

Н.М. Зайкова<sup>1,2</sup>, В.В. Длин<sup>3</sup>, Л. Сеницына<sup>2</sup>, М. Косырева<sup>1</sup>,  
П. Стратулат<sup>2</sup>, А.А. Корсунский<sup>1</sup>

## РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии и инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, РФ;

<sup>2</sup>Институт матери и ребенка, г. Кишинев, Молдова;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

Цель работы – оценить влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на мочевой уровень профиброгенных факторов и ренопротективного эффекта в динамике лечения детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). В группу исследования вошли 62 ребенка в возрасте 1–14 лет (5,69±0,44 лет, 83,9% девочки), с различными степенями ПМР и рефлюкс-нефропатией (РН), получавших эналаприл в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев в качестве ренопротективной терапии. Эффективность терапии оценивали по данным статической нефросцинтиграфии с ДМСА, по уровню мочевины и креатинина в крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в пробе Зимницкого, по данным ультразвукового исследования почек с доплерографией. В динамике лечения определяли мочевой уровень профиброгенных факторов роста (TGFβ1 и AngII), микроальбуминурии (МАУ) и уровень β2-микроглобулина (β2-МГ). По результатам нашего исследования уже через полгода после назначения иАПФ у большинства больных с РН определялись снижение продукции факторов роста (Ang II и TGFβ1) и уменьшение микроальбуминурии, нормализация плотности мочи у 94,4% детей с 1–2 степени РН и у 85,7% детей с 3–4 степени РН, улучшение доплерографических характеристик отмечено в 78,8% случаев. У детей с 3–4-й степенью РН назначение иАПФ не привело к достоверному снижению факторов роста, а у детей, не получавших лечение иАПФ, отмечались сохранение низких резистивных показателей, дальнейшее снижение СКФ, повышение мочевой экскреции профиброгенных факторов роста и микропротеинурии. Авторы рекомендуют назначить эналаприл детям с ПМР при начальных стадиях РН.

**Ключевые слова:** рефлюкс-нефропатия, дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

**Цит.:** Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л. Сеницына, М. Косырева, П. Стратулат, А.А. Корсунский. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрия. 2016; 95 (5): 26–33.

N.M. Zaykova<sup>1,2</sup>, V.V. Dlin<sup>3</sup>, L. Sinitsyna<sup>2</sup>, M. Kosyreva<sup>1</sup>, P. Stratulat<sup>2</sup>, A.A. Korsunskiy<sup>1</sup>

## ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PREVENTION OF REFLUX NEPHROPATHY PROGRESSION IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

<sup>1</sup>Pediatrics and Infectious Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Mother and Child Institute, Chisinau, Moldova; <sup>3</sup>Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Контактная информация:

**Зайкова Наталья Михайловна** – к.м.н., асс. каф. педиатрии и инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, зав. инфекционным (боксованным) отделением ГДКБ им. Г.Н. Сперанского  
**Адрес:** Россия, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29  
**Тел.:** (499) 256-61-34, **E-mail:** nataliazaikova@mail.ru  
Статья поступила 24.07.16, принята к печати 19.09.16.

### Contact Information:

**Zaykova Natalia Mihailovna** – Ph.D. Associate prof. of Pediatrics and Infectious Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Infectious Department, G.N. Speransky City Children's Hospital  
**Address:** Russia, 123317, Moscow, Shmitovsky proezd, 29  
**Tel.:** (499) 256-61-34, **E-mail:** nataliazaikova@mail.ru  
Received on Jul. 24, 2016, submitted for publication on Sep. 19, 2016.

Objective of the research – to evaluate effect of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) on uric level of profibrogenic factors and renoprotective effects in dynamics of treatment of children with vesicoureteral reflux (VUR). The study group included 62 children aged 1–14 years (5,69±0,44 years, 83,9% girls), with varying degrees of VUR and reflux nephropathy (RN), treated with Enalapril in a dose of 0,2 mg/kg 1 time a day for 6 months as renoprotective therapy. Treatment efficacy was evaluated by static nephrosцинтиграфия with DMSA, level of urea and creatinine in the blood, glomerular filtration rate (GFR), Zimnitsky test and ultrasonography with dopplerography. In treatment dynamics uric level of profibrogenic growth factor (TGFβ1 and AngII), microalbuminuria (MAU) and β<sub>2</sub>-microglobulin (β<sub>2</sub>MG) were measured. According to study results, within 6 months after treatment with ACEI most patients with RN had decrease in production of growth factors (AngII and TGFβ1), decrease of microalbuminuria and normalization of urine density in 94,4% of children with 1–2 RN degree and in 85,7% of children with 3–4 RN degree; dopplerographic characteristics improved in 78,8% of cases. In children with 3–4 RN degree ACEI have not led to a significant reduction in growth factors, and in children without ACEI treatment had low resistive indicators, further decline of glomerular filtration rate, increased urinary excretion of profibrogenic growth factors and microproteinuria. Authors recommend Enalapril to treat RN early stages in children with VUR.

**Keywords:** reflux nephropathy, children, vesicoureteral reflux, angiotensin converting enzyme inhibitors.

**Quote:** N.M. Zaykova, V.V. Dlin, L. Sinitsyna, M. Kosyreva, P. Stratulat, A.A. Korsunskiy. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors in prevention of reflux nephropathy progression in children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 26–33.

