

Профилактика формирования хронической болезни почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, Л. В. Куценко

Проблема формирования нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) остается актуальной в педиатрической нефрологии [1–3]. К факторам инициации нефросклероза, морфологического субстрата хронической болезни почек (ХБП), относят интратенальный рефлюкс, активность бактериального воспаления, гемодинамические нарушения, артериальную гипертензию, гипоксию, гиперфильтрацию в сохранных нефронах, протеинурию при гломерулопатиях [4–11].

Нарушение уродинамики — значимый фактор инициации нефросклероза [12–14]. Доказательствами роли ПМР в его инициации являются: ПМР обнаруживается у 85–100% детей и 50% взрослых со сморщиванием почек; у 30–60% детей с ПМР выявляется сморщивание почек; интерстициальный фиброз наблюдается у 25% детей с рецидивирующим пиелонефритом, из которых 30–50% имеют ПМР; частота сморщивания почек коррелирует со степенью рефлюкса [15–19]. Факторами риска развития интерстициального фиброза являются: III–V степень ПМР, двусторонний ПМР, интратенальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, генетические факторы (DD фенотип гена АКФ) [20].

Известно, что ПМР — одна из частых причин нарушения уродинамики, развития рефлюкс-нефропатии у детей [21]. При изучении ПМР установлено, что ХБП развивается преимущественно у больных с тяжелой степенью ПМР [22]. Тяжесть ПМР и степень выраженности морфологических изменений находятся в прямой зависимости [23]. Длительно существующий ПМР приводит к деструкции и сморщиванию почек. В настоящее время обсуждаются три основных механизма инициации интерстициального фиброза при ПМР: дисплазия почечной ткани в сочетании с ПМР; «стерильный» персистирующий ПМР, запускающий иммунологический механизм развития нефросклероза; деструкция почки в результате инфицированного ПМР в чашечно-лоханочную систему и сосочки. Эти механизмы могут существовать как в отдельности, так и в сочетании друг с другом [24].

Представления о значении ангиотензина II в формировании нефросклероза явились основой для разработки современной стратегии нефропротекции, основанной на фармакологическом ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Исследованиями установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) способствуют торможению экспериментального нефросклероза, что объясняется нормализацией внутрипочечной гемодинамики. Позднее на той же экспериментальной модели А. Фого установила связь между торможением нефросклероза и дозой иАПФ [25].

Ренопротективный эффект иАПФ подтверждается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, установивших замедление снижения скорости клубочковой фильтрации [26, 27].

Материалы и методы исследования

Цель исследования — оценить эффективность профилактики формирования ХБП у детей с ПМР без признаков рефлюкс-нефропатии.

Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 40 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с ПМР без признаков рефлюкс-нефропатии (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- возраст пациентов от 1 года до 18 лет включительно;
- наличие верифицированного диагноза ПМР по международным критериям.

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
- наличие рефлюкс-нефропатии.

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга.

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста:

Таблица 1 Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания		
Исследуемый признак	Больные ПМР, n = 40	
	n	%
Возраст		
1–3 года	5	12,5
4–7 лет	6	15
8–12 лет	16	40
13–17 лет	13	32,5
Пол		
Мальчики	22	55
Девочки	18	46,7

ФНО- α , ТФР- β . Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20°C до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анализа: «The BioSource Human IL-1 α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», «The BioSource Human TNF- α ELISA», «The BioSource Human TGF- β 1 ELISA» (BIOSOURCE, США). Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Проведено изучение внутрипочечной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме доплерографии почечных сосудов. Проводилась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам: Vs — максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек; Vd — конечная минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/сек [28].

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака [29].

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. Оценка эффективности терапии иАПФ проведена с помощью принципов доказательной медицины с оценкой снижения абсолютного риска (САР), снижения относительного риска (СОР); числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ); частоты исходов в контрольной группе (ЧИК), частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ) [30].

Результаты исследования

Проведена оценка эффективности профилактики формирования ХБП у детей с ПМР иАПФ — эналаприлом. Доза препарата подбиралась пациентам индивидуально в зависимости от возраста, веса ребенка. Использование препарата у детей до подросткового возраста было разрешено этическим комитетом ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга, на базе которой выполнялось исследование. Дети раннего возраста получали препарат в форме порошка в связи с невозможностью разделения имеющейся таблетированной формы менее 1,25 мг. Терапия проводилась в динамике одного года.

