

Rafał Donderski¹, Krzysztof Bednarski², Jacek Manitius¹

¹Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Oddział Nefrologii ze Stacją Dializ, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Białkomocz a postęp przewlekłej choroby nerek

Czy rodzaj wydalanych białek może wpływać na przebieg przewlekłej choroby nerek?

Proteinuria and progression of chronic kidney disease. Does the kind of excreted protein affect progression of renal disease?

STRESZCZENIE

Nadmierne wydalenie białek z moczem charakterystyczne dla pierwotnych chorób kłębuszków nerkowych zależy od 2 zasadniczych mechanizmów: zwiększonej przepuszczalności ściany naczyń włosowatych kłębuszków oraz zaburzenia mechanizmu resorpcji białek, a w szczególności tych o niskiej masie cząsteczkowej, przez komórki nabłonka cewek bliższych, spowodowane zwiększonym obciążeniem i/lub uszkodzeniem toksycznym, wskutek zwiększonej przepuszczalności bariery filtracyjnej. Bariera ta cechuje się selektywnością przepuszczalności zależnej od wielkości cząsteczek obecnych w osoczu oraz ich ładunku. Wraz ze wzrostem stopnia zaburzenia integralności strukturalnej ścian naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych rośnie nie tylko ilość białek, ale w świetle cewek pojawiają się białka o większym promieniu i masie cząsteczki, a ponadto dochodzi do zaburzenia selektywności bariery filtracyjnej. Poczynając pojawia się selektywny białkomocz, a do-

minującym białkiem jest albumina (masa cząsteczkowa — 69 kD, promień cząsteczki — 36Å). Przy rosnącym stopniu uszkodzenia kłębuszków ściany naczyń włosowatych są pokonywane przez coraz większą liczbę białek o większej masie cząsteczkowej, a na przykład ilość IgG (masa cząsteczkowa — 150 kD, promień cząsteczki — 55 Å) w świetle cewek wyraźnie wzrasta. Jak się od dłuższego czasu uważa, rodzaj wydalanych białek może być lepszym wyznacznikiem stopnia uszkodzenia ściany naczyń włosowatych kłębuszków niż całkowita wielkość białkomoczu, może mieć on ponadto wpływ na odpowiedź na leczenie i dalsze rokowanie u chorych z białkomoczem. W niniejszej pracy autorzy pragną bliżej zaprezentować ten problem.

Słowa kluczowe: pierwotne choroby nerek, białkomocz, rodzaj wydalanych białek, uszkodzenie śródmiąższu

ABSTRACT

Massive proteinuria in the case of glomerular disease is an effect of derangements in filtration barrier and disorders of proteins resorption (concerning mainly low-molecular proteins) by the epithelial cells of proximal tubules. The barrier's permeability is selective and depends on the size of the molecules in the plasma and their charge. The growing intensity of disorders of structural integrity of glomeru-

Adres do korespondencji: Dr med. Rafał Donderski
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./faks: 052 585 40 30
e-mail: rafdon@o2.pl
Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 3, 194-199
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 09.05.2006 Przyjęto do druku: 12.06.2006

lar capillary walls is accompanied not only by the increased amount of proteins; proteins of larger molecule radius and larger molecular weight appear in the tubular lumens; the selectivity of the filtration barrier is disturbed. Initially, selective proteinuria appears, with albumin (molecular weight — 69 kD, molecular radius — 36 Å) as the dominant protein. With increasing damage to the glomeruli, a growing amount of proteins with greater molecular weight gets through the capillary walls and the amount of, e.g., IgG (molecular weight — 150 kD, molecular radius — 55 Å) in the tubular lumen increases rapidly. It has been believed for a long time that the sort of excreted proteins can be a better indicator of the damage to the glomerular capillary walls than the total protein excreted with urine; it can also affect the response to treatment and prognostication for patients with proteinuria. We would like to discuss the problem in this paper.