Актуальной проблемой педиатрической нефрологии до сих пор остается вопрос ранней профилактики развития и лечения тубулоинтерстициального фиброза при рефлюкс-нефропатии (РН) на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) [1–5]. Одним из основных патогенетических факторов развития тубулоинтерстициального фиброза при любом виде нефропатии является внутриклубочковая гипертензия [6]. Согласно современным представлениям ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) непосредственно участвует в регуляции гомеостаза организма, в т.ч. в сохранении нормальной архитектоники и функции почки. При вовлечении почечной ткани в патологический процесс (инфекция, обструкция) происходит активация РААС, что приводит к активации клеток мезангия и канальцевого аппарата почек, которые секретируют про- и противовоспалительные цитокины и факторы роста [6, 7]. Ангиотензин II (Ang II), являясь основным профиброгенным фактором, инициирующим и поддерживающим процессы фибриллогенеза, активизирует синтез трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) в проксимальных канальцах, который стимулирует пролиферацию клеток и образование соединительной ткани [8–10]. По данным M.G. Morales и соавт. (2012), концентрация Ang II в почках в тысячи раз выше, чем в циркулирующей крови, а при заболеваниях почек усиливается его внутривисочечная продукция [11]. Повышенное образование Ang II изменяет физиологические функции почечной ткани, приводя к нарушению ее структуры, цитоархитектоники и клеточного метаболизма, что, в конечном счете, сопровождается морфологическими изменениями и развитием фиброза [12, 13]. При прогрессировании РН появляются протеинурия, артериальная гипертензия, постепенно снижается функция почек вплоть до развития терминальной хрони-

ческой почечной недостаточности (тХПН) [14, 15]. Среди всех детей с тХПН в 8–25% случаев причиной ХПН явилась прогрессирующая РН, в т.ч. в 2–5% среди детей, находившихся на гемодиализе [15–17].

В связи с этим становится очевидным, что потенциальным средством защиты почки являются фармакологическая блокада Ang II и уменьшение внутриклубочковой гипертензии [12, 18–21]. По данным G. Wolf (2008), для уменьшения внутриклубочковой гипертензии используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов Ang II [7]. Хорошо доказаны на сегодняшний день органопротективные эффекты иАПФ: антипротеинурическое действие и замедление/предотвращение развития ХПН при гломерулопатиях и диабетической нефропатии [20–24]. В то же время работы, доказывающие нефропротективный эффект иАПФ при РН, единичны [24, 25]. В работе Л.Ю. Мачехиной (2010) была выявлена нормализация или приближение к нормальным показателям резистивных показателей при доплер-ультразвуковом исследовании 59 детей в возрасте от 9 мес до 18 лет с ПМР и признаками склероза по данным ДМСА-сцинтиграфии после применения эналапа в течение 1 мес – у 4% детей и у 10% детей после 3 мес приема препарата. Автором также отмечено, что после 3 мес приема препарата у 65% детей отмечалось увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и у 67% детей наблюдалось снижение протеинурии [2]. И.В. Зорин (2014) в своей работе доказал, что применение иАПФ у пациентов с тубулоинтерстициальными заболеваниями приводит к уменьшению выработки провоспалительных цитокинов, увеличению СКФ и предупреждает прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) [25]. В экспериментальных работах было доказано, что дли-

тельное введение крысам после односторонней нефрэктомии иАПФ и блокаторов рецепторов к Ang II приводило к снижению локально-почечного синтеза TGF $\beta$ 1, предотвращало развитие фиброза, сохраняло почечную функцию, т.е. оказывало нефропротективный эффект [26].

В связи с этим целью нашей работы явилось оценить влияние иАПФ на мочевого уровень профиброгенных факторов и ренопротективный эффект в динамике лечения детей с ПМР.

#### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 62 пациента с различной степенью ПМР в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст 5,69 $\pm$ 0,44 лет, 52 девочки – 83,9%), получавших эналаприл в дозе 0,15–0,2 мг/кг один раз в сутки (после получения информированного согласия родителей) в течение 6 месяцев.

Эффективность терапии оценивали по данным статической нефросцинтиграфии с ДМСА (димеркаптосукциновая кислота), по уровню мочевины и креатинина в крови, СКФ, которую рассчитывали по формуле Шварца, по концентрационной функции почек, которую определяли по пробе Зимницкого. В динамике проводили ультразвуковое исследование почек с доплерографией, контролировали артериальное давление (АД). Кроме того, исследовали в динамике мочевого уровень профиброгенных факторов роста (TGF $\beta$ 1 и AngII), микроальбуминурию (МАУ) и мочевого уровень  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ). При включении в исследование все пациенты были в стадии клинко-лабораторной ремиссии инфекции мочевой системы не менее 3 месяцев и нормальным АД. Согласие на включение детей в исследование оформлено с учетом требований этического комитета и информативного одобрения родителей.

Уровни МАУ,  $\beta_2$ -МГ, TGF $\beta$ 1 и AngII определяли в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «Униплан» (США) методом иммуноферментного анализа ELISA в биохимической лаборатории Государственного медицинского университета «Н. Тестимицану» (Молдова, г. Кишинев, зав. лабораторией – проф. В. Гудумак). Мочевые уровни исследуемых показателей пересчитывали на уровень креатинина в данной порции мочи (мг/ммоль креатинина).

Степень ПМР оценивали по результатам микционной цистографии согласно принятой в 1985 г. Международной классификации ПМР [27].

Стадию ХПБ у пациентов определяли согласно классификации National Kidney Foundation-K/DOOQI, по уровню СКФ [28].