Проведено определение суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста в динамике одного года после назначения терапии иАПФ. Установлено снижение концентрации в суточном объеме мочи ИЛ-6 до $7,99 \pm 0,2$ пг/мл, ИЛ-8 до $10,35 \pm 0,27$ пг/мл, ФНО- α до $9,53 \pm 0,24$ пг/мл, ТФР- β до $6,94 \pm 0,32$ пг/мл у больных с ПМР (табл. 2).

Таблица 2		
Суточная экскреция цитокинов и факторов роста с мочой до и после лечения иАПФ		
Показатели	До назначения иАПФ	Через год после назначения иАПФ
ИЛ-6, пг/мл	$9,52 \pm 0,1^*$	$7,99 \pm 0,2^*$
ИЛ-8, пг/мл	$14,38 \pm 0,49^*$	$10,35 \pm 0,27^*$
ФНО- α , пг/мл	$11,48 \pm 0,31^*$	$9,53 \pm 0,24^*$
ТФР- β , пг/мл	$7,62 \pm 0,25^*$	$6,94 \pm 0,32^*$
Примечание. * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.		

В результате проведенного исследования установлено увеличение параметров внутрипочечной гемодинамики: Vs до $26,34 \pm 0,49$ мм/с, Vd до $12,5 \pm 0,15$ мм/с у детей с ПМР (табл. 3).

Нами установлено увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с изначальных $111,2 \pm 2,24$ мл/мин/1,73 м² до $117,9 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м² после терапии иАПФ в динамике одного года.

Эффективность терапии иАПФ — эналаприлом подтверждена методами доказательной медицины (табл. 4).

Показатели внутривисочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек до и после лечения иАПФ		
Показатели	До назначения иАПФ	Через год после назначения иАПФ
Vs, мм/сек	22,9 ± 0,4*	26,34 ± 0,49*
Vd, мм/сек	10,33 ± 0,3*	12,5 ± 0,15*
Примечание. * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.		

Показатели эффективности терапии иАПФ						
Показатель	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	p
ИЛ-6	56	44	36(18–57)	18(11–46)	6(3–11)	< 0,05
ИЛ-8	66	34	61 (14–82)	28 (8–37)	4 (3–10)	< 0,05
ФНО-α	59	41	34 (5–37)	17(4–33)	7 (8–112)	< 0,05
ТФР-β	56	44	16 (6–40)	9 (6–17)	13(6–14)	< 0,05
СКФ	46	54	6 (3–12)	6 (4–17)	25 (4–35)	< 0,05
Vd	42	58	42 (12–52)	21(11–34)	6 (3–8)	< 0,05
Vs	46	54	29 (16–43)	15 (10–34)	8 (4–11)	< 0,05

Обсуждение

Основными показателями эффективности проведенной терапии явилось снижение в суточном объеме мочи концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 18% ($p < 0,05$), ИЛ-8 на 28% ($p < 0,01$), провоспалительного ФНО-α на 17% ($p < 0,05$), просклеротического ТФР-β на 9% ($p < 0,05$), увеличение на 15% Vs ($p < 0,05$), на 21% Vd ($p < 0,05$) по данным доплерографии сосудов почек, увеличение на 6% СКФ у пациентов с ПМР, получавших иАПФ 1 год.

Проведенная оценка терапии иАПФ у детей доказывает эффективность нефропротективной терапии у пациентов с ПМР, отсутствие формирования у них рефлюкс-нефропатии, что подтверждается снижением в суточном объеме мочи у пациентов данных групп провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, просклеротического ТФР-β; улучшением показателей внутривисочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (Vd, Vs), увеличением СКФ.

Оценка эффективности терапии иАПФ обосновывает использование данной группы лекарственных препаратов в качестве меры профилактики формирования ХБП у пациентов с ПМР.

