

ренхимы, так и состоянием контрлатеральной почки, поэтому даже при тенденции к послеоперационному снижению уровня TGF β в моче его концентрация оставалась значительно выше контрольных значений. В дальнейшем при устранении обструкции и ликвидации микробно-воспалительного процесса в мочевой системе следует ожидать ослабления экспрессии TGF β 1, что связано с созреванием канальцевого аппарата почки и обратным развитием обструктивно-индуцированного интерстициального фиброза. В случаях значительного наруше-

ния нефрогенеза высокий уровень мочевого TGF β определялся как до, так и через год после операции, что не дает основания надеяться на благоприятный исход лечения.

Следовательно, применение доступного неинвазивного метода исследования – определение мочевого TGF β – дает возможность судить о степени выраженности структурных изменений в паренхиме почек, особенно у детей раннего возраста, и использовать его показатели в качестве прогностического критерия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palmer L.S., Maizels M., Kaplan W.E. et al. Urine levels of transforming growth factor beta-1 in children with ureteropelvic junction obstruction. *Urology*. 1997; 50(5): 769–773.

2. Mac Rae Dell K., Hoffman B.B., Leonard M.B. et al. Increased urinary TGF-beta 1 excretion in children with posterior urethral valves. *Urology*. 2000; 56(2): 311–314.

3. El-Sherbiny M.T., Mousa O.M., Shokeir A.A. et al. Role of urinary TGF-beta 1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children. *J.Urol*. 2002; 168 (4): 1798–1800.

4. Furness P.D., Maicels M., Han S.W. et al. Elevated bladder urine concentration of TGF-beta 1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. *J.Urol*. 1999; 3: 1033–1036.

© Коллектив авторов, 2007

С.Н. Зоркин, И.Н. Хворостов, С.А. Борисова, Т.Н. Гусарова,
И.В. Дворяковский, Л.Е. Скутина

ВОЗМОЖНОСТИ РЕНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМИ УРОПАТИЯМИ

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Авторы наблюдали 45 детей в возрасте 1–15 лет с различными формами обструктивных уропатий (ОУ), получавших Лозартан в дозе 0,8 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6–24 месяцев в качестве ренопротективной терапии. Исходно пациентам проводили пробу с Лозартаном для определения динамики внутрипочечного кровотока. Авторы рекомендуют назначить Лозартан детям с ОУ при наличии микропротеинурии, при выявлении компенсированных и субкомпенсированных нарушений почечной гемодинамики (после проведения фармакологической пробы) и при явлениях нефросклероза по данным статистической нефросцинтиграфии.

Authors examined 45 children aged 1–15 years old with different variants of obstructive uropathies (OU), received Losartan 0,8 mg/kg once a day during 6–24 month as renoprotective therapy. Unitial examination included pharmacological test with Losartan for estimation of intrarenal circulation dynamic. Authors recommend to use Losartan in patients with OU in cases of microproteinuria, in cases of compensated and subcompensated disorders of renal circulation (according to data of pharmacological test) and in patients with signs of renal scarring according to data of static nephroscintigraphy.

Применение ренопротекции предусматривает использование ряда мер сопроводительной терапии, способствующих возможно более долгому сохранению функции почек, а в случае развившейся хронической почечной недостаточности (ХПН) – поддержанию их остаточной функции.

Для обеспечения высокой эффективности ренопротекторная терапия должна быть направлена на основные звенья патофизиологических механизмов, происходящих в почках при обструктивных уропатиях (ОУ).

Успехи иммунологии, клеточной и молекулярной биологии последних лет способствовали прогрессу в изучении и понимании патофизиологических механизмов, ведущих к прогрессированию хронических заболеваний почек [1, 2]. Независимо от вида первичного поражения почки подвергаются адаптивному гемодинамическим, биохимическим, клеточным и молекулярным изменениям, которые ведут к ремоделированию тубулоинтерстициальной ткани с возможным исходом в нефросклероз [3, 4].

В настоящее время выделяют 5 основных причин или условий, способствующих развитию склеротических изменений в почке при ОУ: 1) повышение внутриуретерального давления; 2) редукция внутрипочечного кровотока; 3) перераспределение венозного оттока; 4) инвазия интерстиция почки активированными клетками иммунной системы; 5) бактериальная инфекция [5].