Key words: primary renal diseases, proteinuria, sort of excreted protein, interstitial damage

Wstęp

Białkomocz obserwowany w przebiegu wielu chorób nerek, w tym pierwotnych chorób kłębuszków nerkowych, jak również nefropatii cukrzycowej, jest konsekwencją nieprawidłowego, nadmiernego przesączania białek przez błonę filtracyjną kłębuszków nerkowych oraz późniejszej zaburzonej ich resorpcji przez komórki cewek nerkowych. Od wielu lat białkomocz uważa się za jeden z najistotniejszych czynników rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz wskaźnik powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji pacjentów [1].

Białkomocz jest nie tylko wskaźnikiem pozwalającym na określenie ciężkości procesu chorobowego toczącego się w kłębuszkach, lecz również jest czynnikiem przyczyniającym się do uszkodzenia cewkowo-śródmiaższowego decydującego o tempie rozwoju każdej przewlekłej nefropatii, niezależnie od pierwotnego bądź wtórnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych. Od dłuższego czasu wiadomo, że białkomocz jest silną nefrotoksyną niszczącą mezangium kłębuszka oraz wywołującą stan zapalny w obrębie tkanki śródmiaższowej [2].

W warunkach zwiększonego obciążenia cewek ładunkiem białkowym dochodzi do stanu zapalnego z udziałem licznych prozapalnych cytokin, chemokin czy też czynników wzrostu. Obserwuje się zwiększone stężenie takich wskaźników zapalnych jak czynnik chemotaktyczny dla monocytów-1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein*), cytokin *regula-*

ted on activation, T-cell expressed and secreted (RANTES), czy też transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor- β*) [3].

W przebiegu tych procesów stwierdza się również migrację i naciekanie śródmiaższu przez komórki zapalne, a także nasilone odróżnicowanie komórkowe, czyli przekształcanie komórek nabłonka cewek w fibroblasty i miofibroblasty. Te elementy komórkowe, jak również obecność nacieków z komórek jednojądrzastych (makrofagów, limfocytów), wydają się odgrywać kluczową rolę w uszkodzeniu i włóknieniu śródmiaższu [4].

Prawdopodobnie istotne znaczenie kliniczne w aspekcie stopniowego pogarszania się filtracji kłębuszkowej może mieć nie tylko stopień uszkodzenia bariery filtracyjnej, wielkość białkomoczu i czas jego trwania, ale również skład jakościowy wydalanych białek. Wyniki badań klinicznych dowiodły, iż cechy jakościowe białkomoczu są lepszymi czynnikami prognostycznymi progresji przewlekłej choroby nerek niż cechy ilościowe [5].

Zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych kłębuszków może dotyczyć białek drobnocząsteczkowych (LMW, *low molecular weight-protein*), o masie cząsteczkowej poniżej 50 kDa, takich jak α_1 -mikroglobulina, β_2 -mikroglobulina, jak również średnicząsteczkowych (MMW, *medium molecular weight-protein*) o masie cząsteczkowej 50–100 kDa, do których zalicza się transferynę, apotransferynę i albuminę. Wraz z nasileniem czynnościowego i strukturalnego uszkodzenia błony filtracyjnej następuje utrata białek wielkocząsteczkowych (HMW, *high molecular weight-protein*), takich jak immunoglobuliny M i G, lipoproteiny, niektóre składniki dopełniacza, ferrytyna oraz czynniki wzrostu, na przykład wykrywalny w płynie cewkowym TGF- β czy cytokiny [6].