Литература

- Игнатова М. С. Детская нефрология. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 696 с.
- Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС, 2005. 718 с.
- Cerdon M. Reflux nephropathy // J. Pediatric urology. 2008. Vol. 4. P. 414–421.
- Картамышева Н. Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. С. 24.
- Паунова С. С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2004. 25 с.
- Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей. Информационно-методическое письмо / Под ред. Вялковой А. А. Оренбург, 2002. 18 с.
- Шейман Д. А. Патопизиология почки. СПб: БИНОМ; Невский диалект, 1999. С. 64–79.
- Eckardt K.-U., Bernhardt W. W., Weidemann A. et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease // Kidney International. 2005; № 68, S46-S51.
- Jung D. E., Koo J. W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux // Pediat. Soc. 2003. Vol. 46 (10). P. 987–982.
- Manotham K., Tanaka T., Matsumoto M. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia // Kidney International. 2004. Vol. 65, № 4. P. 871–880.
- Norman J. T., Clark I. M., Garcia P. L. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts // Kidney Int. 2000. Vol. 58. № 6. P. 2351–2366.
- Зоркин С. Н. Факторы риска развития повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2, № 1. С. 71–73.
- Gaione P., Ciofetta G., Collum G. et al. Renal damage in vesico-ureteric reflux // BJU International. 2004. Vol. 93 (4). P. 591–595.
- Zaffanello M., Franchini M., Brugnara M., Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children // J. Kidney diseases and transplantation. 2009. Vol. 20 (1). P. 57–68.

15. Лопаткин Н. А. (ред.) Урология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
16. Пекарева Н. А., Пантелеева Е. Ю., Лоскутова С. А., Чупрова А. В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 31–36.
17. Edwin A. S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective // *Pediatr Radiol*. 2008. Vol. 38. P. 76–82.
18. Jose M. P. S., Jose S. S. D., Eleonora M. L. et al. Independent risk factors for renal damage in a series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis // *Nephrology*. 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
19. Soylu A., Demir B. K., Türkmen M. et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux // *Pediatr Nephrol*. 2008. Vol. 23 (12). P. 2227–2232.
20. Silva J. M., Diniz J. S., Lima E. M. et al. Independent risk factors for renal damage in series of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis // *Nephrology (Carlton)*. 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
21. Bundy D. G., Serwint J. R. Vesicoureteral Reflux // *Pediatr Rev*. 2007. Vol. 28. P. 6–8.
22. Macedo C. S., Riyuzo M. C., Bastos H. D. Renal scars in children with primart vesicouetrtal reflux // *J Pediatr (Rio)*. 2003. Vol. 79 (4). P. 355–362.
23. Oh M. M., Jin M. H., Bae J. H. et al. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation // *J. Uroli* 2008. Vol. 180 (5). P. 1884–1885.
24. Swerkersson S., Jodal U., Sixt R. et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children // *J. Urol*. 2007. Vol. 178. P. 647–651.
25. Fogo A. B. Regression lines in chronic Kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003. Vol. 14 (11). P. 2990–2991.
26. Schreiber M. J., Jr. Preventing renal disease progression: can complete renin-angiotensin-aldosterone blockade work? // *Cleve Clin. J. Med*. 2008. V. 75. P. 699–700, 703–704.
27. Zaffanello M., Franchini M., Fanos V. New therapeutic strategies with combined renin-angiotensin system inhibitors for pediatric nephropathy // *Pharmacotherapy*. 2008. V. 28. P. 125–130.
28. Пыков М. И., Коровина Н. А., Скоков Ю. М. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей // *Ультразвуковая диагностика*. 1999. № 2. С. 63–69.
29. Delanghe J. R. How to estimate GFR in children // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009. V. 24. P. 714–716.
30. Хенеган К., Баденоч Д. Доказательная медицина / Пер. с англ. под ред. акад. РАМН. Петрова В. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 123 с.

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор
Е. В. Гунькова
Л. В. Куценко

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Омск

¹ Контактная информация: zorin2000@yandex.ru

Профилактика формирования хронической болезни почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, Л. В. Куценко
Для цитирования: Лечащий врач № 1/2019; Номера страниц в выпуске: 40-42
Теги: цитокины, факторы роста, функция почек, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента.