

УДК 616.61-002.3

**А.В. Малышев, С.Л. Богородская, Ю.М. Галеев, Л.Б. Корякина**

## **МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЛОКАЛЬНОГО ЭНДОГЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА В МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ**

**ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)**

---

*У здоровых лиц, а также у больных острым необструктивным и обструктивным пиелонефритом исследовано состояние локального эндогенного протеолиза и механизмов, его обеспечивающих. С помощью сравнительного, корреляционного и регрессионного анализов установлена недостаточность этого саногенетического звена при остром пиелонефрите. Снижение протеолитической активности мочи связано с нарушением функции почки, в том числе, снижением синтеза урокиназы в почечной паренхиме. Основными механизмами этих нарушений являются расстройства уродинамики, регионарной гемодинамики и микроциркуляции, гемостазиологические расстройства и нарушения реологических констант крови.*

**Ключевые слова:** локальный эндогенный протеолиз, протеолитическая активность мочи, острый пиелонефрит, мочевыводящие пути

## **MECHANISMS OF DISTURBANCE OF LOCAL ENDOGENIC PROTEOLYSIS IN URINARY TRACTS**

**A.V. Malishev, S.L. Bogorodskaya, Yu.M. Galejev, L.B. Koryakina**

**SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk**

*The state of local endogenic proteolysis and mechanisms providing it was studied in healthy individuals and in patients with acute obstructive and non-obstructive pyelonephritis. With the help of comparative, correla-*

*tive and regressive analysis we established insufficiency of this sanogenetic link at acute pyelonephritis. Decreasing of urine proteolytic activity is connected with disturbed kidney function, including decreased urokinase synthesis in renal parenchyma. Main mechanisms of these disturbances are disorders of urodynamics, regional hemodynamics and microcirculation, hemostasiologic disorders and disturbances of rheological constants of blood.*

**Key words:** local endogenous proteolysis, urine proteolytic activity, acute pyelonephritis, urinary tracts

Одним из важных моментов, отличающих инфекционно-воспалительные процессы в органах мочевыделительной системы от гнойных заболеваний других локализаций, является непосредственный и постоянный контакт поверхности слизистой мочевыводящих путей с мочой [8]. Известно, что эта биологическая жидкость имеет протеолитическую активность. Она обусловлена протеолитическими ферментами, синтезирующимися в почках и экскретирующимися с мочой [6, 7]. И, прежде всего, ферментом урокиназой, вносящей наибольший вклад в суммарный показатель [1, 2, 5].

Локальный эндогенный протеолиз следует рассматривать как саногенетический механизм, который при острых воспалительных поражениях мочевыводящих путей направлен на элиминацию из их просвета контаминированных белковых продуктов воспаления. Известно, что при ряде урологических и нефрологических заболеваний (амилоидоз почек, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит и пр.) протеолитическая активность мочи существенно снижается, что взаимосвязано с нарушением функции почек [1, 4]. Тенденция к снижению протеолитической активности мочи была выявлена нами при остром пиелонефрите, для которого характерны нарушения функции пораженной почки [3].

Последующие исследования были направлены на детализацию взаимосвязи локального эндогенного протеолиза с различными параметрами, характеризующими состояние уродинамики, функции почек, систему гемостаза и раскрытие механизмов его нарушений при остром пиелонефрите.

**Цель работы:** с помощью методов многомерного статистического анализа построить математическую модель состояния эндогенного локального протеолиза в мочевыводящих путях, на основании которой раскрыть механизмы его нарушений при остром пиелонефрите.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования 23 практически здоровых лиц, 18 больных острым не-обструктивным и 20 — острым обструктивным пиелонефритом. При исследовании использовали лабораторные и инструментальные методы — биохимическое исследование мочи, исследование параметров гемостазиограммы, гаммасцинтиграфию почек, трансректальное ультразвуковое сканирование. Протеолитическую активность мочи оценивали по степени гидролиза белкового субстрата азоказеина. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении сравнительного анализа показателей в группах здоровых лиц и больных пиелонефритом, установлено что у пациентов как с необструктивной, так и с обструктивной формой заболевания наблюдается выраженное снижение протеолитической активности мочи. Одновременно с этим выявлено снижение концентрации креатинина мочи, ее удельного веса, увеличение времени максимального накопления радиофармпрепарата, что свидетельствует о выраженных нарушениях функции почек (табл. 1).