W badaniach przeprowadzonych w Niemczech na początku lat 90. ubiegłego wieku wykazano współzależność między rodzajem wydalanych z moczem białek i enzymów cewkowych a naturalnym przebiegiem choroby nerek i stopniem uszkodzenia cewek nerkowych. Dzięki analizie stężeń albuminy, α_1 -mikroglobuliny, IgG, α_2 -makroglobuliny oraz N-acetylo- β -D-glukozaminidazy (beta-NAG) w moczu, możliwe stało się odróżnienie kłębuszkowej oraz cewkowej przyczyny białkomoczu. Alfa-1 mikroglobulinę uznano dobrym wskaźnikiem odróżniającym pierwotną glomerulopatię od nefropatii cewkowo-śródmiaższowej. Ponadto wykazano, iż jest możliwa także wczesna identyfikacja przyczyn białkomoczu i rozróżnienie jego etiologii kłębuszkowej czy też cewkowej między innymi dzięki oznaczeniu wielkości wydalania α_2 -makroglobuliny z moczem, ale pod

warunkiem, że stężenie albumin wydalanych z moczem jest większe niż 100 mg/l [7].

Celowe wydaje się więc przedstawienie problemu białkomoczu z uwzględnieniem analizy jakościowej wydalanych białek i wynikających z tego korzyści diagnostycznych.

Białkomocz niskocząsteczkowy

Przesączone przez ściany naczyń włosowatych kłębuszków białka o średniej i wysokiej masie cząsteczkowej współzawodniczą między sobą i z białkami niskocząsteczkowymi w procesie resorpcji przez komórki nabłonka cewek bliższych. Gdy mechanizm ten staje się niewydolny, niektóre z przechodzących białek niezależnie od masy cząsteczkowej, w tym białka niskocząsteczkowe, pojawiają się w moczu. Z uwagi na wspomnianą niewydolność mechanizmów resorpcji dochodzi do stopniowej utraty integralności komórek cewek bliższych, zaburzenia ich funkcji lizosomalnej i zmian morfologicznych tych komórek (zanik struktury rąbka szczoteczki). W rezultacie, resorpcja wszystkich białek, w tym fizjologiczna resorpcja białek niskocząsteczkowych, ulega coraz większemu zaburzeniu, co prowadzi do ich zwiększonego wydalania z moczem. Analizując problem białkomoczu niskocząsteczkowego, należy pamiętać o obecności w moczu frakcji białkowych, takich jak α_1 -mikroglobulina (masa cząsteczkowa 31 kD) lub β_1 -mikroglobulina (masa cząsteczkowa 11,8 kD), których obecność może stanowić bardziej wiarygodny wyznacznik stopnia uszkodzenia cewek i śródmiąższu niż całkowita wielkość białkomoczu. W pracach Bazziego i wsp. [8] dotyczących idiopatycznej nefropatii błoniastej wykazano, że wydalanie pewnych określonych białek, takich jak niskocząsteczkowa α_1 -mikroglobulina oraz wielkocząsteczkowa IgG, lepiej koreluje ze stopniem uszkodzenia śródmiąższu (ocenianym histopatologicznie) i ma większą wartość predykcyjną pozwalającą ocenić odpowiedź na terapię immunosupresyjną oraz stan funkcjonalny nerek w porównaniu z dobową utratą białka. Ponadto okazało się, iż u wszystkich chorych z niskim stężeniem wydalanej IgG (tj. < 100 mg/g/Cr) obserwuje się remisję kliniczną choroby (potencjalnie odwracalne uszkodzenie struktury kłębuszka). Natomiast zwiększone wydalanie α_1 -mikroglobuliny mogłoby świadczyć o nasileniu uszkodzenia tkanki śródmiąższowej nerek.

Białkomocz średnicząsteczkowy i wielkocząsteczkowy. Znaczenie albuminurii

W warunkach fizjologicznych niewielkie ilości albumin są obecne w moczu (z wyjątkiem przypadków genetycznie uwarunkowanej analbuminemii).

