, диффузия их в интерстиций и активация фибробластов; активация локального (почечного) ангиотензина-2.

В последние годы одной из наиболее веских гипотез, объясняющих взаимосвязь гломерулярных заболеваний с ТИИ, явилась теория «токсического» влияния молекул протеинов на тубулярный эпителий проксимальных почечных канальцев [9]. Основными факторами активации эпителиоцитов канальцев являются: цитокины, ангиотензин-2, трансформирующий фактор роста-бета, альбумин, трансферрин, фракции комплемента, иммуноглобулин М и кислородные радикалы, воздействующие со стороны апикальной поверхности клеток на их рецепторный аппарат с последующим изменением антигенной структуры, активацией Т-хелперов. Активация синтеза эпителиальными клетками эндотелина-1 и его диффузия в перитубулярное пространство и интерстиций приводит к ответной реакции в виде стимуляции синтеза и накопления миофибробластов, обладающих способностью продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса [10]. Формирование тубулоинтерстициального фиброза потенцирует апоптоз эпителиоцитов и фактически является основной причиной атрофии канальцев и склерозирования перитубулярных капилляров [3].

При ХГН поражение тубулярного эпителия развивается как со стороны просвета канальцев, так и со стороны перитубулярной капиллярной сети. Развитие эндотелиальной дисфункции капилляров обозначает начало патологической продукции эндотелиоцитами факторов, обладающих провоспалительными свойствами, потенцирующих адгезию и агрегацию клеток крови (микротромбообразование), усиливающих сосудистую проницаемость (отек интерстициальной ткани), стимулирующих пролифе-

рацию фибробластов (склерозирование интерстиция) и гладкомышечных клеток (ремоделирование капиллярной стенки). Эндотелий перитубулярных капилляров утрачивает тромборезистентные качества, что в еще большей степени активизирует процессы интракапиллярного микротромбозирования с редукцией функционирующих капилляров, уменьшением площади поверхности микроциркуляторного русла и ишемией и слущиванием клеток канальцевого эпителия [11]. Образование микротромбов одновременно стимулирует пролиферацию сосудистого эндотелия, что, по-видимому, также определяет процессы ремоделирования сосудов [13].

Длительно существующая дисфункция канальцевого эпителия, вызванная функциональной перегрузкой молекулами протеинов, активирует интерстициальный процесс посредством клеточных сигналов с вовлечением в процесс макрофагов, цитокинов и остеопонина [1]. Последний представляет собой матриксный гликопротеин, являющийся наряду с некоторыми липидами моноцитарным хемоаттрактантом [14].

При ренопаренхиматозной артериальной гипертензии (АГ) увеличивается продукция ламинина, фибронектина и коллагена I, II, IV, V, VI классов, являющихся остовом для формирования нефросклероза [15]. АГ, развившаяся вследствие ТИИ, приобретает характер системной, подчиняясь всем законам повреждения органов-мишеней. Создается своеобразный порочный круг, приводящий к ускорению развития ХПН через прогрессирование АГ и нефросклероза [2].

В последние годы установлена роль апикальной базальной тубулярной мембраны в развитии ТИИ. Оказалось, что она содержит на своей поверхности рецепторы факторов роста – TGA- β , IGF-I, HGF, посредством которых происходит активация тубулярных клеток и секреция ими хемокинов, потенцирующих миграцию моноцитов/макрофагов в перитубулярные пространства и активирующих интерстициальные миофибробласты с индукцией синтеза коллагена I и IV типов [1]. Активированные тубулярные клетки секретируют хемокины и цитокины в перитубулярный интерстиций, посредством чего участвуют в формировании перитубулярного экстрацеллюлярного матрикса и, соответственно, интерстициального фиброза [16].

Основные направления нефропротекции

Терапия ХГН при наличии ТИИ основана на лечении основного заболевания и хорошо известных принципах медикаментозной нефропротекции [17–19]. Влияние на модифицируемые факторы прогрессирования ХГН: иммуновоспалительную активность (глюкокортикоидные гормоны, иммунодепрессанты,

препараты системной энзимотерапии); протеинурию (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема, ингибиторы циклооксигеназы 2?); клубочковую гипертензию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема); системную артериальную гипертензию (все классы гипотензивных средств); гиперсимпатикотонию (бета-адреноблокаторы); гиперлипидемию (статины); гиперурикемию (урикодепрессанты?, лосартан?); коагуляцию и микроциркуляцию (дезагреганты, антитромбоцитарные средства, низкомолекулярные гепарины) позволит замедлить скорость прогрессирования нефросклеротических процессов и развитие ХПН [20–22]. К тому же глюкокортикоидные гормоны, циклоспорин и антиоксиданты блокируют высвобождение хемокинов – медиаторов интерстициального воспаления [1].

К гипотензивным классам препаратов, обладающим нефропротективными качествами, относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, их комбинации, блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема и их комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина-2 [23–26]. У пациентов с нефропротективным уровнем протеинурии применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2 в минимальных дозах целесообразно начинать даже при нормальных цифрах давления [27].