Основными механизмами этих нарушений являются:

1. Расстройства уродинамики, проявляющиеся увеличением времени выведения радиофармпрепарата при выполнении гаммасцинтиграфии почек.

2. Нарушения регионарной венозной гемодинамики в малом тазу, проявляющиеся увеличением диаметра вен.

3. Расстройства в системе гемостаза: активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, относительная недостаточность противосвертывающего и фибринолитического механизмов, ведущих к нарушению реологических констант крови, расстройствам микроциркуляции, и, соответственно, функции почки, в том числе, синтетической.

Как видно из таблицы, параметры, характеризующие перечисленные факторы, достоверно отличаются в группах больных острым пиелонефритом и здоровых лиц.

Для детализации механизмов, приводящих к патологическим изменениям в этих системах, доказательств взаимосвязи и причинно-следственных отношений их изменений была проведена обработка имеющихся данных здоровых лиц и больных с применением методов корреляционного, регрессионного и дискриминантного анализов. У здоровых лиц среди теоретически возможных 210 корреляционных взаимоотношений, выявлено 20 достоверных ( $9,52 \pm 2,03\%$ ), 12 положительных и 8 отрицательных (рис. 1).

На рисунке видно, что имеются положительные взаимосвязи между протеолитической активностью мочи, ее удельным весом и концентрацией креатинина. Эти показатели характеризуют состояние, соответственно, синтетической, концентрационной и фильтрационной функций почек, а взаимосвязь отражает функциональное единство физиологических процессов, протекающих в почке.

В результате проведения регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной выступала протеолитическая активность мочи, получено следующее линейное уравнение:

Таблица 1

Параметры протеолитической активности мочи, функции почек, уродинамики, системы гемостаза у больных острым необструктивным и обструктивным пиелонефритом и у здоровых лиц

Показатель	Здоровые	Необструктивный пиелонефрит	Обструктивный пиелонефрит
Протеолитическая активность мочи, ПЕ/мл	4,02 ± 0,38	2,71 ± 0,29*	1,66 ± 0,12***
Креатинин мочи, ммоль/л	10,6 ± 1,70	3,52 ± 0,55**	3,99 ± 0,25**
Удельный вес	1017 ± 1,69	1008 ± 1,10*	1008 ± 0,80*
Время максимального накопления РФП, мин	2,92 ± 0,11	3,63 ± 0,15**	–
Почечный плазмоток, мл/мин	267 ± 7,91	184 ± 11,3**	–
Время полувыведения РФП, мин	5,92 ± 0,16	9,28 ± 0,82**	–
Диаметр вен МПВС, мм	2,07 ± 0,13	3,55 ± 0,12**	–
Агрегация тромбоцитов, %	53,7 ± 1,47	65,1 ± 1,45*	76,0 ± 1,32***
Фибриноген, г/л	3,06 ± 0,31	5,90 ± 0,24***	5,45 ± 0,28**
РФМК, (г/л) × 10 <sup>-2</sup>	1,42 ± 0,25	14,3 ± 1,05***	14,3 ± 1,22***
Антитромбин-III, %	94,7 ± 2,0	71,6 ± 1,70**	73,4 ± 1,02**
Плазминоген, %	99,4 ± 1,37	75,6 ± 2,05**	78,4 ± 1,93**
Фибринолиз, %	14,7 ± 0,62	8,21 ± 0,74	8,29 ± 0,72**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  по отношению к показателям здоровых лиц.

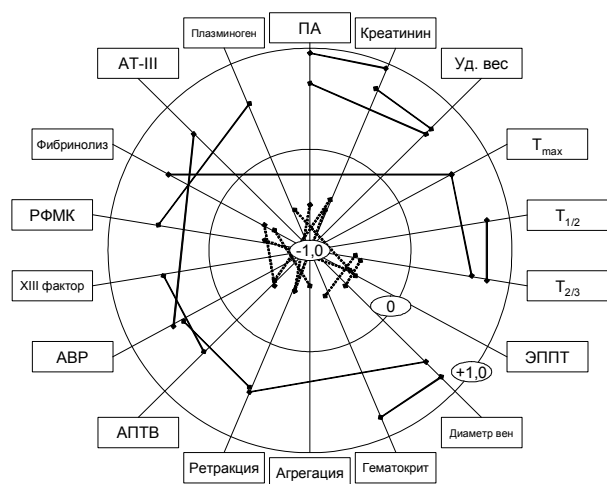


Рис. 1. Плеяда корреляционных взаимоотношений параметров протеолитической активности мочи, показателей функции почек, уродинамики, венозной гемодинамики малого таза и системы гемостаза у здоровых лиц.

