

Ю.А. Леонтьева¹, С.С. Паунова¹, А.Г. Кучеренко², И.Е. Смирнов², Л.А. Ревенкова¹, Е.А. Темерина¹,
О.В. Анохина¹

ДИНАМИКА ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ МАТРИКСНЫХ БЕЛКОВ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России;
²Научный центр здоровья детей РАМН

Леонтьева Юлия Алексеевна – аспирант каф.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: leontieva.ju@yandex.ru

♦ Инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы, в том числе пиелонефрит, у детей могут приводить к склерозированию почечной ткани в результате чрезмерного накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса в интерстициальной ткани вследствие дисбаланса в системе синтеза/деградация белков внеклеточного матрикса. Деградация белков происходит под действием протеиназ, в частности матриксных металлопротеиназ, названных биологическими маркерами фиброза.

Исследование заключалось в оценке уровня металлопротеиназ 2 и 9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в моче у 135 детей с пиелонефритом. Выявленные нарушения баланса между про- и противовоспалительными, постсклеротическими соединениями могут свидетельствовать о нетипичном течении воспаления с последующим образованием очагов склероза, что необходимо для определения тактики лечения и наблюдения за больными с пиелонефритом.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, деградация белков, тактика лечения

Yu.A. Leontiyeva, S.S. Paunova, A.G. Kutcherenko, I.E. Smirnov, L.A. Revenkova, E.A. Temerina, O.V. Anokhina
THE DYNAMICS OF MATRIX PROTEINS EXCRETION WITH URINE UNDER PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

The N.I. Pirogov Russian research medical university of Minzdrav of Russia, Moscow
The research center of children health of The Russian academy of medical sciences, Moscow

♦ In children, infectious inflammatory diseases of organs of urinary system, pyelonephritis included, can result in renal tissue hardening as a result of excessive accumulation of components of extracellular matrix in interstitial tissue due to imbalance in the synthesis/proteins degradation system of extracellular matrix. The degradation of proteins occurs under impact of proteinases, in particular matrix metalloproteinases named as biological markers of fibrosis.

The study covered the evaluation of content of metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 in urine of 135 children with pyelonephritis. The established disorders of balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory, pro-sclerotic compounds can testify the atypical course of inflammation with subsequent formation of sclerosis focuses. This is needed for assigning the treatment tactics and following-up of patients with pyelonephritis.

Key words: children, pyelonephritis, protein degradation, treatment tactic

Одним из основных направлений современной нефрологии является изучение механизмов нефросклероза при инфекции мочевой системы. Интерес исследователей все больше привлекают матриксные металлопротеиназы (ММП), представляющие собой цинксодержащие ферменты, участвующие в процессах расплавления базальной мембраны посредством специфического гидролиза коллагена. ММП-2 и ММП-9 играют решающую роль в эмбриогенезе, ремоделировании и репарации тканей, а также при развитии ряда патологических процессов, таких как ревматоидные артриты, остеоартриты, аневризмы аорты, периодонтиты, аутоиммунные поражения кожи и т. д. [3, 12, 14,]. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) инактивируют ММП в условиях адекватного патофизиологического ответа на острое повреждение [4, 7, 8, 10]. Дисбаланс между ММП-9 и ТИМП-1 является значимым в патогенезе многих заболеваний [11, 17]. Так, при развитии интерстициального фиброза преобладают процессы синтеза белков внеклеточного матрикса и коллагеногенеза [1, 12].

Учитывая, что именно эти соединения непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза и определяют степень выраженности нефросклероза, мы исследовали состояние систем про- и противовоспалительных протеиназ у 135 детей от 5 до 15 лет с острым и хроническим пиелонефритом (ОП и ХП).

