

УДК: 616.233-002+616.612-002

Кинванлун И.Г.

КРСУ, преподаватель.

Эл. Почта: kin.ibragim@mail.ru

0(554) 92 22 74

Kinvanlun I.G.

KRSU, teacher.

Какеев Б.А

КРСУ, д.м.н. профессор. Зав. Каф патологической физиологии.

Эл. Почта: rik.ab@mail.ru

0(554) 70 80 20

Какеев В.А.

KRSU, D.m.s. Professor. Head of department pathological physiology.

Сабиров И.С.

КРСУ, д.м.н. профессор. Зав. Каф терапия №2.

Эл. Почта: Sabirov_is@mail.ru

0(555) 81 68 42

Sabirov I.S.

KRSU, d.m.s. Professor. Head of department therapy № 2.

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Аннотациясы: системалык ийишип алкагында бөйрөк бузулушуна өнүктүрүү боюнча маалыматтар. өнөкөт өпкө оорулары менен ооруган бейтаптарды Дарты түзүү менен бөйрөк бузулушуна өнүктүрүүгө бөйрөк кызматтын жана системалуу ийишип боюнча жактаган сезгенүү цитокин таасиринин патогенетикалык механизмдери.

Негизги сөздөр: системалык сезгениши, бөйрөк бузулушу, дарылоо, цитокин

Аннотация: Представлены данные о развитии почечной дисфункции на фоне системного воспаления. Рассматриваются патогенетические механизмы влияния провоспалительных цитокинов на почечную функцию, а также роль системного воспаления в развитии почечной дисфункции с формированием фиброза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: системное воспаление, почечная дисфункция, фиброз, цитокины.

Abstract: Presented data on the development of renal dysfunction against a background of systemic inflammation. Pathogenetic mechanisms of the effect of proinflammatory cytokines on renal function are considered. The role of systemic inflammation in the development of renal dysfunction with the formation of fibrosis in patients with chronic obstructive disease is shown.

Key words: systemic inflammation, renal dysfunction, fibrosis, cytokine.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире с увеличением распространенности и заболеваемости [1]. ХОБЛ – хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких с необратимой либо частично обратимой бронхиальной обструкцией, с развитием эмфиземы легких, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, сопровождающимся кашлем выделением мокроты, имеющее системные проявления. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится хроническим, персистирующим, даже несмотря на прекращение действия этиологического фактора.

Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно.

Предполагается, что местное (бронхолегочное) воспаление приводит к выходу стрессиндуцированных цитокинов и свободных радикалов в системную циркуляцию крови с развитием генерализованной воспалительной реакции [2]. Концепция системной воспалительной реакции, или системного воспаления, у больных ХОБЛ является относительно новой. Системные проявления ХОБЛ являются широко распространенными и могут повлиять на все системы в организме. Заболеваемость и распространенность хронической болезни почек (ХБП) продолжают расти во всем мире. Частота почечной дисфункции увеличивается с возрастом пациентов с ХОБЛ, независимо от пола и сопутствующих заболеваний. В настоящее время нет эффективных методов лечения для предотвращения прогрессирования фиброза почек. Поэтому крайне важно, улучшить знания о клеточных и молекулярных механизмах прогрессирования фиброза почек. К биомаркерам системного воспаления при ХОБЛ относятся С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, провоспалительные цитокины — интерлейкины: ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [3].

Острое воспаление является ответной реакцией на повреждение эпителиальной по-

верхности до тех пор, пока она не будет восстановлена. Однако, когда этиологический фактор воспаления не устраняется, а воспалительный процесс становится хроническим, это приведет к фиброзированию места повреждения, с перерождением в рубцовую ткань.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) представляет собой плеiotропный цитокин, продуцируемый моноцитами / макрофагами, эндотелием, а в особых случаях и активированными Т-лимфоцитами. ФНО- α увеличивается при артериальной гипертензии, сахарном диабете и ХОБЛ [4].

В результате высвобождения ФНО- α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, и возникает внутрисосудистый тромбоз. ФНО- α способен индуцировать синтез других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, которые активируют макрофаги и Т-лимфоциты и регулируют миграцию и дегрануляцию нейтрофилов [5]. Большая часть литературы указывает на то, что ФНО- α также индуцирует повреждение почек. Частичное скопление иммунных клеток в почках, которая высвобождают цитокины вызывают воспаление и гибель почечной ткани [6]. И, наконец, также вероятно из-за прямого действия ФНО- α на почечные ткани [7].

