

РОЛЬ ИММУННОГО СТАТУСА И РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Казмирчук А.В.¹, Телешева Л.Ф.¹, Бычковских В.А.¹, Осиков М.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) связана с высоким риском развития пиелонефрита и других инфекций почек и мочевыводящих путей. Восприимчивость к инфекции, тяжесть течения калькулезного пиелонефрита зависит от эффективности работы механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, баланса прооксидантных и антиоксидантных факторов, определяющих редокс-статус. Цель работы – провести критический анализ данных о роли иммунного статуса и редокс-потенциала в патогенезе вторичного пиелонефрита при МКБ, индексированных в рецензируемых источниках баз данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2011-2015 гг. Продемонстрировано, что современные представления о патогенезе МКБ учитывают не только накопление в организме компонентов мочевых камней, но и последствия повреждения эпителиальных клеток почек, развитие воспалительного процесса, активацию факторов иммунобиологического надзора. Геномные и протеомные технологии позволили обозначить гены и их продукты, микроРНК, определяющие прогрессирование МКБ и ее осложнений. В патогенезе МКБ продемонстрирована роль оксидативного и нитрозативного стресса, цитокинов, реактантов острой фазы, нейтрофильных внеклеточных ловушек. Сформированы представления о микробиоме и протеоме почечных камней, микробно-кристалльных коагрегатах и биопленках, роли клеточных и гуморальных иммунных факторов при калькулезном пиелонефрите и его осложнениях.

Ключевые слова: вторичный пиелонефрит, мочекаменная болезнь, иммунный статус, редокс-статус.

ROLE OF IMMUNE STATUS AND REDOX POTENTIAL IN THE PATHOGENESIS OF SECONDARY PYELONEPHRITIS ON THE BACKGROUND OF UROLITHIASIS

Kazmirchuk A.V.¹, Telesheva L.F.¹, Bychkovskikh V.A.¹, Osikov M.V.¹

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Urolithiasis is associated with a high risk of pyelonephritis and other kidney and urinary tract infections. Susceptibility to infections, severity of calculous pyelonephritis depends on the effectiveness of the innate and adaptive immunity mechanisms, balance of prooxidant and antioxidant factors determining the redox status. Aim of the study: to carry out a critical data analysis of the immune status and redox potential role in the pathogenesis of secondary pyelonephritis on the background of urolithiasis, indexed in peer-reviewed sources of databases Pubmed and Russian Science Citation Index from 2011 to 2015. Current understanding of the urolithiasis pathogenesis is shown to take into account not only the accumulation of urinary stones components in the body, but also the consequences of the kidney epithelial cells damage, the inflammatory process development and activation of immunobiological surveillance factors. Genomic and proteomic technologies made it possible to identify genes and their products, micro RNA, which diagnose urolithiasis progress and complications. The urolithiasis pathogenesis demonstrates the role of oxidative and nitrosative stress, cytokines, acute phase reactants, neutrophil extracellular traps. An idea of microbiome and proteome of kidney stones, crystal-microbial coaggregates and biofilms, role of cellular and humoral immune factors in calculous pyelonephritis and its complications is presented.

Keywords: secondary pyelonephritis, urolithiasis, immune status, redox status

Мочекаменная болезнь (МКБ) по распространенности занимает третье место среди заболеваний мочевыделительной системы после инфекционных поражений и заболеваний предстательной железы. По результатам различных эпидемиологических исследований, МКБ поражены примерно 10% населения развитых стран [32]. МКБ сопряжена с острым повреждением почек, острой почечной недостаточностью за счет обструктивной нефропатии,

хроническим повреждением и воспалением почечной ткани, хронической почечной недостаточностью, инфекциями мочевыводящих путей [21; 34].

МКБ связана с высоким риском развития пиелонефрита и других инфекций почек и мочевыводящих путей, который значительно превышает общепопуляционный. Это относится не только к струвитным камням, патогенез образования которых сопряжен с наличием уреазы-положительных микроорганизмов, прежде всего *Proteus mirabilis* [18]. Отложения оксалата кальция в мочевыводящих путях сопряжено с интракристаллической и паракристаллической агрегацией уреазы-непродуцирующих микроорганизмов, в частности *E. coli* [8]. В настоящее время формируется представление о микробиоме мочевыделительной системы в условиях мочекаменной болезни и его значении в патогенезе осложнений при нефролитиазе [9; 37]. Обструктивный пиелонефрит, осложняющий течение МКБ, может привести к ургентным ситуациям, в том числе урологическому сепсису, септическому шоку, ДВС-синдрому [13; 26; 28]. Немецкое общество урологов рекомендует относить всех пациентов с МКБ, осложненной пиелонефритом, к группе больных «высокого риска».

Восприимчивость к инфекции, тяжесть течения калькулезного пиелонефрита при одинаковых условиях (возраст, пол, основное заболевание, сопутствующая патология и др.) зависит от эффективности работы механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, регуляции реакций воспалительного процесса, а также баланса прооксидантных и антиоксидантных факторов, определяющих редокс-статус. В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании механизмов оксидативного статуса и иммунного гомеостаза почек и мочевыводящих путей при инфекционном поражении. Ранее авторами в клинических и экспериментальных условиях продемонстрирована роль окислительного стресса и иммунных факторов в патогенезе почечной недостаточности и обосновано применение веществ с антиоксидантным и иммуномодулирующим действием [1-6].

Цель работы – провести критический анализ данных о роли иммунного статуса и редокс-потенциала в патогенезе вторичного пиелонефрита при МКБ, индексированных в рецензируемых источниках баз данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2011-2015 гг.

Роль окислительного стресса и иммунных факторов в патогенезе МКБ. Последствиями образования кристаллов оксалата кальция в почках является окислительный стресс в эпителиоцитах канальцев нефрона, мочевыводящих путей, инициирующий повреждение клеток, воспаление и иммунные реакции, являющийся ключевым фактором патогенеза и прогрессирования пиелонефрита при мочекаменной болезни, а также рецидивов мочекаменной болезни [17; 23].

Источниками активных форм кислорода в нефроэпителиоцитах, поврежденных оксалатом кальция, являются митохондрии и НАДФН-оксидазный комплекс [22]. Считают, что индуктором индуцированной оксалатом кальция активации НАДФН-оксидазы в клетках канальцев в том числе выступает ангиотензин II, поэтому применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина оказывает протекторный эффект при экспериментальной гипероксалурии. Еще одним механизмом оксалат-индуцированного повреждения клеток почек выступает Ras1-зависимая активация NADPH-оксидазы, которая в связи с этим может служить потенциальной терапевтической мишенью [35]. Показано, что при гипероксалурии происходит повреждение и дисфункция митохондрий эпителиоцитов почечных канальцев, в качестве механизмов такого повреждения выступают деполяризация и повышение проницаемости митохондриальной мембраны, снижение экспрессии супероксиддисмутазы, высвобождение в цитоплазму цитохрома с [31].

Активация процессов свободнорадикального окисления приводит к истощению антиоксидантной системы, снижению содержания в почечной ткани и в крови глутатиона, витамина E, витамина C. Маркерами окислительного повреждения при нефролитиазе выступают бляшки Рэндалла – продукты распада клеток канальцев, клеточный детрит, ускоряющий процессы кристаллизации в просвете [12]. Именно бляшки Рэндалла рассматриваются в качестве ключевой матрицы в ходе почечного кристаллогенеза. Обнаружена прямая корреляция между интенсивностью образования бляшек Рэндалла и количеством камней в почках.