$$ПА = 0,903 \times К + 0,218 \times АТ + 0,199 \times Фз - 0,164 \times T_{1/2}$$

где ПА – протеолитическая активность мочи;  
 К – концентрация креатинина мочи;  
 АТ – агрегация тромбоцитов;  
 Фз – уровень фибринолиза в плазме крови;  
 $T_{1/2}$  – время полувыведения радиофармпрепарата из почки.

Протеолитическая активность мочи у здоровых лиц имеет согласованные изменения с показателями, характеризующими фильтрационную функцию почек, уродинамику верхних мочевыво-

дящих путей и сосудисто-тромбоцитарное и фибринолитическое звенья системы гемостаза. Таким образом, состояние локального эндогенного протеолиза в мочевыводящих путях определяется, прежде всего, состоянием функции почек и механизмов, ее обеспечивающих – кровоснабжения и уродинамики.

У больных острым необструктивным пиелонефритом при построении квадратной корреляционной матрицы из 21 переменной (21 × 21) было выявлено 36 достоверных коэффициентов корреляции  $r$  ( $17,1 \pm 2,61\%$  из 210 возможных). Это достоверно больше, чем количество достоверных взаимосвязей в идентичной матрице здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Среди них 15 положительных и 21 отрицательная. При обструктивном пиелонефрите было выявлено 14 достоверных коэффициентов корреляции  $r$  ( $11,7 \pm 2,94\%$  из 120 возможных). Из них 6 положительных и 8 отрицательных. На рис. 2 все они представлены в виде плеяды корреляционных взаимоотношений.

Наглядно видно, что значения протеолитической активности мочи при остром пиелонефрите коррелируют с ее удельным весом и креатинином, то есть, зависят от состояния функции почки. Имеется взаимосвязь протеолитической активности и концентрации креатинина мочи с показателями системы гемостаза: положительные корреляции с активностью антитромбина-III и фибринолизом и отрицательные с вязкостью крови, уровнем фибриногена и РФМК. Это свидетельствует о негативном воздействии процессов гиперкоагуляции на функцию почки, в том числе, синтетическую. Таким образом, состояние локального эндогенного протеолиза в мочевыводящих путях у больных острым пиелонефритом тесно взаимосвязано с нарушени-

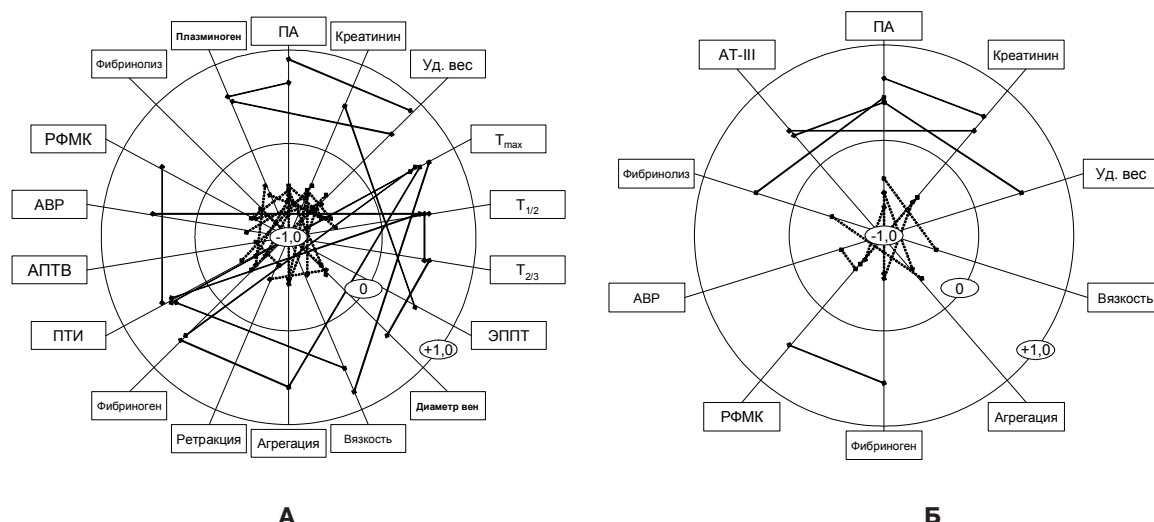


Рис. 2. Плеяды корреляционных взаимосвязей показателей больных острым необструктивным (А) и обструктивным (Б) пиелонефритом.