Для выявления РН и определения ее степени всем детям с ПМР проводили статическую нефросцинтиграфию с ДМСА в отделении ядерной медицины Республиканской клинической больницы (Молдова, г. Кишинев, зав. отделения – В.В. Карецкая), но не ранее чем через 3 месяца после последнего эпизода инфекции мочевой системы. Степень РН определяли согласно классификации A. Piepsz и соавт. (2001) [29]: 1-я степень – 1–2 рубца, 2-я степень – 2–3 рубца с сохранной почечной паренхимой, 3-я степень – оча-

гово-диффузное распространение склеротических очагов с сохраненным почечным контуром, 4-я степень – «маленькая» или атрофированная почка.

В зависимости от наличия и степени выраженности РН дети были разделены на 2 группы: 1-я группа – 1–2 (легкая) степень РН (37 пациентов, средний возраст 6,17 $\pm$ 0,55 лет, 7 мальчиков/30 девочек) и 2-я группа – 3–4 (тяжелая) степень РН (25 пациентов, средний возраст 6,43 $\pm$ 0,86 лет, 11 мальчиков/14 девочек). Каждая группа, в зависимости от лечения эналаприлом, была разделена на 2 подгруппы: 1А – 18/37 (48,6%) пациентов, получавших лечение эналаприлом, и 1Б – 19/37 (51,4%), не получавших лечение, 2А – 14/25 (56%) пациентов, получавших лечение, и 2Б – 11/25 пациентов (44%), не получавших терапию иАПФ, соответственно.

Контрольную группу составили практически здоровые дети (20 детей, 8 мальчиков/12 девочек, средний возраст 6,24 $\pm$ 0,31 лет), без почечной патологии в анамнезе (дети, которые обследовались при подготовке к плановым оперативным вмешательствам по поводу невоспалительных хирургических заболеваний: грыжи, искривление носовой перегородки). Основные и контрольная группы по полу и возрасту детей достоверно не отличались.

Результаты исследований обработаны при помощи программы Microsoft Office Excel 2007. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию t Стьюдента, непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Достоверным считали различия сравниваемых показателей при  $p < 0,05$ . Для выявления статистической связи использовали корреляционный анализ.

#### Результаты и их обсуждение

По результатам первичной статической нефросцинтиграфии с ДМСА, у 25/62 (40,3%) пациентов регистрировались выраженные изменения паренхимы почек, проявляющиеся наличием множественных очагов снижения накопления радиофармпрепарата (РФП) с диффузным поражением паренхимы между ними – РН 3–4-й степени. У 37/62 детей с РН (59,7%) определялись признаки РН 1–2-й степени, характеризующиеся наличием очагов снижения накопления РФП как в проекции собирательной системы, так и вне ее, однако паренхима почек между очагами была сохранна (см. таблицу). 4-я степень РН встречалась в 40% (10/25) случаев при 3–4-й степени ПМР, чаще двусторонняя, по сравнению с 1–2-й степенью РН ( $p < 0,05$ ).

По данным пробы Зимницкого, концентрационная функция почек у детей 1А и 1Б подгрупп была не нарушена (с нормостенурией было 88,9% vs 78,9%,  $p > 0,05$ , с гипостенурией 11,1% vs 21,1% соответственно,  $p > 0,05$ ). Через 6 мес наблюдения в группе детей с 1–2-й степенью РН, не получавших лечение (1Б подгруппа), значительно уменьшилось число детей с нормостенурией (63,15%,  $q = 0,63$ ) и выросло количество



**Сводные показатели в группах обследуемых больных, получавших и не получавших лечение иАПФ**

Параметры	Контрольная группа	РН 1–2 степени (1-я группа)			РН 3–4 степени (2-я группа)		
		вся группа	1А	1Б	вся группа	2А	2Б
		37	18	19	25	14	11
Пол (м/д)	8 м/12 д	7 м/30 д			11 м/14 д		
Возраст, годы	6,24±0,31	6,17±0,55			6,43±0,86		
Креатинин крови, ммоль/л	4,3±0,2	4,7±0,2	4,6±0,4	5,2±0,2*	5,4±0,2	68±0,4*	8,6±0,26* (**)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	134,04±5,77	115,04±2,01*	115,97±2,44*	109,23±4,13*	103,14±1,77* (**)	104,04±5,31*	97,63±4,43* (**)
<b>Мочевой уровень профиброгенных маркеров (M±m)</b>							
МАУ, мг/ммоль Сг	11,47±2,04	19,824±5,093*	14,01±0,44	26,67±1,64* (**)	54,765±2,28* (**)	28,03±2,12*	61,02±4,55* (**)
β2-МГ, мг/ммоль Сг	10,38±1,94	22,476±3,854*	13,10±0,47	20,08±0,78*	24,31±5,7*	23,05±1,36*	31,85±1,99*
TGFβ1, мг/ммоль Сг	107,5±24,35	165,9±35,5*	133,69±3,57*	191,11±5,65*	381,18±28,2* (**)	196,14±9,36*	336,42±14,48 (**)
AngII, мг/ммоль Сг	28,43±2,7	54,411±4,473* (**)	52,94±4,5*	56,7±3,08*	143,15±13,82* (**)	79,2±2,9*	140,85±13,3* (**)

\*Достоверность  $p < 0,05$  с контрольной группой; \*\*достоверность  $p < 0,05$  между группами сравнения.