Albuminuria, czyli zwiększone wydalanie albumin z moczem powyżej 30 mg/dobę (zawarte w przedziale od 30–300 mg/d.), jest konsekwencją następujących mechanizmów: nieprawidłowego przenikania białek przez kłębuszki, spowodowanego zwiększoną przepuszczalnością ścian naczyń włosowatych kłębuszka oraz późniejszej zaburzonej resorpcji przez komórki nabłonka cewek bliższych (w których w warunkach fizjologicznych ulegają one zupełnej resorpcji) bądź też obu tych procesów. W fizjologicznych procesach resorpcji uczestniczą aktywnie receptory obecne na powierzchni nabłonka cewek: megalina i kubilina oraz struktury lizosomalne nabłonka cewek. Wychwytywanie białek powoduje, iż w wyniku aktywacji komórek cewkowych dochodzi do zwiększonej produkcji wspomnianych cytokin, chemokin oraz macierzy pozakomórkowej.

Albuminuria jest dobrze znanym wskaźnikiem na przykład zagrażającej nefropatii cukrzycowej, jak również wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia sercowo-naczyniowego u chorych z przewlekłą chorobą nerek i w populacji ogólnej [9].

Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe wiąże się z uogólnioną dysfunkcją śródbłonnków towarzyszącą albuminurii, wyprzedzającą, jak powszechnie wiadomo, rozwój jawnych zmian miażdżycowych i wynikających stąd powikłań. Coraz częściej podkreśla się znaczenie oznaczenia albuminurii w populacji ogólnej w celu oceny obecności zagrożenia rozwoju przewlekłej choroby nerek w przyszłości, niezależnie od innych czynników ryzyka [10].

Ponadto warto pamiętać o zdolności albumin do wiązania wolnych kwasów tłuszczowych, wielu leków, bilirubiny, jonów wapnia, czy też substancji biologicznie czynnych, na przykład leukotrienów, tromboksanu A₂, inaktywacji prostanoidów (PGD₂, PGE₂) oraz zdolności wychwytywania wolnych rodników tlenowych, co jest, jak się wydaje, przejawem naczynioochronnego działania albumin [11].

Natomiast wolne kwasy tłuszczowe związane z albuminami, a także lipidy otoczone białkiem przyczyniają się do nasilenia uszkodzenia cewkowo-śródmiaższowego w większym stopniu niż same albuminy, co wykazano na modelach zwierzęcych [12].

Same albuminy nawet w większej ilości nie są toksyczne dla cewek, ponieważ dopiero po związaniu z kwasami tłuszczowymi i ich metabolitami stają się toksyczne. Przy rosnącym stopniu uszkodzenia kłębuszków nerkowych, ściany naczyń włosowatych są pokonywane przez coraz większą ilość białek o większej masie cząsteczkowej, co powoduje, że w płynie cewkowym wzrasta zawartość IgG (masa cząsteczkowa — 150 kD, promień cząsteczki — 55 Å), a w ciężkich przypadkach klinicznych do światła

cewek docierają nawet białka, takie jak α_1 -makroglobulina (masa cząsteczkowa — 720 kD, promień cząsteczki — 90 Å) i IgM (masa cząsteczkowa — 900 kD, promień cząsteczki — 120 Å).

Wiadomo również, że złe rokowanie w aspekcie stopniowego pogarszania się funkcji nerek dotyczy zarówno przypadków znacznego białkomoczu, jak i białkomoczu nieselektywnego [13].

Cenną metodą diagnostyczną pozwalającą określić rodzaj wydalanych białek jest ocena ich masy cząsteczkowej na podstawie elektroforetycznego rozdzielania białek metodą SDS-PAGE. Jest to rozdzielanie białek na żelu poliakrylamidowym w obecności dodecylsiarczanu sodu. Na podstawie tej metody białka wydalane z moczem można podzielić na wspomniane wcześniej białka o wysokiej masie cząsteczkowej tj. powyżej 100 kD (HMW-protein, *high molecular weight protein*), białka o pośredniej masie cząsteczkowej (MMW-protein, *medium molecular weight protein*) oraz białka o małej masie cząsteczkowej (LMW-protein, *low molecular weight protein*), np. α_1 -mikroglobulina.

Z prac Woo i wsp. [14] dotyczących przypadków chorych z nefropatią IgA przebiegających z białkomoczem wynika, iż obecność białek niskocząsteczkowych oceniana metodą SDS-PAGE w istotnym stopniu wiązała się z częstszym występowaniem istotnego klinicznie pogorszenia funkcji nerek w ciągu 6-letniej obserwacji.