Протеомный анализ выявил в составе кальциевых камней большое количество белков миелоидного происхождения, реактантов острой фазы, белков теплового шока, что подтверждает гипотезу о роли воспалительного ответа и иммунных реакций в нефролитогенезе. В связи с этим в последние годы активно обсуждается роль факторов врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе мочекаменной болезни, ее осложнений и патогенетически обоснованных методов иммунокоррекции. Обнаружено, что кристаллы оксалата кальция приводят к активации почечных дендритных клеток и увеличивают секрецию ими ИЛ-1 β при участии MyD88, NLRP3, ASC и каспаза-1-сигнальных путей [29]. Показано, что под влиянием кристаллов оксалата кальция в нефроцитах повышается экспрессия рецептора ИЛ-2, активируется JAK1/STAT5 и p38 MAPK - сигнальные пути этого рецептора [24]. Полагают, что указанные изменения могут иметь значение в индукции и поддержании воспаления в почках при мочекаменной болезни.

Продемонстрирована роль оксалат-индуцированного окислительного стресса в эпителиальных клетках почек в активации NLRP3 (NALP3, криопирин) – одного из компонентов инфламмосом в нефроцитах [20]. Полагают, что оксалат-индуцированное

NLRP3-зависимое повышение внутрпочечной секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18 пролонгирует повреждение почечной ткани, инициированное оксалатами [25]. Экспозиция оксалата кальция с клетками почек приводит к повышению синтеза остеопонтина, бикунина, моноцитарного хемотаксического белка-1, простагландина E₂, α_1 -микроглобулина, которые, как известно, участвуют в реализации воспалительного процесса, синтезе компонентов соединительной ткани и формировании фиброза почек [15]. В моче у больных с МКБ повышается концентрация дефенсинов, миелопероксидазы, кальгранулина.

Кристаллы в почках вызывают не только воспалительный процесс и запускают иммунные реакции, но и оказывают прямое цитотоксическое действие, индуцируя гибель клеток преимущественно путем некроза, посредниками которой выступают киназы RIPK3 (receptor-interactingprotein kinase 3) и MLKL (mixed lineage kinase domain like), в меньшей степени и опосредованно комплекс TNF- α /TNFR1 [30]. Эффективность на доклиническом этапе продемонстрировали ингибиторы MLKL necrostatin-1 и necrosulfonamide за счет ограничения кристалл-индуцированной цитотоксичности клеток почек и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [16]. Гиперурикемия и формирование уратных камней могут индуцировать образование NET и NET-опосредованное повреждение тканей [7].

Роль окислительного стресса и иммунных факторов в патогенезе калькулезного пиелонефрита. Кристаллы оксалата кальция могут служить матрицей для связывания микроорганизмов и формирования микробно-кристалльных агрегатов, а затем и биопленок сложного состава [14]. Именно биопленкам отводится ведущая роль в персистенции инфекции и рецидивам при МКБ [27]. На фоне МКБ возрастает риск развития пиелонефрита в связи с тем, что камень является пассивной ловушкой микробов уrogenитального тракта.

Продемонстрирована роль генетических полиморфизмов рецепторов, адапторных молекул и цитокинов, реализующих взаимодействие эффекторов врожденного иммунитета и возбудителей пиелонефрита, прежде всего уропатогенной *E. coli* [10]. Показана связь тяжести пиелонефрита и полиморфизмов генов, ассоциированных с образованием и активацией инфламмосом и последующего синтеза ИЛ-1 β и ИЛ-18 [11]. Для дифференциальной диагностики МКБ, осложненной пиелонефритом, других инфекционных и неинфекционных заболеваний мочевыделительной системы, часто протекающих бессимптомно, предлагается использовать метапротеомический анализ мочи, который позволяет провести оценку воспалительных и антимикробных иммунных реакций [38]. Выявлена роль полиморфизмов генов адгезивных молекул на эндотелиоцитах и лейкоцитах - ICAM1, PECAM1, ITGAM (CD11b) с избыточным рубцеванием почечной ткани после пиелонефрита. Приводят сведения о неспецифической роли полиморфизмов генов ИЛ-8 и его рецепторов, RANTES,

ТНФ-альфа. Полиморфизмы гена пентраксина РТХ3 - ключевого компонента гуморального звена врожденного иммунитета коррелируют с восприимчивостью к пиелонефриту [19].

В патогенезе пиелонефрита и других инфекций мочевых путей представлена неоднозначная позиция изменений функциональной активности нейтрофилов и других эффекторов врожденного иммунитета, несмотря на четко определенную их центральную роль в клиренсе уропатогенной флоры [36]. Антимикробные пептиды, продуцируемые нейтрофилами и уроэпителиоцитами, - дефенсины, кателицидин, гепсидин, рибонуклеаза 7, белок Тамма-Хорсфалля, лактоферрин, липокалин, секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов – являются антибиотиками широкого спектра действия, препятствующими прогрессированию пиелонефрита в низких дозах, к ним не формируется устойчивость микробов, они рассматриваются в качестве моделей для разработки эффективных антимикробных препаратов для лечения инфекций мочевых путей [33].

Таким образом, современные представления о патогенезе МКБ учитывают не только накопление в организме компонентов мочевых камней, но и последствия повреждения эпителиальных клеток почек, развитие воспалительного процесса, активацию факторов иммунобиологического надзора. Геномные и протеомные технологии позволили обозначить гены и их продукты, микроРНК, определяющие прогрессирование МКБ и ее осложнений. В патогенезе МКБ продемонстрирована роль оксидативного и нитрозативного стресса, цитокинов, реактантов острой фазы, нейтрофильных внеклеточных ловушек. Сформированы представления о микробиоме и протеоме почечных камней, микробно-кристалльных коагрегатах и биопленках, роли клеточных и гуморальных иммунных факторов при калькулезном пиелонефрите и его осложнениях.

Список литературы

1. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27-30.
2. Осиков М.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – № 19 (195). – С. 110-116.
3. Осиков М.В., Ахматов К.В., Федосов А.А. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью,

находящихся на гемодиализе // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7-1. – С.140-145.

4. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 27–30.

5. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10-2. – С. 285-289.

6. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И., Черепанов Д.А., Федосов А.А. Патологические аспекты изменения и коррекции врожденного иммунитета при хронической почечной недостаточности // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 5. -URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9998> (дата обращения: 05.05.2016).

7. Arai Y., Nishinaka Y., Arai T. et al. Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2014. - Vol. 443 (2). – P. 556-561.

8. Barr-Beare E., Saxena V., Hilt E.E. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits // *PLoS One*. - 2015. - doi:10.1371/journal.pone.0139575.

9. Brubaker L., Wolfe A.J. The new world of the urinary microbiota in women // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 2015. - doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.032.

10. Cheng C.H., Lee Y.S., Chang C.J. et al. Genetic polymorphisms in Toll-like receptors among pediatric patients with renal parenchymal infections of different clinical severities // *PLoS ONE*. - 2013. - doi: 10.1371/journal.pone.0058687.

11. Cheng C., Lee Y., Chang C. et al. Genetic Polymorphisms in Inflammasome-Dependent Innate Immunity among Pediatric Patients with Severe Renal Parenchymal Infections // *PLoS One*. - 2015. - doi: 10.1371/journal.pone.0140128.

12. Chidambaram A., Rodriguez D., Khan S. et al. Biomimetic Randall's plaque as an in vitro model system for studying the role of acidic biopolymers in idiopathic stone formation // *Urolithiasis*. - 2015. - Vol. 43, Suppl. 1. – P. 77-92.

13. Choong F.X., Antypas H., Richter-Dahlfors A. Integrated Pathophysiology of Pyelonephritis // *Microbiol Spectr*. - 2015. - doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0014-2012.

14. Chutipongtanate S., Sutthimethakorn S., Chiangjong W. Bacteria can promote calcium oxalate crystal growth and aggregation // *J. of boil. inorganic chem.* - 2013. - Vol. 18. – P. 299–308.

15. Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis // Hippokratia. - 2013. - Vol. 17(2). – P. 100-107.
16. Desai J., Kumar S.V., Mulay S.R. et al. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling // Eur. J. Immunol. - 2016. - Vol. 46 (1). – P. 223-229.
17. Fink H.A., Wilt T.J., Eidman K.E. et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an american college of physicians clinical guideline // Ann. Intern. Med. - 2013. - Vol. 158. – P. 535-543.
18. Flannigan R., Choy W.H., Chew B. et al. Renal struvite stones—pathogenesis, microbiology, and management strategies // Nature reviews Urology. - 2014. - Vol. 11 (6). – P. 333–341.
19. Jaillon S., Moalli F., Ragnarsdottir B. et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection // Immunity. - 2014. - Vol. 40 (4). – P. 621-632.
20. Joshi S., Wang W., Peck A.B. et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in association with calcium oxalate crystal induced reactive oxygen species in kidneys // J. Urol. - 2015. - Vol. 193 (5). – P. 1684-1691.
21. Keddis M.T., Rule A.D. Nephrolithiasis and loss of kidney function // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 2013. - Vol. 22. – P. 390–396.
22. Khan S.R., Khan A., Byer K.J. Temporal changes in the expression of mRNA of NADPH oxidase subunits in renal epithelial cells exposed to oxalate or calcium oxalate crystals // Nephrol. Dial. Transplant. - 2011. - Vol. 26. – P. 1778-1785.
23. Koul S., Khandrika L., Pshak T.J. et al. Oxalate upregulates expression of IL-2R β and activates IL-2R signaling in HK-2 cells, a line of human renal epithelial cells // Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2014. - Vol. 306 (9). – P. F1039–F1046.
24. Khan S.R. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis // Transl. Androl. Urol. - 2014. - Vol. 3 (3). – P. 256–276.
25. Knauf F., Asplin J.R., Granja I. et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy // Kidney Int. – 2013. - Vol. 84. – P. 895-901.
26. Kubota M., Kanno T., Nishiyama R. et al. Treatment outcome of obstructive pyelonephritis due to ureteral calculi with disseminated intravascular coagulopathy // Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. - 2015. - Vol. 106 (3). – P. 163-71.
27. Maheswari U.B., Palvai S., Anuradha P.R. et al. Hemagglutination and biofilm formation as virulence markers of uropathogenic Escherichia coli in acute urinary tract infections and urolithiasis // Indian J. Urol. - 2013. - Vol. 29 (4). – P. 277–281.

28. Marien T., Miller N.L. Treatment of the Infected Stone // *Urol. Clin. North Am.* - 2015. - Vol. 42 (4). – P. 459-72.
29. Mulay S.R. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1beta secretion // *J. Clin. Invest.* - 2013. - Vol. 123. – P. 236–246.
30. Mulay S.R., Desai J., Kumar S.V. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis // *Nat. Commun.* - 2016. - doi: 10.1038/ncomms10274.
31. Niimi K., Yasui T., Hirose M. et al. Mitochondrial permeability transition pore opening induces the initial process of renal calcium crystallization // *Free Radic. Biol. Med.* - 2012. - Vol. 52. – P. 1207-1217.
32. Scales C.D. Jr., Smith A.C., Hanley J.M. et al. Prevalence of kidney stones in the United States // *Eur. Urol.* - 2012.- Vol. 62(1). – P. 160-165.
33. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Becknell B. et al. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis // *Pediatr. Nephrol.* - 2014. - Vol. 29 (7). – P. 1139-1149.
34. Tang X., Lieske J. C. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2014. - Vol. 23 (4). – P. 385–390.
35. Thamilselvan V., Menon M., Thamilselvan S. Selective Rac1 inhibition protects renal tubular epithelial cells from oxalate-induced NADPH oxidase-mediated oxidative cell injury // *Urol. Res.* - 2012. - Vol. 40 (4). – P. 415-423.
36. Tittel A.P., Heuser C., Ohliger C. et al. Kidney dendritic cells induce innate immunity against bacterial pyelonephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2011. - Vol. 22. – P. 1435–1441.
37. Whiteside S.A., Razvi H., Dave S. et al. The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection // *Nature reviews Urology.* - 2015. - Vol. 12(2). – P. 81–90.
38. Yu Y., Sikorski P., Bowman-Gholston C. et al. Diagnosing inflammation and infection in the urinary system via proteomics // *J. Transl. Med.* 2015. - doi: 10.1186/s12967-015-0475-3.