детей с гипостенурией ( $q=0,37$ ). В отличие от этого, у детей 1А подгруппы, получавших терапию иАПФ, в подавляющем большинстве случаев сохранялась нормостенурия (94,4%,  $q=0,95$ ,  $p < 0,05$ ), а гипостенурия уменьшилась в 2 раза.

У детей с 3–4-й степенью РН нормостенурия по пробе Зимницкого отмечена у 20/25 (80%), гипостенурия – у 5 больных ( $q=0,2$ ), что достоверно чаще, чем у детей 1-й группы ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии иАПФ у большинства больных 2А подгруппы ( $q=0,86$ ) наблюдалась нормальная плотность мочи. В то же время почти у половины детей 2Б подгруппы, не получавших лечение, сохранялась гипостенурия, что достоверно чаще, чем во 2А подгруппе (45,5%,  $q=0,46$ ,  $p < 0,05$ ) (см. таблицу).

Исходный средний уровень креатинина крови у всех детей с ПМР и РН, включенных в исследование, до начала терапии был  $7,2 \pm 1,8$  ммоль/л. У детей 1-й группы (1–2-я степень РН) уровень креатинина оставался в пределах нормальных значений до и после лечения. У детей 2Б группы сывороточный уровень креатинина был более чем в 1,5 раза выше по сравнению с детьми 1Б группы ( $8,6 \pm 2,6$  и  $5,2 \pm 0,2$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ) и при сравнении с исходными данными всей группы ( $5,4 \pm 0,2$  ммоль/л).

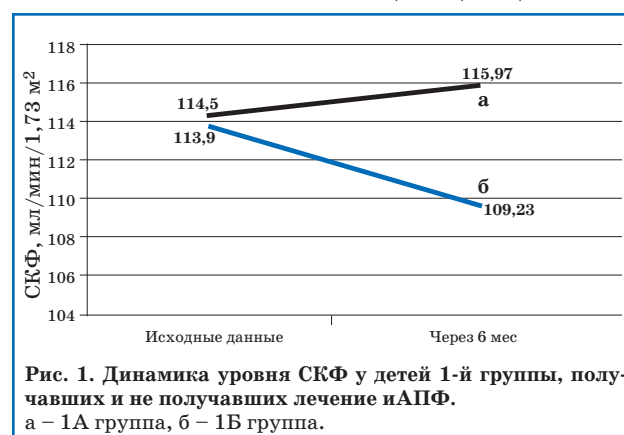
У детей с 1–2-й степенью РН СКФ была  $115,04 \pm 2,01$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ХБП 1 (СКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) была у 32/37 (86,5%) детей, ХБП 2 стадии (СКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) установлена у 5/37 (13,5%) пациентов.

У детей с 3–4-й степенью РН (2-я группа) исходный уровень СКФ составил  $103,14 \pm 1,77$

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что достоверно ниже, чем у детей 1-й группы. Во 2-й группе СКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 1 стадия) была диагностирована у 64% детей, ХБП 2-й стадии (СКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – у 5/25 (20%) больных, 3-я стадия ХБП (60–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) зарегистрирована у 4/25 (16%) пациентов.

Через 6 мес наблюдения у детей 1Б подгруппы, не получавших лечение иАПФ, отмечалось достоверное снижение СКФ до  $109,23 \pm 4,13$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и в среднем скорость снижения клубочковой фильтрации составила 0,5 мл/мин/мес/1,73 м<sup>2</sup> в отличие от детей, получавших лечение, у которых, наоборот, наблюдалась тенденция к повышению СКФ и в среднем через 6 мес наблюдения СКФ в этой подгруппе был  $115,97 \pm 2,44$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Скорость снижения СКФ у детей 2Б подгруппы без терапии иАПФ в первые 6 месяцев наблюдения составила 1 мл/мин/мес/1,73 м<sup>2</sup>.



**Рис. 1.** Динамика уровня СКФ у детей 1-й группы, получавших и не получавших лечение иАПФ. а – 1А группа, б – 1Б группа.

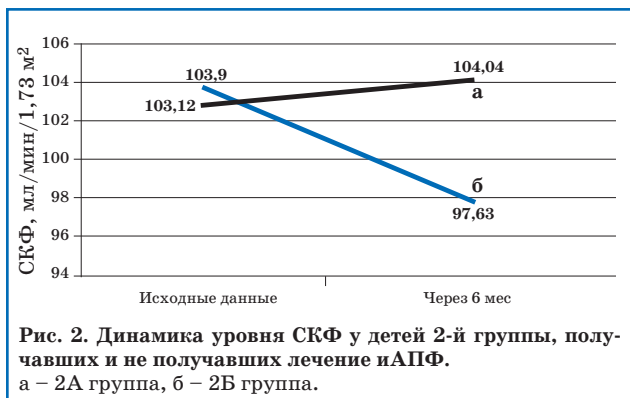


Рис. 2. Динамика уровня СКФ у детей 2-й группы, получавших и не получавших лечение иАПФ. а – 2А группа, б – 2Б группа.

Во 2А подгруппе отмечалась обратная тенденция – увеличение СКФ с 103,12 до 104,04 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Выявлена зависимость частоты нарушений IR на междолевой артерии от степени РН и от приема иАПФ, причем снижение показателей IR более характерны для тяжелых степеней РН и для детей, не получавших лечение.

В 1А и 1Б подгруппах исходные резистивные показатели на уровне междолевой и междольковых артериях достоверно не отличались. Через 6 месяцев наблюдения у пациентов 1Б подгруппы (не получавших лечение) в 2,5 раза чаще по сравнению с 1А подгруппой определялись низкие значения IR (26,3% vs 10,5%,  $p < 0,05$ ).

У детей с 3–4-й степенью РН исходно нарушение резистивных показателей отмечено в 42,9% случаев, в т.ч. у 14,3% пациентов – пониженные показатели IR и в 28,6% случаев регистрировались повышенные IR, что достоверно больше, чем у детей 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев наблюдения отмечена отрицательная динамика во 2Б подгруппе в виде достоверного увеличения числа детей с низкими IR ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 2А группой.

Скоростные характеристики по данным доплерографии достоверно не отличались у детей 1А и 1Б подгруппах (нормальная скорость кровотока – 66,7% vs 68,4% соответственно,  $p > 0,05$ ). Через 6 месяцев наблюдения в 1А подгруппе достоверно чаще регистрировались нормальные скоростные показатели, чем в 1Б подгруппе (77,8% vs 63,1%,  $p < 0,05$ ).

Исходно у 7/25 (28%) детей 2-й группы скоростные характеристики были в пределах нормальных значений, у большинства (44%) больных были повышенные скоростные характеристики и в 20% (5/25) случаев наблюдалось снижение скоростных показателей. Через 6 месяцев на фоне лечения иАПФ у детей 2А подгруппы определялось достоверно больше больных с нормальным кровотоком, чем во 2Б подгруппе, где увеличилось число детей со сниженными показателями V<sub>max</sub> кровотока ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, для больных с РН, независимо от степени ее выраженности, не получавших лечение иАПФ, характерно ухудшение доплерографических показателей в виде снижения

индекса резистентности и показателей скорости кровотока.

Был проведен анализ экскреции AngII, TGFβ1, МАУ и β2-МГ с мочой в зависимости от степени РН в подгруппах больных, получавших и не получавших лечение иАПФ (рис. 3 и 4). Изначально в обеих группах (1–2-й степень и 3–4-й степень РН) отмечался достоверно более высокий уровень мочевого экскреции профиброгенных маркеров, МАУ и β2-МГ, чем в группе контроля.

Через 6 месяцев терапии иАПФ наблюдалось достоверное снижение изучаемых маркеров у детей 1А и 2А подгрупп. У пациентов 1А подгруппы на фоне лечения иАПФ отмечалось отчетливое снижение содержания в моче TGFβ1 по сравнению с исходными данными (133,69±3,57 мг/ммоль Cr vs 165,9±3,55 мг/ммоль Cr). В то же время у детей, не получавших терапию иАПФ, мочевые уровни данного маркера были в 1,5 раза выше (191,1±5,65 мг/ммоль Cr) по сравнению с пациентами, получавшими лечение иАПФ (133,69±3,57 мг/ммоль Cr,  $p < 0,05$ ). Снижение мочевых уровней AngII в 1А подгруппе было незначительным (52,94±4,5 мг/ммоль Cr) по сравнению с исходными данными (54,4±4,47 мг/ммоль Cr,  $p > 0,05$ ). У больных 2А подгруппы отмечалась положительная динамика в виде снижения экскреции с мочой AngII (79,2±2,9 мг/ммоль Cr) по сравнению с исходными данными (143,15±13,82 мг/ммоль Cr,  $p < 0,01$ ). Однако снижение мочевых уровней TGFβ1 и AngII в подгруппах 1А и 2А не достигало уровня контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, уровень AngII и TGFβ1 в этих группах соответствовал выявленным ранее закономерностям, а именно – незначительно повышенный уровень AngII и TGFβ1 встречался у детей с 1–2-й степенью РН и наиболее высокий при 3–4 степенях РН ( $p < 0,05$ ). В подгруппах детей, не получавших лечение (1Б и 2Б подгруппы) через 6 месяцев наблюдения уровень AngII/Cr и TGFβ1/Cr был достоверно выше, чем у детей, получавших лечение (1А и 2А подгруппы) и выше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ) (рис. 3 и 4).

Следовательно, чем выше степень нефросклероза, тем более высокий уровень AngII и TGFβ1 определялся в моче (рис. 3 и 4). Мочевая экскреция TGFβ1 была повышена у всех детей с РН в среднем в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При этом у детей с тяжелой степенью РН отмечалось более выраженное повышение мочевого экскреции TGFβ1 по сравнению с детьми с легкой степенью РН ( $t = 7,34$ ,  $p < 0,001$ ), что, вероятно, отражает как тяжесть склеротического процесса в тубулоинтерстициальной ткани, так и уменьшение процента нормально функционирующей паренхимы. Корреляционный анализ выявил положительную средней силы связь между повышенной экскрецией TGFβ1 в моче и тяжестью РН ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

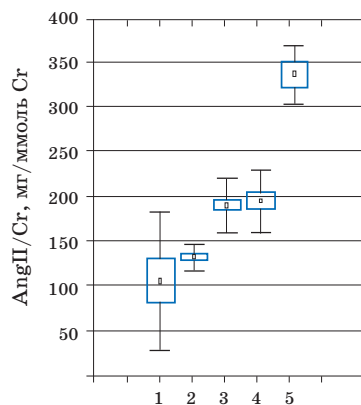


Рис. 3. Уровень AngII/Cr у детей с 1–2-й и 3–4-й степенью РН, получавших и не получавших иАПФ.