TGF- β является наиболее широко изученной молекулой отражающей процесс фиброзирования. Накопление белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который связан с прогрессированием гломерулосклероза, почечным интерстициальным фиброзированием и воспалением, связано главным образом с активностью TGF- β [8]. TGF- β регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, модуляцию иммунного ответа [9], пролиферацию фибробластов [10], стимуляцию окислительного стресса [11], ингибирует деятельность протеазы. Все это в конечном итоге приводит к ингибированию распада матрицы и увеличивает экспрессию клеточно-поверхностных интегринов, которые взаимодействуют с компонентами матрикса, что приводит к чрезвычайно высокому отложению ЭЦМ [12]. Кагами и др. показали, что ангиотензин II, индуцирует синтез ЭЦМ путем индукции активной формы

TGF- β , что также свидетельствует о том, что TGF- β способствует фиброзу почек [13]

У млекопитающих есть три изоформы TGF- β , однако, TGF-1 наиболее четко ассоциируется с почечным фиброзом [14]. TGF-1 широко экспрессируется во всех клетках почек, в частности, в клубочках, где уровень его в несколько раз выше, чем в почках в целом [15].

Ингибирование TGF- β улучшает структурные и функциональные дефекты в экспериментальных моделях почечных заболеваний. Хронически повышенный уровень активности TGF- β у мышей с повышенной экспрессией активного TGF-1 достаточен, чтобы вызвать прогрессирующее заболевание почек с гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом.

Представляется возможным, что про- и противовоспалительные цитокины играют важную роль в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии. Осаждение IgA в мезангии сопровождается мезангиальной пролиферацией и хроническим воспалением клубочков. ИЛ-1 накапливается в клубочках этих пациентов и может быть вовлечен в процесс пролиферации мезангиальных клеток и производства ЭЦМ. Провоспалительный цитокин ИЛ-1 синтезируется в очаге воспаления в основном активированными макрофагами и является основным медиатором системной воспалительной реакции. ИЛ-1 влияет не только на прогрессирование гломерулопатий, стимулируя синтез молекул межклеточной адгезии, но и на развитие почечного интерстициального фиброза за счет пролиферации фибробластов. [16].

Другим, не менее важным, участником процесса воспаления является ИЛ-6, который относится к группе медиаторов доиммунного воспаления и продуцируется в основном Т-лимфоцитами, макрофагами и клетками эндотелия в ответ на прямое раздражение. Новые данные показывают, что локальная активация ИЛ-6 и его трансигнальный путь связан с почечной аутоиммунной патологией. Клеточные структуры почки, включая подоциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и трубчатые эпителиальные клетки (ТЭК), могут выделять ИЛ-6 в определенной среде. Мезангиальные клетки секретируют ИЛ-6 и

активирует воспалительные клетки, которые играют важную роль в развитии иммунного и метаболического повреждения почек, усиливая его пролиферацию, накопление ЭЦМ с последующим формированием склероза [17,18]. Показано, что ИЛ-6 может инициировать проксимальную ТЭК для генерации коллагена I типа и ускорения тубулоинтерстициального фиброза, при этом подавление экспрессии ИЛ-6 в ТЭК вызывало задержку интерстициального фиброза и трубчатую атрофию [19]. Хотя многие исследователи считают, что ИЛ-6 способствует острому и хроническому почечному повреждению с формированием фиброза, противоположные мнения все еще существуют [20]. Гистохимический анализ нефробиоптатов свидетельствует о гиперпродукции цитокинов сочетающегося с повышенной экспрессией ИЛ-6 в канальцах почек [21].

Основная функция ИЛ-8 заключается в том, что он активирует нейтрофилы, моноциты, а также вызывает их хемотаксис в очаге воспаления [22]. Экспериментальные исследования L. Hang с соавт. установили ведущую роль ИЛ-8-рецепторов в развитии фиброза почечного интерстиция, а дисфункция указанных структур приводила к нарушению трансэпителиальной миграции нейтрофилов и формированию очагов нефросклероза [23]. Это предположение подтверждается наблюдениями *in vitro*, что резидентные клетки, такие как мезангиальные, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также и лейкоциты продуцируют ИЛ-8 [24].

Моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) также играет важную роль в гломерулярном воспалении. Обнаружено, что именно этот цитокин опосредует в первую очередь повреждение канальцев и интерстиция, способствуя накоплению вблизи клеток канальцевого эпителия активированных макрофагов, повреждающих тубулярные клетки [25]. MCP-1 продуцируется макрофагами, сосудистыми эндотелиальными клетками, моноцитами и фибробластами. Это вызывает миграцию и сохранение моноцитов и трансформацию фибробластов в клубочках почек [26].