В последние годы в связи с появлением и активным применением в медицине блокаторов циклооксигеназы 2 типа, вновь стала обсуждаться возможность их применения в нефрологии [20, 21]. Это обстоятельство обусловлено тем, что препараты этого класса обладают антипротеинурическим, противовоспалительным, антиагрегантным действием [10]. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о наличии у данной группы лекарственных средств нефропротекторных свойств [10].

Появление низкомолекулярных гепаринов позволило проводить продолжительную и безопасную терапию у больных ХГН. Основными механизмами лечебного воздействия являются способность снижать протеинурию, позитивно влиять на процессы ремоделирования почки, улучшать процессы почечного фибринолиза/протеолиза [1, 10].

Антиагреганты (дипиридамол, аспирин и их

комбинации) традиционно применяются в нефрологии с 60-х годов. В последнее время в лечении пролиферативных форм ХГН стали применяться антитромбоцитарные средства – тиклопидин и клопидогрел. Основная идея применения их при ТИИ сводится к предотвращению микротромбообразования и снижению агрегационных свойств тромбоцитов [28].

Адекватная гиполипидемическая терапия, в особенности у пациентов с нефротическим синдромом позволит устранить прямое и опосредованное повреждающее влияние липидов на почечные структуры [17]. Проведение гиполипидемической терапии показано при уровне общего холестерина более 6,21 ммоль/л, триглицеридов – выше 2,26 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – выше 160 ммоль/л, снижении холестерина высокой плотности менее 1,04 ммоль/л. Препаратами выбора, по-видимому, могут являться статины. При недостаточном гиполипидемическом эффекте (например, при нефротическом синдроме) последние могут применяться в комбинации с секвестрантами желчных кислот. Фибраты и производные никотиновой кислоты редко применяются в нефрологии, поскольку они используются в основном при изолированной гипертриглицеридемии, которая редко встречается при заболеваниях почек. Препараты никотиновой кислоты противопоказаны при выраженной почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 228-231
2. Рябов СИ. *Нефрология*. Спец лит, СПб., 2000; 672
3. Власенко МА, Ромасько НВ Механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулонефритах. *Укр тер журнал* 2002;(2):19-24
4. Шулуток БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб., 2002; 779
5. Команденко МС, Шостка ГД. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек. *Нефрология* 2000;(1):10-16
6. Пальцев МА, Аничков НМ. *Патологическая анатомия*. Медицина, М., 2002, Т2, 42; 680
7. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular disease: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995;26:124-132
8. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Tubulointerstitial injury in glomerulonephritis. *Nephro* 1996;(2):2-6
9. Мухин НА, Козловская ЛВ, Кутырина ИМ и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – мишень нефропротекторной терапии при хронических заболеваниях почек. *Тер архив* 2002;(6): 5-11
10. Мухин НА, Козловская ЛВ, Бобкова ИН. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите. *Вестник РАМН* 2005;(1):3-8
11. D'Amico G. Tubule-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, [suppl]:80-85
12. Наточина НЮ. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. *Рос вестн перинатал и педиатр* 1999;(6): 41-46
13. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15
14. Wang S-N, Yirschberg R. Tubular epithelial cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the nephrotic syndrome and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9: 2072-2074
15. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, et al. Fibrinogen and lipids as independent markers for severity of initial renal lesions in Ig A nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:98-98
16. Little MA, Dorman A, Walshe JJ. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IG M deposition. Clinical characteristics and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:92-92
17. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002;(2): 8-14
18. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ. и др. Профилактический подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;(4): 7-15
19. Petrica L, Raica M, Shiller A et al. Prognosis markers of tubulointerstitial injury in mesangiocapillary glomerulonephritis type I. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:A29-A29
20. Иванов Д, Фурманова В. Селективні інгібітори ЦОГ-2: чи є можливість їх безпечного застосування в нефрології. *Ліки* 2003; (2): 15-17
21. Шулуток БИ., Макаренко СВ. Гломерулонефрит в XXI веке. Часть 2. Лечение гломерулонефритов. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 2002;(2): 19-28
22. Giachelli CM, Pilcher R, Lombardi D et al. Osteopontin expression in angiotensin II-induced tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1994;45: 515-524
23. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004;(4): 89-99
24. Boran M, Cetin S. Effects of the combination of losartan and verapamil + trandalapril on proteinuria and renal function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:89-89
25. Dilek K, Yavus M, Usta M, et al. The comparison of antiproteinuric effects of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and angiotensin II receptor antagonist losartan in nephrotic syndrome cases. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:88-88
26. Oberbauer R, Rohmostr M, KQller E, Mayer G. Effects of AT1 and AT2 receptor blockade on angiotensin II induced apoptosis of renal proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:A4-A4
27. Purek-Musialik D, Rakowska B, Luczak M et al. Concentrations of leptine and uric acid in obese hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:A68-A68
28. Рогов ВА, Шилов ЕМ, Козловская НЛ и др. Состояние эндотелия и тромбоцитов у беременных с хроническим гломерулонефритом и лечебные возможности ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола. *Тер арх* 2004;(12): 58-64

Поступила в редакцию 14.07.2005 г.