Здесь и на рис. 4–6: 1 – контрольная группа, 2 – пациенты с 1–2 степенью РН, получавшие лечение, 3 – пациенты с 1–2 степенью РН, не получавшие лечение, 4 – пациенты с 3–4 степенью РН, получавшие лечение, 5 – пациенты с 3–4 степенью РН, не получавшие лечение.

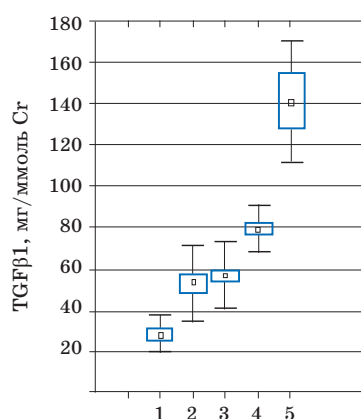


Рис. 4. Мочевой уровень TGFβ1/Cr (мг/ммоль Cr), у детей с 1–2-й и 3–4-й степенью РН, получавших и не получавших иАПФ.

В контрольной группе мочевая экскреция МАУ/Cr и β2-МГ/Cr была достоверно ниже ( $11,47 \pm 2,04$  и  $10,38 \pm 1,94$  мг/ммоль Cr), чем у пациентов с легкой и тяжелой степенью РН ( $p < 0,05$ ). Установлено, что высокий уровень мочевой экскреции МАУ/Cr и β2-МГ/Cr выявлялся прежде всего у детей 2Б подгруппы, не получавших лечение по сравнению с остальными подгруппами ( $p < 0,05$ ) (рис. 5, 6). Во 1А подгруппе уровень МАУ/Cr и β2-МГ/Cr был в 1,5 раза ниже, чем в 2Б подгруппе ( $p < 0,05$ ). Достоверной разницы в уровне МАУ/Cr и β2-МГ/Cr между контрольной группой и 1А группой выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с легкой степенью РН мочевой уровень МАУ/Cr и β2-МГ/Cr был ниже ( $19,82 \pm 5,09$  мг/ммоль Cr и  $22,47 \pm 3,85$  мг/ммоль Cr,  $p > 0,05$ ), чем у лиц с тяжелой степенью РН ( $54,76 \pm 2,28$  мг/ммоль Cr и  $24,31 \pm 5,71$  мг/ммоль Cr) (рис. 5 и 6).

У  $2/3$  больных 1А и 2А подгрупп на фоне лечения иАПФ происходило умеренное снижение мочевой экскреции МАУ/Cr и β2-МГ/Cr, по сравнению с детьми 1Б и 2Б подгрупп,

не получавших лечение. Отмечено, что у детей 1А подгруппы, по сравнению с 1Б подгруппой ( $13,1 \pm 0,47$  мг/ммоль Cr и  $20,08 \pm 0,78$  мг/ммоль Cr,  $p < 0,05$ ) в 1,5 раза уменьшилась экскреция с мочой β2-МГ/Cr. У детей с 3–4-й степенью РН назначение иАПФ не привело к достоверному снижению МАУ/Cr и β2-МГ/Cr по сравнению с 1–2-й степенью РН ( $28,03 \pm 2,12$  мг/ммоль Cr и  $23,05 \pm 1,36$  мг/ммоль Cr соответственно,  $p > 0,05$ ). Во 2Б подгруппе, не получавших лечение, отмечалось достоверное повышение МАУ/Cr ( $61,02 \pm 4,55$  мг/ммоль Cr vs  $31,85 \pm 1,99$  мг/ммоль Cr соответственно,  $p < 0,05$ ) и β2-МГ/Cr по сравнению с исходными данными ( $54,76 \pm 2,28$  мг/ммоль Cr vs  $24,31 \pm 5,7$  мг/ммоль Cr соответственно,  $p < 0,05$ ). Выявлена средней силы прямая корреляционная связь ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,002$ ) между тяжестью РН и мочевым уровнем МАУ/Cr.

У больных со сниженной СКФ (менее 90 мл/мин) мочевой уровень AngII ( $132,43 \pm 9,5$  мг/ммоль Cr) и TGFβ1 ( $324,83 \pm 37,8$  мг/ммоль Cr) был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), по сравнению с детьми с нормальной СКФ ( $59,18 \pm 3,4$  и  $212,63 \pm 12,1$  мг/ммоль Cr соответственно).

Мочевой уровень AngII и TGFβ1 был достоверно выше у детей с гипостенурией ( $142,8 \pm 8,1$  и  $381,7 \pm 27,4$  мг/ммоль Cr соответственно,  $p < 0,05$ ), чем у детей с нормостенурией ( $66,7 \pm 6,6$  и  $202,23 \pm 23$  мг/ммоль Cr,  $p < 0,05$ ). Наиболее значимые различия между детьми с нормальной и сниженной концентрационной функцией почек наблюдались по уровню мочевой экскреции AngII (в 2,1 раза). Несомненно, различия

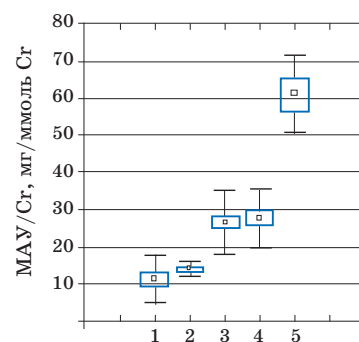


Рис. 5. Уровень МАУ/Cr у детей с 1–2-й и 3–4-й степенью РН, получавших и не получавших иАПФ.