ями функции почки, в основе которых лежат нарушения уродинамики и, что особенно характерно для воспалительного процесса, нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови.

Линейное уравнение регрессии для протеолитической активности мочи больных острым необструктивным пиелонефритом имеет следующий вид:

$$PA = 0,440 \times UB + 0,443 \times Fz - 0,391 \times T_{max} + 0,241 \times T_{2/3} - 0,223 \times Fh.$$

При обструктивном пиелонефрите:

$$PA = -0,426 \times RFMK + 0,336 \times K + 0,322 \times Fz + 0,223 \times UB,$$

где PA — протеолитическая активность мочи, вырабатываемой пораженной почкой;  
 UB — удельный вес мочи из пораженной почки;  
 Fz — фибринолиз плазмы крови;  
 $T_{max}$  — время максимального накопления радиофармпрепарата в пораженной почке;  
 $T_{2/3}$  — время выведения 1/3 активности радиофармпрепарата из пораженной почки;  
 Fh — концентрация фибриногена в плазме крови;  
 RFMK — концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови;  
 K — концентрация креатинина мочи из пораженной почки.

Из представленных уравнений и набора признаков, вошедших в них, можно сделать вывод, что уровень протеолитической активности мочи при остром необструктивном пиелонефрите определяется в основном состоянием почечной функции, уродинамики верхних мочевыводящих путей, сбалансированностью коагуляционных и фибринолитических процессов в циркулирующей крови и активностью воспаления. Именно с показателями, характеризующими эти звенья патогенеза, протеолитическая активность мочи имеет четко выраженные согласованные изменения.

При обструктивном пиелонефрите протеолитическая активность мочи зависит от функции почек.

Она же, в свою очередь, зависит от выраженности гиперкоагуляционных изменений, которые тем тяжелее, чем активнее воспалительный процесс.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальный эндогенный протеолиз в мочевыводящих путях — важный саногенетический механизм, нарушение которого во многом определяет течение острого воспалительного процесса в органах мочеполовой системы. Недостаточность его при острых бактериальных процессах в урологии обусловлена угнетением синтетической функции почек вследствие нарушений уродинамики, регионарной гемодинамики и микроциркуляции, гемостазиологическими расстройствами и нарушением реологических констант крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х. Активаторы фибринолиза в метафилактике камнеобразования при нефролитиазе / С.Х. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук, Е.Т. Голощапов // Урол. и нефрол. — 1999. — № 3. — С. 13 — 15.
2. Жила В.В. Местный фибринолиз почек / В.В. Жила, Ю.И. Кушнирук. — Киев: Наукова думка, 1986. — 168 с.
3. Малышев А.В. Протеолитическая активность мочи и функция почек у больных острым пиелонефритом / А.В. Малышев, С.Ю. Козлов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 5, Т. 2. — С. 73 — 76.
4. Фибринолитическая активность мочи при хроническом гломерулонефрите и амилоидозе / Л.В. Подорожская, Г.В. Андреев, Л.П. Полянцева, И.Д. Бумблите // Вопросы мед. химии. — 1999. — № 2. — С. 158 — 164.
5. Beqaj S. Identification of cells responsible for urokinase-type plasminogen activator synthesis and secretion in human diploid kidney cell cultures / S. Beqaj, A.M. Shah, J.M. Ryan // In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. — 2004. — Vol. 40, N 3 — 4. — P. 102 — 107.

6. Brown P.A. Urokinase-plasminogen activator is synthesized in vitro by human glomerular epithelial cells but not by mesangial cells / P.A. Brown [et al.] // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 45, N 1. P. 43–47.

7. Kenichi M. Renal synthesis of urokinase type-plasminogen activator, its receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 in diabetic nephropathy in rats:

modulation by angiotensin-converting-enzyme inhibitor / M. Kenichi [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 144, N 2. — P. 69–77.

8. Seno Y. Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract / Y. Seno [et al.] // *Acta Med. Okayama.* — 2005. — Vol. 59, N 3. — P. 79–87.