В зависимости от варианта течения болезни больные были разделены на 4 группы. 1-ю группу ($n = 48$) составили больные с острым течением пиелонефрита. Во 2-ю

группу были включены дети ($n = 26$) с обострением хронического пиелонефрита. 3-я группа ($n = 27$) представлена пациентами с ХП в стадии клинико-лабораторной ремиссии без нарушений уродинамики. В 4-ю группу ($n = 34$) объединены дети с ХП в сочетании с нарушениями уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, мегауретер и т. д.). Референтную группу составили 19 здоровых детей, сопоставимых с больными пиелонефритом по полу и возрасту.

Учитывая, что динамика показателей ММП и ТИМП в моче в большей степени отражает характер и интенсивность процессов в почечной паренхиме, всем обследованным больным и детям референтной группы определялась концентрация металлопротеиназ и ТИМП-1 в моче методом иммуноферментного анализа. У детей с активностью ПН исследование проводилось дважды (в начале и после 10–14 дней антибактериальной терапии).

Для получения сопоставимых результатов рассчитывалось соотношение ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

У всех больных с активным течением ПН отмечалось существенное повышение экскреции с мочой металлопротеиназ и их тканевого ингибитора по сравнению с таковыми у здоровых сверстников (рис. 1). Пациенты с острым микробно-воспалительным процессом в почках (1-я группа) отличались преимущественным повышением ММП-2 и ТИМП-1 (в 1,5, ($p < 0,05$), и 1,6 раза ($p < 0,05$), больше данных показателей во 2-й группе соответственно). Особенностью детей с обострением ХП (2-я

группа) было выраженное повышение ММП-9 (в 2 раза выше, чем у больных с ОП; $p < 0,01$). Больные с ремиссией хронического пиелонефрита (с нарушениями и без нарушений уродинамики) не имели столь существенного повышения экскреции ММП-2 с мочой, как дети с активным воспалительным процессом в почках. При этом продукция ММП-9 у них была достоверно ниже показателей контрольной группы, $p < 0,001$.

Подобные изменения в системе цинксодержащих ферментов могут быть связаны с разнонаправленным действием металлопротеиназ. По-видимому, в группе детей с ОП процесс воспаления идёт по классическим канонам. Таким образом, повышение ММП-2 связано со «стремлением» органа завершить процесс воспаления классическим образом. При остром процессе более выражены инфильтративно-пролиферативные процессы в отличие от течения ХП, где наряду с пролиферацией включаются процессы апоптоза.

Исследование показателей экскреции с мочой ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 выявило изменения продукции ферментов у больных ПН в зависимости от динамики воспалительного процесса.

После антибактериального лечения у детей с ОП (1-я группа) отмечалось снижение концентрации в моче металлопротеиназ по сравнению с исходными значениями, достигающими практически уровня в контрольной группе (ММП-2 ~ в 2,6 раза, $p < 0,001$; ММП-9 ~ в 1,8 раза, $p < 0,05$; ТИМП-1 ~ в 1,7 раза, $p < 0,01$). При обследовании пациентов в динамике, через 6 мес после «атаки» ПН, вновь наблюдалось двукратное повышение в моче концентрации ММП-2 ($p < 0,001$) в сочетании с незначительным нарастанием продукции ММП-9. Уровень экскреции ТИМП-1 на протяжении всего периода наблюдения (после лечения и через 6 мес) продолжал снижаться (рис. 2).

Существенное снижение продукции матриксных белков у детей с активностью ПН после курса антибактериальной терапии свидетельствует об эффективности проведенного лечения, однако значительное нарастание ММП-9 после лечения может свидетельствовать об активизации процессов фиброгенеза в пораженном органе.

Особенностью детей с ХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии без нарушений уродинамики было сохраняющееся повышение концентрации ТИМП-1 в моче при снижении продукции металлопротеиназ, что может быть результатом продолжающегося латентного воспалительного процесса в ткани почки с инфильтрацией паренхимы лейкоцитами, вырабатывающими ТИМП-1. Наши данные согласуются с работами M. Chromek и соавт. [6], показавшими наличие очагов острого воспаления внутри хронического в эксперименте.