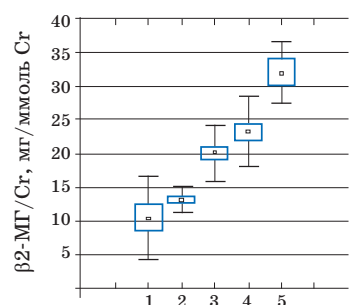


Рис. 6. Мочевой уровень β2-МГ/Cr у детей с 1–2-й и 3–4-й степенью РН, получавших и не получавших иАПФ.

в мочевом уровне AngII и TGFβ1 зависели от тяжести повреждения почек. Так, в группе детей с нормостенурией частота детей с 3–4-й степенью РН составляла 19%, тогда как в группе детей с гипостенурией – 68,4% ( $p < 0,01$ ).

Следовательно, чем больше была нарушена концентрационная функция почек, а значит и выше степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, тем более высокий уровень AngII и TGFβ1 определялся в моче, что отражает степень склеротических изменений в почечной ткани.

При повторном ДМСА-исследовании через 6 месяцев РН встречалась у 60/62 (96,8%) пациентов, в т.ч. РН 1–2-й степени у 35/62 пациентов (56,5%) и РН 3–4-й степени – у 25/62 пациентов (40,3%). У 2/62 (3,2%) больных, получавших лечение иАПФ, при повторном ДМСА-исследовании РН не была выявлена. Эти данные указывают, что у 2 пациентов имели место не склеротические процессы, а инфильтративно-воспалительные очаги, при наличии которых также снижается захват радиофармпрепарата.

Повышение мочевого уровня профиброгенных цитокинов у детей с ПМР, у которых по данным повторной ДМСА-сцинтиграфии не были подтверждены очаги склероза, возможно, обусловлено повышенной продукцией провоспалительных и профиброгенных цитокинов в очагах воспаления и не исключено, что при последующем наблюдении у этих детей сформируются очаги нефросклероза.

Современные методы нефропротекции направлены на предупреждение или отдаление сроков возникновения тяжелой нефропатии и развития ХПН. Артериальная гипертензия и протеинурия являются факторами прогрессирования РН [8, 11]. Ранняя профилактика РН подразумевает проведение лечебных мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования патологических изменений почек у больных с ПМР до развития явной протеинурии. Поэтому крайне важно необходимые профилактические мероприятия проводить на ранних стадиях РН.

По результатам исследования уже через 6 месяцев после назначения иАПФ у большинства больных с РН определялось снижение продукции факторов роста (AngII и TGFβ1) и уменьшение МАУ. В группе детей, получавших лечение иАПФ, улучшилась концентрационная функция почек, нормализовались показатели доплерографии. В отличие от этого у пациентов, не получавших иАПФ, имело место увеличение экскреции с мочой AngII, TGFβ1, МАУ и β2-МГ, ухудшились функциональные показатели и показатели доплерографии.

Наши данные согласуются с А. Gawłowska-Marciniak и соавт. (2013), которые установили, что TGFβ1 является значимым медиатором воспаления и фиброгенеза у больных при нарушениях уродинамики, отражающими степень

повреждения почечной паренхимы [29]. Авторы отметили, что исследование в разовых порциях мочи уровней медиаторов воспаления и TGFβ1 целесообразно использовать в качестве дополнительных диагностических маркеров формирования и прогрессирования хронического воспалительного процесса у детей. Поскольку поврежденные проксимальные канальцы являются основным источником факторов роста в моче, значительное повышение мочевого уровня AngII указывает на обширность повреждения почечной ткани и усиленную пролиферацию фибробластов с разрастанием соединительной ткани, что объясняет их корреляцию с тяжестью РН [30].

Полученные нами данные также показали высокое клиническое значение определения мочевого уровня AngII и TGFβ1 для верификации тяжелых степеней РН у детей с ПМР. Так, значительно повышенный мочевой уровень обоих цитокинов выявляется примерно с одинаковой частотой (1 и 0,95 соответственно) практически у всех детей с РН 3-й, 4-й степени.

В аналогичном наблюдении А. Sabasinsca и соавт. (2008) показана высокая прямая корреляционная связь между мочевой экскрецией TGFβ1 у детей с ПМР с тяжестью самого рефлюкса и почечным повреждением. В работе Д.Ю. Лакомовой (2012) также было доказано, что мочевой уровень TGFβ1 повышался с увеличением степени и длительности существования ПМР, отражая интенсивность лимфомоноцитарной инфильтрации почечной паренхимы [5].

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность терапии иАПФ у детей с РН, независимо от степени тяжести, что проявилось прежде всего в улучшении функционального состояния почек в виде повышения СКФ и улучшения концентрационной функции почек, а также в улучшении резистивных показателей и скоростных характеристик интратрениального кровотока и в снижении уровня мочевого экскреции профиброгенных факторов и микроальбумина.

В отличие от этого у детей с РН, не получавших иАПФ, наблюдалось прогрессирование заболевания, что проявлялось как дальнейшим ухудшением у ряда детей, функциональных параметров, так и ухудшением доплерографических показателей на уровне междолевой и междольковой артериях, увеличением мочевого экскреции профиброгенных факторов и микроальбумина и β2-МГ.