Do podobnych wniosków doszli Bazzi i wsp. [15], którzy ocenili 145 pacjentów z białkomoczem w przebiegu pierwotnych glomerulopatii [ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*), nefropatia błoniasta, błoniasto-rozplamowe kłębuskowe zapalenie nerek]. Chorzy, u których stwierdzono obecność w moczu białek niskocząsteczkowych (< 20 kD) wykazywali większe stężenie kreatyniny, większy białkomocz oraz większy stopień destrukcji śródmiąższu. Również odpowiedź na leczenie immunosupresyjne (sterydy z cyklofosfamidem) była gorsza w grupie chorych z niskocząsteczkowym białkomoczem.

Ponadto zwiększone wydalanie z moczem α_1 -mikroglobuliny (masa cząsteczkowa — 31,8 kDa) oraz IgG (masa cząsteczkowa — 150 kDa) wiązało się ze zwiększonym prawdopodobieństwem występowania oporności na leczenie w przypadkach nefropatii błoniastej [8]. Złe rokowanie u chorych z pierwotnymi glomerulopatiami i zwiększonym wydalaniem α_1 -mikroglobuliny i IgM (masa cząsteczkowa — 300 kDa) w swoich pracach potwierdzili również Bakoush i wsp. [16].

Ta sama grupa badaczy niedawno potwierdziła u pacjentów z białkomoczem i różnymi chorobami kłębuszkowymi, że wartość wskaźnika selektywności (SI, *selectivity index*) dla IgG/transferyny poniżej lub powyżej 0,2 jest istotnie skorelowana ze stopniem zmian w tkankach. Zaproponowali oni również inny pomiar SI, oparty na porównaniu stopnia usuwania IgM (zamiast IgG) i stopnia usuwania albuminy (zamiast transferyny), zakładając, że wyższa masa cząsteczkowa IgM w porównaniu z IgG może doprowadzić do ujawnienia poważniejszych uszkodzeń w ścianie naczyń włosowatych kłębuszków. W wyniku wielokrotnej analizy regresyjnej stwierdzono, że IgM-SI, w przeciwieństwie do szybkości wydalania albuminy, jest istotnym czynnikiem prognostycznym zaniku funkcji nerek [16].

Z kolei Mackinnon i wsp. [17], analizując skład moczu chorych z białkomoczem w przebiegu pierwotnych glomerulopatii i nefropatii cukrzycowej, stwierdzili, iż białkomocz HMW w odróżnieniu od MMW i LMW najsilniej koreluje z tempem progresji przewlekłej choroby nerek. Jednocześnie autorzy ci nie znaleźli związków między wydalaniem transferyny z moczem a rozwojem uszkodzenia nerek wcześniej opisywanych w badaniach *in vitro*.

Wartość prognostyczna wielkości białkomoczu i uszkodzenia cewek nerkowych

Dostępne wyniki badań z ostatniej dekady wskazują, że we wszystkich chorobach kłębuszkowych wielkość białkomoczu, łącznie ze stopniem uszkodzeń cewek nerkowych, jest najlepszym wskaźnikiem prognostycznym tempa rozwoju przewlekłej choroby nerek. Analiza patomechanizmów białkomoczu uzasadnia uwzględnienie wartości tych dwóch parametrów jako wskaźników prognostycznych. Wielkość białkomoczu jest wskaźnikiem nasilenia zmian w ścianie naczyń włosowatych kłębuszków oraz zmiany ich przepuszczalności i dlatego może być dobrym znacznikiem całkowitego stopnia ich uszkodzenia.

We wszystkich chorobach kłębuszkowych z nieselektywnym białkomoczem różna ilość białek wielkocząsteczkowych docierających do światła cewek jest wyrazem różnego stopnia nasilenia zakłóceń selektywności ze względu na wielkość cząstek białek, przy zachowanej selektywności ze względu na ładunek. Potwierdzono to w badaniu, w którym porównywano współczynniki przesiewu (separacji) dekstranów bez ładunku i anionowego siarczanu dekstranu w grupie kontrolnej bez białkomoczu i w dwóch grupach pacjentów z zespołem nerczycowym

z nefropatią ze zmianami minimalnymi i z nefropatią błoniastą. Wykazano także, że przepuszczalność w stosunku do dużych obojętnych cząsteczek dekstranu, obecnych u wszystkich pacjentów z zespołem nerczycowym, jest bardziej widoczna u pacjentów z nefropatią błoniastą, w której zachodzi znaczne zakłócenie selektywności opartej na wielkości [18].

Badania wykonane w Stanach Zjednoczonych u pacjentów z nefropatią błoniastą i z nefropatią IgA przeprowadzono za pomocą Ficollu (hydrofilnego polimeru sacharozy) jako wskaźnika. W porównaniu z dekstranami, współczynniki przepuszczalności dla wszystkich zatrzymanych molekuł Ficollu (prawdopodobnie dlatego, że ich struktura nie została zmieniona podczas przejścia przez kłębuszki) były niższe niż dla dekstranu w grupie kontrolnej bez białkomoczu. U pacjentów z nefropatią błoniastą parametry bariery kłębuszkowej zmierzone przy użyciu Ficollu różniły się od grupy kontrolnej. Autorzy potwierdzili, że znaczna immunoglobulinuria może być spowodowana zaburzeniami selektywności bariery opartej na wielkości, podczas gdy znaczną albuminurię łatwiej można wyjaśnić za pomocą zaburzenia selektywności opartej na ładunku [19].

Należy podkreślić, że nie tylko uszkodzenia strukturalne, ale także zmiany hemodynamiczne w kłębuszkach wywołane czynnikami przednerkowymi (zmiany ciśnienia systemowego), jak i nerkowymi (miejscowa synteza prostaglandyn, ATII, kinin) wpływają na przepuszczalność ścian naczyń włosowatych kłębuszków w stosunku do białek. Wpływ mają tutaj takie czynniki, jak: przezkłębuszkowe ciśnienie filtracyjne, szybkość przepływu osocza przez naczynia włosowate kłębuszków, różnica ciśnień hydrostatycznych między naczyniami włosowatymi w kłębuszkach oraz stężenie białek w osoczu tętniczek doprowadzających [20].

W badaniach przeprowadzonych w 2004 roku na grupie ponad 130 chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy wykazano ścisłą zależność między wartością proporcji albuminy do kreatyniny i transferyny do kreatyniny. Wykrycie w moczu tych chorych transferyny ściśle wiązało się z wydzielaniem albuminy wykrywanej w moczu testem paskowym (*albumin-specific dipstick test*). Wnioski z badań nad korelacją między obecnością transferyny i albuminy w moczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym prowadzą do zwiększenia wartości diagnostycznej równoczesnej oceny zawartości albuminy i transferyny w moczu jako wskaźnika powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [21].

Nasilony białkomocz wywołuje, jak już wcześniej wspomniano, wiele zmian w komórkach cewek

nerkowych, zwłaszcza proksymalnych. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* i na zwierzętach wykazano znaczne nasilenie zmian zapalnych stymulowanych przez wydalaną z moczem albuminę i transferynę. Komórki cewek bliższych są pobudzane do syntezy chemokin, takich jak czynnik chemotaktyczny dla monocytów-1 (MCP-1), które z kolei stymulują monocyty i limfocyty T do produkcji interleukiny 8 działającej prozapalnie i zwiększającej migrację leukocytów obojętnochłonnych do tkanki śródmiąższowej cewek bliższych. Wywołuje to zmiany zapalne i włóknienie śródmiąższu. Stosowanie w doświadczeniach na zwierzętach terapii genowej anty-MCP-1, w znacznym stopniu zmniejszyło te niekorzystne procesy. Rola tego typu „antychemokinowej terapii genowej” jest również ściśle powiązana z hamowaniem syntezy składowych dopełniacza i glikoproteiny mającej silne właściwości adhezyjne — osteopontyny [22].

Składowe układu dopełniacza w coraz bardziej znaczący sposób oddziałują na rozwój przewlekłej choroby nerek. Wykazano znaczący wzrost ich syntezy w uporczywym białkomoczu w warunkach *in vivo* oraz w hodowli tkankowej ludzkich komórek nabłonka cewek proksymalnych (PTEC, *proximal tubular epithelial cells*), gdzie wzrost stężeń dopełniacza był stymulowany przez białka o ciężarze cząsteczkowym 30–100 kD. Przede wszystkim podkreślano stymulujący wpływ na syntezę składowej C3 dopełniacza pod wpływem takich białek, jak apotransferyna i transferyna. Ponadto stwierdzono, że żelazo zawarte w transferynie wykazuje cytotoksyczność wobec komórek cewek proksymalnych. Z kolei Mackinnon i wsp. [17], jak już wspomniano, w prowadzonym badaniu nie wykazali zależności między stężeniem transferyny zawartej w moczu a stopniem upośledzenia funkcji nerek.

W kilku badaniach potwierdzono wcześniejszą przytaczaną już hipotezę, iż również wolne kwasy tłuszczowe, łączące się z reabsorbowanymi w komórkach cewek bliższych białkami o średniej i dużej masie cząsteczkowej, stają się neurotoksyczne [23].

Amanda J. i wsp. [24] wykazali u chorych z kłębuszkowymi zapaleniami nerek przebiegającymi z białkomoczem powyżej 1,0 g zwiększoną utratę transferyny z moczem przy jednoczesnym kompensacyjnym wzroście stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Ferrytyna to białko o wysokiej masie cząsteczkowej (również białko ostrej fazy), ale przede wszystkim magazyn kationów dwuwartościowego żelaza. Zwiększony ładunek żelaza traconego z moczem może przyczyniać się do wzrostu produkcji wolnych rodników uszkadzających nabłonek cewek nerkowych, co może również powodować rozwój przewlekłej

choroby nerek. Autorzy badania podkreślają związek między podwyższonym stężeniem ferrytyny a białkomoczem, jednocześnie do końca nie wyjaśniono jej związków z zaawansowaniem procesów miażdżycy naczyń u chorych z białkomoczem [24].

Pojawiają się różne sposoby zahamowania uszkodzenia śródmiąższu. Obok powszechnie znanych nefroprotekcyjnych działań inhibitorów konwertazy, sartanów czy też niektórych długodziałających antagonistów wapnia obiecujące wyniki uzyskano na przykład w czasie doustnego stosowania czynnika wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*) u szczurów z doświadczalnie wywołaną przewlekłą chorobą nerek, którego podawanie powodowało znaczące zmniejszenie morfologicznych wykładników uszkodzenia śródmiąższu (obserwowano zahamowanie procesów transdifferencjacji komórek nabłonka cewek w fibroblasty) oraz zwiększenie lokalnej aktywności fibrynolitycznej, czyli zmniejszenie stężenia PAI-1 i inhibitora tkankowej metaloproteinazy-1, zwiększenie ekspresji metaloproteinazy-9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase-9*) [25].

Podsumowując, można stwierdzić, iż wydaje się, że rodzaj wydalanych białek może być istotnym wyznacznikiem stopnia uszkodzenia kłębuszków nerkowych w porównaniu z całkowitą wielkością białkomoczu, a ponadto może wpływać na odpowiedź na leczenie oraz dalsze rokowanie u chorych z białkomoczem.