При ОУ первостепенную значимость имеют первые четыре фактора, поскольку инфекция мочевыводящих путей является первым проявлением заболевания только у 25% детей, и, следовательно, бактериальный фактор является не ведущим, а осложняющим течение ОУ.

Пусковым механизмом в этом процессе является нарушение внутрипочечной гемодинамики под действием вазоконстрикторов и вазодилаторов, регулирующих почечный кровоток, в роли которых выступают простагландины, тромбоксан A_2 , оксид азота (NO). Развивающаяся ишемия ведет к повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РАА) системы, результатом чего является образование ангиотензина II (АТII), что ведет к спазму эфферентной артериолы, повышению внутригломерулярного давления, росту капиллярно-гидростатического давления и, как следствие, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Но наряду с классическим сосудосуживающим действием, как показывают научные данные последних лет, АТII обладает и рядом негемодинамических эффектов, способствуя развитию профибротических реакций [7]. В частности, провоспалительные эффекты АТII включают регуляцию синтеза ряда просклеротических цитокинов: трансформирующий фактор роста ($TGF\beta_1$), фактор некроза опухоли α ($FN\alpha$), остеоопонтина, молекула межклеточной адгезии (ICAM-1), ядерный фактор κB (NF- κB), фактор роста фибробластов (ФРФ), инсулиноподобный фактор роста (ИФР) [8, 9]. Основную роль в формировании нефросклероза в условиях обструкции играет $TGF\beta_1$, увеличение его продукции вызывает каскад сложных взаимодействий, конечным результатом которых является формирование интерстициального фиброза. В частности, он стимулирует выработку эндотелина – мощного стимулятора фиброгенеза, пролиферацию фибробластов и рост эпителиальных клеток канальцев, оказывает антимитотическое действие на дифференцированные клетки, способствует хемоаттракции макрофагов и фибробластов, которые главным образом вовлечены в процессы формирования фиброза [10, 11].

Таким образом, почка при ОУ является органом-мишенью для активированных клеток иммунной системы, цитокинов, факторов роста, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, которые принимают участие в ремоделировании тканей поврежденной почки. В свете вышеизложен-

ного следует, что способы ренопротекции необходимо искать в расширении возможностей восстановления внутрипочечного кровотока, то есть в воздействии на компоненты ренин-ангиотензиновой системы, и такими свойствами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов к АТII.

Основным недостатком ингибиторов АПФ, как средств ренопротекции, является недостаточно полная блокада АТII и низкое угнетающее влияние на синтез $TGF\beta_1$, что свидетельствует о большей перспективности блокаторов АТII (АТ₁-рецепторов) [12]. Но сосудистые эффекты АТII реализуются посредством обратимой стимуляции специфических рецепторов АТ₁ и АТ₂. В свете разбираемой проблемы чрезвычайно важно, что активация АТ₂-рецепторов на фоне обратимой блокады АТ₁-рецепторов предотвращает развитие нефросклероза, в то время как селективная блокада АТ₂, напротив, ведет к профибротическим эффектам (yin-yang effect) [13].

Таким образом, в клинической практике используются только блокаторы АТII (подтип АТ₁-рецепторов), например Лозартан. По механизму действия препарат является непептидным блокатором рецепторов АТII, имеющим высокое сродство и избирательность в отношении рецепторов подтипа АТ₁. Препарат подвергается интенсивному метаболизму в печени и имеет короткий период полувыведения (1,5–2,5 ч). Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 ч, что определяется действием его активного метаболита, который в 10–40 раз более активен, чем сам Лозартан, и имеет более продолжительный период полувыведения (6–7 ч). Важной особенностью Лозартана является отсутствие влияния на скорость клубочковой фильтрации в интактной почке, устранение всех гемодинамических эффектов АТII и практически полное отсутствие побочных эффектов. Имеются сведения о применении Лозартана в качестве средства ренопротекции, вследствие его угнетающего влияния на экспрессию mRNA $TGF\beta_1$, в том числе и у детей с протеинурией без артериальной гипертензии [14, 15].

Целью работы явилось изучение эффективности применения препарата Лозартан в качестве ренопротектора у детей с ОУ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 45 детей в возрасте от 1 до 15 лет с различными формами ОУ (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауртер, гидронефроз), получавших Лозартан в дозе 0,8 мг/кг один раз в сутки (после получения информированного согласия родителей) в течение 6–24 месяцев.

Всем детям до назначения ренопротективной терапии проводили пробу с Лозартаном для определения динамики внутрипочечного кровотока (патент № 2270608 от 02.07.2004).

Результаты проводимой терапии оценивали на основании следующих данных:

- 1) доплерографическое исследование сосудов почек;
- 2) структурно-функциональное состояние почек по данным радиоизотопного исследования;
- 3) уровень сывороточного креатинина, клубочковой фильтрации и протеинурии, как маркера начального нарушения почечной функции;
- 4) цитокиновый статус (ТФР β_1 , NO).

Оценку внутрпочечного кровотока проводили в соответствии с разработанной в нашей клинике классификацией, основанной на сопоставлении результатов доплерографии и статической нефросцинтиграфии (DMSA-сцинтиграфия), которая выделяет три основных патологических варианта нарушения внутрпочечной гемодинамики.

1-й вариант – компенсированные нарушения внутрпочечной гемодинамики – ранние стадии нефросклероза, сопровождающиеся адаптивными изменениями ренальной гемодинамики, которые проявляются повышением периферического сопротивления преимущественно на уровне дуговых сосудов. Происходит перераспределение внутрпочечного кровообращения с обеднением коркового вещества вследствие роста периферического сопротивления, возможно, вследствие выработки ряда активных веществ, обладающих преимущественно прессорным действием на сосуды почек. Считаем, что выявленные нами изменения количественных показателей доплерографии у детей этой группы являются ранними, потенциально корригируемыми нарушениями внутрпочечной гемодинамики, что подтверждается отсутствием значимого снижения накопления радиофармпрепарата (РФП) и визуальных признаков нефросклероза (уменьшение размеров и искажения контура почки).

2-й вариант – субкомпенсированные нарушения ренальной гемодинамики – развивающиеся дистрофические процессы в стенке сосудов, обуславливают перестройку внутрпочечной гемодинамики по патологическому типу, что проявляется появлением участков неадекватного кровообращения в поврежденных сегментах почки, совпадающим с проекцией зон сниженного накопления РФП на DMSA-сцинтиграммах. Наблюдается повышение периферического сопротивления, снижение диастолической и систолической скоростей кровотока на дуговых и сегментарных сосудах, при сохранении нормального кровообращения в неповрежденных сегментах. Установлено, что формирование очагов нефросклероза не всегда сопровождается уменьшением размеров почки, т.е. сохранение нормальных размеров не исключает повреждения органа. В паренхиме развиваются склеротические процессы, что подтверждается снижением показателя индекса интегрального захвата (ИИЗ) до нижней границы нормы.

3-й вариант – декомпенсированные нарушения ренальной гемодинамики – характерно зна-

чительное повышение периферического сопротивления, снижение скоростных параметров внутрпочечного кровотока на фоне высокого периферического сопротивления в сочетании с выраженным очаговым поражением паренхимы. Обнаруженные изменения свидетельствуют о далеко зашедших склеротических изменениях, когда восстановление функции пораженной почки сомнительно. Интересно, что у 21,8% больных, несмотря на снижение показателя ИИЗ в среднем в 1,5–2 раза, размер почки, как основной показатель далеко зашедших фибросклеротических изменений в почках, не изменялся, что наряду с характерной «мозаичной» доплерографической картиной позволяет расценить обнаруженные изменения как признак тяжелой дисплазии почечной паренхимы.

Результаты и их обсуждение

У детей с 1-м вариантом нарушения внутрпочечной гемодинамики (n=15) на фоне приема Лозартана выявлено снижение первоначально повышенной систолической скорости на дуговых и повышение на сегментарных артериях, нормализация показателей диастолической скорости кровотока на обоих сосудах, что отразилось на показателе индекса резистентности (ИР) в виде его снижения до нормальных величин (p<0,05).

Установлено снижение периферического сопротивления и восстановление скоростных параметров внутрпочечной гемодинамики, что выразилось в нормализации показателей ИР и PS/ED (соотношение систолической и диастолической скорости кровотока) как на дуговых, так и на сегментарных сосудах (p<0,05).

Обратимость выявленных ранее изменений на доплерограммах свидетельствует о сохранности эластогенных свойств сосудов почки и умеренных изменениях гемодинамики с хорошими резервными возможностями внутрпочечного кровотока (рис. 1)*.

После проведенной терапии у детей со 2-м вариантом нарушения внутрпочечной гемодинамики (n=18) в проекции очагов сниженного накопления РФП выявлено улучшение изучаемых показателей доплерограмм. Гемодинамические изменения носили стойкий характер: ИР оставался высоким, скоростные параметры внутрпочечного кровотока – сниженными. При этом, несмотря на повышение систолической скорости на сегментарных артериях и незначительного увеличения диастолической скорости на дуговых и сегментарных сосудах (p<0,05), не достигающих однако нормальных значений, значительного улучшения внутрпочечного кровотока не выявлялось. Вероятно, обнаруженные изменения свидетельствуют о сниженных компенсаторных возможностях внутрпочечного кровообращения, относительная стабильность которого достигается путем напряжения компенсаторных механизмов, прежде все-

* см. цветную вставку после стр. 24.

Таблица 1

Динамика показателей доплерографии на фоне терапии Лозартаном

Сосуды	Показатели	Норма	До лечения			После лечения Лозартаном		
			1-й вариант	2-й вариант	3-й вариант	1-й вариант	2-й вариант	3-й вариант
Дуговой сосуд	Индекс резистентности	0,63±0,05	0,69±0,04*	0,72±0,08*	0,79±0,04*	0,64±0,02	0,68±0,01	0,77±0,01
Сегментарный сосуд		0,67±0,02	0,74±0,06	0,74±0,06*	0,83±0,04*	0,66±0,01**	0,73±0,02	0,79±0,01
Дуговой сосуд	Максимальная систолическая скорость	24,4±3,9	22,4±2,1	16,8±1,7*	16,9±2,2*	25,4±1,6**	21,7±2,3**	19,2±1,9
Сегментарный сосуд		39,1±3,4	35,6±2,4	21,2±4,03*	26,3±1,3*	36,8±2,1	31,4±3,4**	30,9±2,7
Дуговой сосуд	Минимальная диастолическая скорость	9,2±0,6	6,7±1,9*	4,6±1,1*	4,0±0,1*	7,2±1,1	6,8±2,1	4,4±0,8
Сегментарный сосуд		10,8±2,0	9,6±4,2	6,1±0,6*	4,5±1,2*	9,5±3,4	8,4±0,6	6,4±1,0
Дуговой сосуд	Индекс Стюарта (PS/ED)	2,6±0,3	3,3±0,5*	3,8±0,4*	4,5±0,8*	3,0±0,6**	3,1±0,6	4,3±0,4
Сегментарный сосуд		3,6±0,8	3,6±1,2	3,6±0,2*	5,9±1,0*	3,8±0,4	3,7±0,3	4,8±0,8

$p < 0,05$: * при сравнении показателей с нормой; ** при сравнении показателей до и после лечения.

го повышением периферического сопротивления сосудистого русла почек (рис. 2)*.

У больных с 3-м вариантом нарушения внутрипочечной гемодинамики ($n=12$) с выраженным

Таблица 2

Влияние Лозартана на уровень просклеротических цитокинов у детей с ОУ

Вариант нарушения почечной гемодинамики		НОк, мкМ/л	НОм, мкМ/л	ТФРβ ₁ , нг/мл
1-й	до лечения	62,8±19,7	92,8±45,5	6,2±0,4
	после лечения	59,8±18,4	80,1±23,7	5,28±0,7
2-й	до лечения	68,0±21,4	129,2±30,9	6,7±0,3
	после лечения	61,3±15,5	112,6±32,5	6,91±0,2
3-й	до лечения	69,4±20,0	105,1±19,8	7,1±0,4
	после лечения	66,8±19,2	104,6±19,2	7,0±0,6
Контроль		39,9±3,8	24,2±2,4	4,1±0,06

поражением почечной паренхимы положительного ответа сосудистого русла почки на введение Лозартана не выявлено. Через 6–8 месяцев терапии сохранялось стойкое повышение периферического сопротивления, стабильно низкие значения диастолической скорости кровотока и снижение ($p < 0,05$) систолической скорости на обоих сосудах, что свидетельствует о резко выраженных гемодинамических нарушениях и отсутствии резервных возможностей внутрипочечной гемодинамики. Вероятно, отсутствие реакции на введение препарата связано с развитием выраженных склеротических изменений в стенке сосудов, потере их эластичности и способности адекватно реагировать на усиление кровотока, вызванного действием Лозартана (рис. 3)*.