Механизм нефропротективного действия иАПФ является комплексным: препараты снижают внутриклубочковое давление, повышают СКФ, снижают степень протеинурии. Кроме того, иАПФ оказывают противифибротическое действие, которое обусловлено снижением продукции TGFβ1 и, следовательно, ослаблением



образования коллагена, а также ингибирующим действием на синтез других цитокинов, хемоаттрактантов, которые играют ключевую роль в активации клеток и развитии нефросклероза при ПМР. Установлено, что нефропротективное действие иАПФ наиболее эффективно на ранних стадиях РН, за счет ингибирования склеротических процессов в почечной ткани, что позволяет сохранить и даже улучшить почечные функции, тем самым отдаляя срок развития терминальной

стадии ХПН. Полученные данные доказывают необходимость назначения иАПФ на ранних стадиях РН. Можно предположить, что у пациентов с ПМР и неподтвержденной РН по данным статической нефросцинтиграфии, но с повышенным уровнем мочевой экскреции профиброгенных факторов роста, целесообразно назначение иАПФ для профилактики развития склеротических процессов в почечной ткани.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

## Литература

1. Oh MM, Kim JW, Park MG, et al. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171 (3): 565.
2. Мачехина Л.Ю. Современные взгляды на патогенетические механизмы, течение, прогноз и методы лечения рефлюкс-нефропатии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
3. Sevgi Mir, Pelin Ertan, Nese Ozkayin, et al. Risk Factors for Renal Scarring in Children with Primary Vesicoureteral Reflux Disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24 (1): 54–59.
4. Tej K. Mattoo. Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2011; 18 (5): 348–354.
5. Лакомова Д.Ю., Стародубова А.В., Максимова А.В. Ранняя диагностика и прогнозирование развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2012; 2 (1): 27–28.
6. Silva AC, Flynn JT. The rennin-angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (10): 1835–1845.
7. Wolf G. Novel aspects of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Front Biosci.* 2008; 13: 4993–5005.
8. Liang XL. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury: X.-L. Liang, W. Shi. *Hong Kong J. Nephrol.* 2010; 1 (2): 45–49.
9. Chevalier RL. Biomarkers of congenital obstructive nephropathy: Past, present and future. *J. Urol.* 2004; 172: 852–857.
10. Hussein A, Askar E, Elsaied M, Schaefer F. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (3): 779–785.
11. Morales MG, Vazquez Y, Acuña MJ, Rivera JC, Simon F. Angiotensin II-induced pro-fibrotic effects require p38MAPK activity and transforming growth factor beta 1 expression in skeletal muscle cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012; 44 (11): 1993–2002.
12. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int.* 2006; 70 (11): 1914–1919.
13. Singal AK, Bajpai M, Dinda AK. Blockade of rennin-angiotensin system blunts the fibrotic response in experimental acute pyelonephritis. *J. of Indian Assot. of Pediatr. Surgeons Year.* 2005; 10 (1): 20–24.
14. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology.* 2013; 82 (4): 905.
15. Zivko M, Kusec R, Galesić K. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on proteinuria and arterial hypertension. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (3): 765–770.
16. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Annual report. 2010. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
17. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2011; 128 (5): 840.
18. Игнатова М.С. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции. *Нефрология и диализ.* 2005; 7 (4): 428–434.
19. Khalil A, Tullus K, Bakhiet M, et al. Angiotensin II type I receptor antagonist (Losartan) down regulates transforming growth factor-β in experimental acute pyelonephritis. *J. Urol.* 2000; 164: 186–191.
20. Зоркин С.Н., Хворостов И.Н., Борисова С.А. и др. Возможности ренопротективной терапии у больных с obstructивными уропатиями. *Педиатрия.* 2007; 86 (6): 24–28.
21. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. Diabetes.* 2014; 5 (6): 809–816.
22. Huo P, Zhang D, Guan X, Mei Y, Zheng H, Feng X. Association between genetic polymorphisms of ACE & eNOS and diabetic nephropathy. *Mol. Biol. Rep.* 2015; 42 (1): 27–33.
23. Mohd R, Wahab ZA, Cader R, Gafor HA, Radzi AM, Shah SA, Tong NK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in adult primary focal segmental glomerulosclerosis. *J. Clin. Med. Res.* 2014; 6 (4): 245–251.
24. Paunova S, Kucherenko A, Smirnov I, Goltsova N. Renoprotective effect of enalapril in children with chronic pyelonephritis and vesico-ureteral reflux. 12 Congress of IPNA. Seattle, 2001: 52.
25. Зорин И.В. Закономерности формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2014.
26. Peter J. Margetts, Catherine Hoff, Limin Liu. Transforming growth factor β-induced peritoneal fibrosis is mouse strain dependent. *Oxford Journals Medicine Nephrology Dialysis Transplantation,* 2012; 28 (8): 2015–2027.
27. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr. Radiol.* 1985; 15: 105–109.
28. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 3 (42): 1–202.
29. Maruvama T, Hayashi Y, Nakane A, et al. Intermittent pressure-loading increases TGF-β1 secretion from renal tubular epithelial cells; in vitro vesicoureteral reflux model. *Urol. Int.* 2005; 75: 150–158.
30. Gawłowska-Marciniak A, Niedzielski JK. Evaluation of TGF-β1, CCL5/RANTES and sFas/Apo-1 urine concentration in children with ureteropelvic junction obstruction. *Arch. Med. Sci.* 2013; 9 (5): 888–894.
31. Sabasinsca A, Zoch-Zwierz V, Wasilevsca A, Porowski T. Laminin and transforming growth factor beta-1 in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 769–774.