У пациентов с нарушениями уродинамики (4-я группа) продукция ММП-9 и ТИМП-1 была в 1,5 раза ниже таковой в референтной группе (см. рис. 1).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенных изменениях системы матриксных белков у детей с микробно-воспалительным процессом в почечной паренхиме, что согласуется с результатами исследований M. Chromek и соавт., E. Tenderenda и соавт. [16], подтверждающих значение дисфункции металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии почечного фиброза у детей с ПН.

Преимущественное повышение содержания в моче ММП-9 у больных ОП, с одной стороны, может быть результатом интенсивной миграции нейтрофилов в очаг воспаления, с другой – не исключена роль ММП-9 в качестве компенсаторного ингибитора процессов апоптоза при остром повреждении почки в условиях выраженного воспаления и оксидативного стресса [2].

Значительное снижение продукции ММП-2, способ-

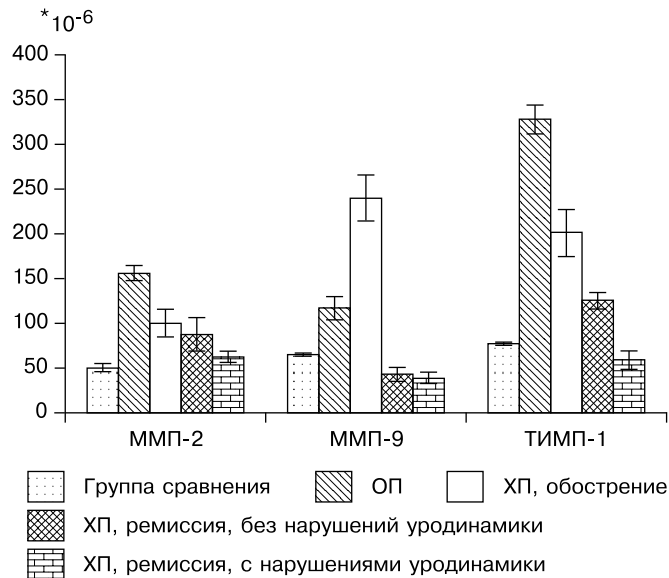


Рис. 1. Экскреция ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 с мочой у детей с ИМС.

ствующей под воздействием трансформирующего фактора роста миграции эпителиоцитов в интерстиций и трансдифференцировке их в миофибробласты, у детей с обострением ХП может свидетельствовать о развитии необратимых структурно-функциональных нарушений в паренхиме органа с формированием рубцовой ткани. Наше предположение согласуется с результатами экспериментальных исследований S. Cheng и соавт. [5], подтвердивших значение ММП-2 в процессах воспаления и фиброгенеза.

Существенное снижение продукции матриксных белков у детей с активностью пиелонефрита (острого или хронического) после курса антибактериальной терапии свидетельствует об эффективности проведенного лечения. Однако преимущественное повышение концентрации в моче ММП-2 у детей с хроническим воспалительным процессом также может свидетельствовать о присоединении процесса фиброгенеза, требующего назначения ренопротективной терапии [15].

Отсутствие существенных изменений системы цинксодержащих ферментов у детей с нарушениями уродина-

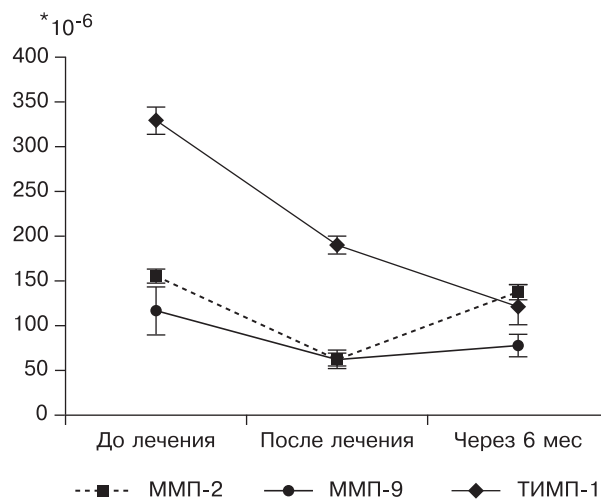


Рис. 2. Динамика изменения ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 при ОП до и после лечения и через 6 мес.