При анализе полученных результатов обнаружено, что у больных с 1-м вариантом нарушения почечной гемодинамики улучшение доплерографических характеристик на фоне длительной терапии Лозартаном отмечено в 96% случаев, ухудшение – у 4%.

У 83% больных с субкомпенсированными нарушениями ренальной гемодинамики эти показатели улучшились, у 10% – нормализовались, у 7% – не отмечено положительной динамики.

При обследовании детей с 3-м вариантом нарушения почечного кровотока не отмечено отрицательной динамики показателей, что позволяет предположить, что в данном случае удалось оста-

* см. цветную вставку после стр. 24.

новить процессы прогрессирования нефросклероза у больных с самыми тяжелыми изменениями внутрипочечной гемодинамики (табл. 1).

Изучение цитокинового статуса выявило снижение концентрации NO в сыворотке крови и моче, показатели ТФРβ₁ у всех пациентов (табл. 2).

О чрезвычайно благоприятном влиянии Лозартана на функцию почек свидетельствует вызываемое им снижение уровня протеинурии на 35% (p<0,01). Кроме этого, препарат не снижал степень скорости клубочковой фильтрации и темпы ослабления почечной функции по сывороточной концентрации креатинина на 24%.

Важно отметить хорошую переносимость Лозартана при длительном его применении. Все пациенты хорошо переносили препарат, побочных эффектов отмечено не было.

Заключение

Таким образом, механизм ренопротекции Лозартана является комплексным: препарат снижа-

ет внутриклубочковое давление, не угнетает скорость клубочковой фильтрации, предотвращает протеинурию. Его противифибротическое действие обусловлено снижением продукции ТФРβ₁, 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 ОУ. Совокупность перечисленных свойств Лозартана приводит к торможению склеротических процессов в почках, сохраняет почечные функции и удлиняет срок до развития терминальной стадии ХПН.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать назначение Лозартана детям с ОУ при наличии микропротеинурии, при выявлении 1-го и 2-го вариантов нарушения внутрипочечной гемодинамики (после проведения фармакологической пробы) и при явлениях нефросклероза по данным статической нефроцинтиграфии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Картамышева Н.Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002: 24 с.
2. Mene P., Polci R., Festuccia F.J. Mechanisms of repair after kidney injury. *Nephrol.* 2003; 16, 2: 186–195.
3. Игнатова М.С. Прогрессирование нефропатий и возможные пути ренопротекции. 3-й Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2004: 213–218.
4. Von Kooten C., Daha M.R., Van Es L.A. Tubular epithelial cells: A critical cell type in the regulation of renal inflammatory processes. *Exp. Nephrol.* 1999; 7, 5: 429–437.
5. Переверзев А.С. Обструктивная уронефropатия у детей. 8-й Международный конгресс урологов «Актуальные проблемы детской урологии». Харьков, 2000: 3–28.
6. Пальцев М.А., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза. *Арх. пат.* 1994; 56, 6: 13–16.
7. Sahai A., Mei C., Schrier R.W., Tannen R.L. Mechanisms of chronic hypoxia-induced renal cell growth. *Kidney Int.* 1999; 56, 4: 1277–1281.
8. Chevalier R.L. Effects of ureteral obstruction on renal growth. *Semin. Nephrol.* 1995; 15, 4: 353–360.
9. Chevalier R.L., Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropath. *Semin. Nephrol.* 1998; 18, 6: 652–658.
10. Wolf G. Link between angiotensin II and TGF-beta in the kidney. *Miner Electrolyte Metab.* 1998; 24, 2: 174–180.
11. Docherty N.G., Perez-Barriocanal F., Balboa N.E. et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney. *Ren. Fail.* 2002; 24, 4: 391–406.
12. Wen J.G., Frokiaer J., Jorgensen T.M. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol. Res.* 1999; 27, 1: 29–39.
13. Nacajama M., Hutchinson H.G., Fujinaga M. et al. The angiotensin II type 2 (AT₂) receptors antagonizes the growth effects of the AT₁-receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc. Natl. Acad. USA.* 1996; 92: 10663–10667.
14. Ellis D., Vats A., Moritz M.L. et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuri. *J. Pediatr.* 2003; 143, 1: 89–97.
15. Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибиция внутрипочечной ренин-ангиотензинов системы как основа нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2004; 6, 3: 226–234.