Таким образом, значительный вклад в прогрессирования почечной дисфункции у больных с ХОБЛ, помимо общеизвестных механизмов

поражения почек, вносят провоспалительные цитокины с развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициальный фиброза почек.

Литература

1. National Heart LaBI. Morbidity & Mortality: 2002 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/02_chtbk. Pdf 2002. Date updated: May 2002; Date accessed: November 2002
2. Болотова Е. В., Дудникова А. В. Особенности дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая нефрология. 2015. (2–3): 27–32.
3. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A., et al. Pulmonary Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — P. 6-14.
4. Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007, 370:797-799.
5. Giraudo E., Primo L., Audero E. et al. *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 22128–22135.
6. Zhu L, Yang X, Ji Y, et al. Up-regulated renal expression of TNF-alpha signalling adapter proteins in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 18: 116–127, 2009 [PubMed]
7. Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, et al. T. Angiotensin II receptor blocker improves tumor necrosis factor-alpha-induced cytotoxicity via antioxidative effect in human glomerular endothelial cells. *Pharmacology* 90: 324–331, 2012 [PubMed]
8. Border WA and Noble NA: Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31(1 Pt 2): 181-188, 1998.
9. Perez-Barriocanal F, Arevalo M, Smith JD, Vary CP, Bernabeu C and Lopez-Novoa JM: Up-regulation of endoglin, a TGF-beta binding protein, in rats with experimental renal fibrosis induced by renal mass reduction. *Nephrol Dial Transplant* 16(Suppl 1): 34-39, 2001.
10. Klahr S and Morrissey JJ: The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 7: S7-14, 2000.
11. McCarty MF: Adjuvant strategies for prevention of glomerulosclerosis. *Med Hypotheses* 67(6): 1277-1296, 2006.
12. Border WA and Noble NA: Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31(1 Pt 2): 181-188, 1998
13. McCarty MF: Adjuvant strategies for prevention of glomerulosclerosis. *Med Hypotheses* 67(6): 1277-1296, 2006.
14. Meran S and Steadman R: Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis. *Int J Exp Pathol* 92(3): 158-167, 2011.
15. Gagliardini E and Benigni A: Role of anti-TGF-beta antibodies in the treatment of renal injury. *Cytokine Growth Factor Rev* 17(1-2): 89-96, 2006.
16. Lonnemann G., Shapiro L., Engler-Blum G. et al. // *Kidney Int.* 1995. V. 47 (3). P. 837–844.
17. Pfafflin A, Brodbeck K, et al. // Increased glucose uptake and metabolism in mesangial cells overexpressing glucose transporter 1 increases interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production: role of AP-1 and HIF-1alpha. *Cell Physiol Biochem* (2006) 18:199–210. doi:10.1159/000097667 111.
18. Schmitt R, Stahl AL, et al. The combined role of galactose-deficient IgA1 and streptococcal IgA-binding M protein in inducing IL-6 and C3 secretion from human mesangial cells: implications for IgA nephropathy. *J Immunol* (2014) 193:317–26. Doi: 10.4049/jimmunol.1302249 112.
19. Ranganathan P, Jayakumar C, Ramesh G. Proximal tubule-specific over-expression of netrin-1 suppresses acute kidney injury-induced interstitial fibrosis and glomerulosclerosis through suppression of IL-6/STAT3 signal-ing. *Am J Physiol Renal Physiol* (2013) 304:F1054–65. doi:10.1152/ajprenal.00650.2012
20. Kielar ML, John R, et al. Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16:3315–25. doi:10.1681/ASN.2003090757
21. Wang J., Konda R., Sato H. et al. // *J. Urol.* 2001. V. 165 (1). P. 210–214.
22. Rosenberg H. F. // Philadelphia. 1999. P.

- 61–76.
23. Hang L., Frendeus B., Godaly G., Svanborg C. // J. Infect. Dis. 2000. V. 182 (6). P. 1738–1748.
24. SCHMOUDER RL, STRIETER RM, WIGGINS RC, CHENSUE SW, KUNKEL SL: In vitro and in vivo interleukin-8 production in human renal cortical epithelia. Kidney Int 41:191—198, 1992
25. Taal M.W., Zandi-Nejad K., Weening B. et al. // Kidney Int. 2000. V. 58 (4). P. 1664–1676
26. Wu CC, Chen JS, Lu KC, et al. (2010) Aberrant cytokines/ chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy. Clin Chim Acta 411: 700–704.
-