PIŚMIENICTWO

1. Walls J.: Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37 (supl. 2): S13–S16.
2. Noronha I.L., Fujihara C.K., Zatz R.: The inflammatory component in progressive renal disease—are interventions possible? *Neph. Dial. Transp.* 2002; 17: 363–368.
3. Manitius J., Sulikowska B., Śmigiel-Staszak D.: Zwiększenie cewkowo-śródmiąższowe — wybrane mechanizmy i ich potencjalna rola w odwracalności progresji chorób nerek.
4. Jinde K., Nikolic-Paterson D., Huang X. i wsp.: Tubular phenotypic change in progressive tubulointerstitial fibrosis in human glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Diseases* 2001; 38 (4): 761–769.
5. D'Amico G., Bazzi C.: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International* 2003; 63: 809–825.
6. Zandi-Nejad K., Eddy A., Glasscock R.J.: Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney International* 2004, 66 (supl. 92): 76–89.
7. Guder W.G., Hofmann W.: Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions. *Clinical Nephrology* 1992; 38 (supl. 1): S3–S7.
8. Bazzi C., Petrini C., Pizza V. i wsp.: Urinary excretion of IgG and α_2 -microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am. Jour. Kidney Diseases* 2001; 38 (2): 240–248.
9. de Zeeuw D.: Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment. *Kidney Int.* 2004; 66 (supl. 92): S2–S6.
10. Verhave J.C., Gansevoort R.T., Hillege H.L. i wsp.: An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int.* 2004; 66 (supl. 92): S18–S21.
11. Becker G.J.: Which albumin should we measure? *Kidney Int.* 2004; 66 (supl. 92): S16–S17.
12. Kamijo A., Kimura K., Sugaya T. i wsp.: Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney International* 2002; 62: 1628–1637.
13. Bazzi C., Petrini C., Rizza V., Arrigo G. i wsp.: A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2000; 58: 1732–1741.
14. Woo K.T., Lau Y.K., Lee G.S.L. i wsp.: Pattern of proteinuria in IgA nephritis by SDS-PAGE: Clinical significance. *Clin Nephrol.* 1991; 36: 6–11.
15. Bazzi C., Petrini C., Rizza V. i wsp.: Characterisation of proteinuria in primary glomerulonephritides SDS-PAGE patterns: Clinical significance and prognosis value of low molecular weight ("tubular") proteins. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 27–35.
16. Bakoush O., Torffvit O., Rippe B. i wsp.: High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol. Dial. Transp.* 2001; 16: 1357–1363.
17. Mackinnon B., Shakerdi L., Deighan C.J. i wsp.: Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and progression of renal disease. *Clin. Nephrol.* 2003; 59, 4: 252–258.
18. Guash A., William M.D., Myers B.D.: Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2274–2282.
19. Blouch K., Deen W.M., Fauvel J.P. i wsp.: Molecular configuration and glomerular size selectivity in healthy and nephritic humans. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: F430–F437.
20. Brenner B., Bohrer M.P., Baylis C. i wsp.: Determinants of glomerular permselectivity: Insights derived from observations in vivo. *Kidney Int* 1977; 12: 229–237.
21. Zeller A., Haehner T., Battagay E., Martina B.: Diagnostic significance of transferrinuria and albumin-specific dipstick testing in primary care patients with elevated office blood pressure. *Journal of Human Hypertension* 2005; 19: 205–209.
22. Allison A. Eddy M.: Proteinuria and interstitial injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; vol. 19. No 2: 277–281.
23. Sydney Tang, Kar Neng Lai, Tak Mao Chan, Hui Y. Lan, Stephen K. Ho, Steven H.: Sack: Transferrin but not albumin mediates stimulation of complement C3 biosynthesis in human proximal tubular epithelial cells. *Am. J. Kid. Diseases* 2001; 37, 1: 94–103.
24. Branten J. i wsp. Serum ferritin levels are increased in patients with glomerular diseases and proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19, 11: 2754–2760.
25. Dworkin L.D., Gong R., Tolbert E.: Hepatocyte growth factor ameliorates progression of interstitial fibrosis in rats with established renal injury. *Kidney International* 2004; 65: 409–419.