мики может свидетельствовать об истощении резервных компенсаторных возможностей пораженной ткани, прогрессирующем накоплении экстрацеллюлярного матрикса, что характерно для фиброгенной стадии воспаления с повышением синтеза матричных протеинов на фоне сниженной их деградации. Известно, что снижение активности ММП (особенно ММП-2 и ММП-9) приводит к избыточному накоплению белков внеклеточной мембраны [9, 18].

Помимо этого доказано, что точкой приложения ММП являются не только элементы экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), но и факторы роста (трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов и др), про- и противовоспалительные цитокины и другие соединения, участвующие не только в накоплении и деградации ЭЦМ, но и в реакциях воспаления, клеточного роста пролиферации и фиброобразования [13].

В заключение следует отметить, что, несмотря на то что в формировании нефросклероза при пиелонефрите, несомненно, участвуют несколько факторов, основной причиной, приводящей к развитию почечного фиброза, является, по-видимому, особая предрасположенность организма в целом и почечной ткани в частности к нетипичному течению и исходу воспалительного процесса. По-видимому, существует некоторая группа больных с инфекцией мочевой системы с генетически детерминированной предрасположенностью ткани к разрешению воспаления через рубцевание паренхимы почек.

Выявленное нарушение баланса между про- и противовоспалительными, просклеротическими соединениями могут свидетельствовать о нетипичном течении воспаления с последующим образованием очагов склероза. Определение концентрации ММП в моче в динамике может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения и прогрессирования нефросклероза при пиелонефрите. Это поможет своевременной коррекции и профилактике нарушений функционального состояния почек при данной патологии, определению тактики лечения и наблюдения за больными с ПН, особенно с нарушениями уродинамики в анамнезе.

Работа выполнена на базе Морозовской городской детской клинической больницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лу О.А., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. // Клин. нефрол. – 2009. № 1. – С. 50–54.
2. Bengatta S., Arnould C., Letavernier E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, N 4. – P. 787–797.
3. Carome M.A., Striker L.J., Peten E.P. et al. // Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. 923.
4. Catania J.M., Chen G., Parrish A.R. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2007. – N 292. – P. 905.
5. Cheng S., Pollock A., Mahimkar R. et al. // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 1898–1900.
6. Chromek M., Tullus K., Hertting O. et al. // Pediatr. Res. – 2003. – Vol. 53. – P. 698–705.
7. Dymelinck C., Deng J.T., Dauwe S.E. et al. // Kidney Int. – 1998. – Vol. 54. – P. 804.
8. El-Nahas A.M. // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64. – P. 1553.
9. Fukui N., McAlinden A., Zhu Y. et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, N 3. – P. 2193–2201.
10. Jain S., Bicknell G.R., Nicholson M.L. // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 1188.
11. Leib S.L., Leppert D., Clements J., Tauber M.G. // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 615–620.
12. Lenz O., Elliot S.J., Stetler-Stevenson W.G.: Matrix metalloproteinases in renal development and disease. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 574–581.
13. Nagase H., Woessner J.P. // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 31. – P. 21491–21494.
14. Piedagnel R., Murphy G., Ronco P.M. et al. // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 31. – P. 1614.
15. Raffetto J., Khalil R. // Biochem. Pharmacol. – 2008. – Vol. 75, N 2. – P. 346–359.
16. Tenderenda E., Zoch-Zwierz W., Wasilewska A., et al. // Pol. Merkur. Lek. – 2009. – Vol. 157, N 27. – P. 10–13.
17. Zaoui P., Cantin J.F., Alimardani-Bessette M., et al. // Diabet. Metab. – 2000. – Vol. 26 (suppl. 4). – P. 25–29.
18. Zeisberg M., Maeshima Y., Mosterman B., Kalluri R. // Am. J. Pathol. – 2002. Vol. 160, N 6. – P. 2001–2008.

Поступила 15.05.12