

Ю.А. Леонтьева¹, С.С. Паунова¹, А.Г. Кучеренко², О.В. Анохина¹,
М.В. Поляков¹, Н.Л. Гольцова³

ЦИНКСОДЕРЖАЩИЕ ПРОТЕИНАЗЫ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

¹Кафедра детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, ²Научный центр здоровья детей РАМН, ³Морозовская ДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы

Воспалительные заболевания органов мочевой системы, в частности, пиелонефрит (ПН), считаются одними из самых распространенных заболеваний у детей после респираторных инфекций и зачастую приводят к склерозированию почечной ткани.

Основным молекулярным компонентом фиброза является коллаген, который присутствует не только в коллагеновых волокнах и базальной мембране, но и в аморфном веществе соединительной ткани. Процесс коллагеногенеза в репаративной стадии воспаления регулируется рядом биологически активных соединений. Особая роль при этом принадлежит комплексу матриксных цинксодержащих ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности ММП2 и ММП9, расщепляющих основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) инактивируют ММП в условиях адекватного патофизиологического ответа на острое повреждение. Однако большинство болезней почек характеризуется выраженным нарушением баланса ММП и ТИМП. Так, при развитии интерстициального фиброза преобладают процессы синтеза белков внеклеточного матрикса и коллагеногенеза.

Причины происходящих в почках изменений широко обсуждаются в литературе, но до настоящего времени однозначного ответа на этот вопрос не получено. Это обусловило цель данного исследования: определить экскрецию с мочой ММП2 и ММП9 и их тканевого ингибитора (ТИМП-1) для изучения их роли в развитии

инфильтративно-воспалительных процессов в почках при ПН у детей.

Обследованы 80 детей с ПН в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст – $8,79 \pm 0,26$ лет). В зависимости от варианта течения болезни больные были разделены на 4 группы: 1-я группа – 15 больных с острым ПН (ОП), 2-я группа – 31 пациент с обострением хронического ПН (ХП), 3-я группа – 26 детей с ХП в стадии клинико-лабораторной ремиссии без нарушений уродинамики, 4-я группа – 8 детей с ХП в сочетании с аномалиями развития мочевой системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, мегауретер и др.). У 4 из них (50%) по результатам статической нефросцинтиграфии выявлен очаговый нефросклероз. Референтную группу составили 18 здоровых детей, сопоставимых с больными ПН по полу и возрасту.

Всем обследованным больным и детям референтной группы определяли концентрацию ММП и ТИМП в моче методом иммуноферментного анализа (ИФА). У детей с активностью ПН исследование проводили дважды (в начале и после 10–14 дней антибактериальной терапии). Для стандартизации результатов рассчитывали соотношение ММП2, ММП9, ТИМП-1 к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи. Статистический анализ результатов проводили с использованием РСАМД (Athlon) XP 2000+, оснащенным пакетом программ Microsoft Office «Excel» и «Statgraf».

У всех больных ПН отмечалось повышение экскреции с мочой ММП и ТИМП-1. Пациенты с острым мик-

робно-воспалительным процессом в почках (1-я группа) отличались резко выраженной гиперпродукцией ММП9 (в 17 раз больше данного показателя в референтной группе, $p < 0,001$, и в 5 раз больше по сравнению с больными с обострением ХП, $p < 0,01$).

После антибактериального лечения у детей с ОП (1-я группа) отмечалось снижение концентрации в моче ММП по сравнению с исходными значениями (ММП2 ~ в 2 раза, $p < 0,01$; ММП9 ~ в 38 раз, $p < 0,001$; ТИМП-1 ~ в 2 раза, $p < 0,01$). У пациентов с обострением ХП (2-я группа) после антибактериальной терапии концентрация ММП2 достигала референтных значений, а уровень ММП9 был даже ниже таковых.

Мочевая экскреция ММП у больных ХП в стадии клинико-лабораторной ремиссии без нарушений уродинамики существенно не отличалась от уровня ферментов в референтной группе, в то время как особенностью пациентов 4-й группы являлось достоверное снижение продукции ММП2 в сравнении с больными в ремиссии ХП и референтными значениями (ММП2/мКр – $59,9 \pm 0,9$; $67,9 \pm 1,1$; $68,9 \pm 0,8$ соответственно, $p_{3,4} < 0,05$, $p_{4,реф} < 0,05$) при повышенном содержании в моче ТИМП-1.

Дети с очаговым нефросклерозом в средних значениях ММП2, ММП9, ТИМП-1/мКр не отличались от больных ХП и детей референтной группы ($p > 0,05$). Однако у одного ребенка с двусторонним пузырно-мочеточниковым рефлюксом III степени, двусторонней рефлюкс-нефропатией и длительным анамнезом заболевания показатели экскреции с мочой ММП и ТИМП-1 существенно превышали таковые в целом по группе (ММП2/мКр – 136,2; ММП9/мКр – 403,5; ТИМП-1/мКр – 302,1).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенных изменениях системы матричных белков у детей с микробно-воспалительным процессом в почечной паренхиме.

Преимущественное повышение содержания в моче ММП9 у детей с ОП может быть результатом как интенсивной миграции нейтрофилов в очаг воспаления, так

и функцией компенсаторного ингибитора процессов апоптоза при остром повреждении почки в условиях выраженного воспаления и оксидативного стресса.

Существенное снижение продукции матричных белков у детей с активностью ПН (ОП или ХП) после курса антибактериальной терапии свидетельствует об эффективности проведенного лечения. Однако преимущественное уменьшение концентрации в моче ММП9 у детей с хроническим воспалительным процессом также может свидетельствовать о присоединении процесса фиброгенеза, требующего назначения ренопротективной терапии.

Отсутствие существенных изменений системы цинксодержащих ферментов у детей с ХП в стадии клинико-лабораторной ремиссии 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.

Преимущественное снижение продукции ММП2, способствующей миграции эпителиоцитов в интерстиций, трансдифференцировке их в миофибробласты под воздействием трансформирующего фактора роста, у детей с аномалиями развития мочевой системы может свидетельствовать о завершении процесса фиброобразования почечной ткани и развитии необратимых структурно-функциональных нарушений в паренхиме органа.

В заключение следует отметить, что матричные белки (ММП2, ММП9, ТИМП-1) являются значимыми медиаторами воспаления и фиброгенеза почечной ткани у больных ПН.

Дальнейшие исследования молекулярных механизмов регуляции процессов воспаления, коллагено- и фиброгенеза почечной паренхимы способствуют более глубокому и полному пониманию патофизиологии нефросклероза у детей с микробно-воспалительным поражением почек.