

9. Levin A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease / A. Levin, G.L. Bakris, M. Molitch // *Kidney Int.* — 2007. — № 71. — P. 31-38.
10. Mehrotra R. Disordered mineral metabolism and vascular calcification in nondialyzed chronic kidney disease patients / R. Mehrotra // *J Ren Nutrition.* — 2006. — № 16(2). — P. 100-118.
11. Mehrotra R. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease / R. Mehrotra, D. Kermah, M. Budoff // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2008. — № 3. — P. 1144-1151.
12. Meguid E.N. Chronic kidney disease: the global challenge / E.N. Meguid, A.K. Bello // *Lancet.* — 2005. — № 365. — P. 331-340.
13. Moe S. Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: A randomized, crossover trial / S. Moe, L. D. Wazny, J. E. Martin // *Can J Clin Pharmacol.* — 2008. — Vol 15(1). — P. 36-43.
14. Montenegro J. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis / J. Montenegro, I. Cornago, I. Gallardo, P. García-Ledesma, A. Hernando // *Nephrology.* — 2012. — Volume 17. — Issue 1. — P. 26-31.
15. Reichel H. Low-Dose Alfacalcidol Controls Secondary Hyperparathyroidism in Predialysis Chronic Kidney Disease / H. Reichel // *Nephron Clinical Practice.* — 2010. — № 114 (4). — P. 268-276.
16. Rodriguez M. Parathyroid hormone, a uremic toxin / M. Rodriguez, V. Lorenzo // *Semin. Dial.* — 2009. — № 22. — P. 363-368.
17. Schwarz S. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease / S. Schwarz, B.K. Trivedi, K. Kalantar-Zadeh, C.P. Kovesdy // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2006. — № 1. — P. 825-831.
18. Sugiura S. Administration of alfacalcidol for patients with predialysis chronic kidney disease may reduce cardiovascular disease events / S. Sugiura, D. Inaguma, A. Kitagawa, M. Murata // *Clinical and Experimental Nephrology.* — 2010. — Volume 14. — № 1. — P. 43-50.

Надійшла до редакції 27.04.2012

Прийнята до друку 16.05.2012

© Лавренчук О. В, Багдасарова И.В, 2012

УДК:616.61-002.3-036.12-036.65-07

О. ЛАВРЕНЧУК, И. БАГДАСАРОВА

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ – ОДИН ИЗ ПРЕДИКТОРОВ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

O. LAVRECHUK, I. BAGDASAROVA

MICROALBUMINURIA – AS ONE OF PREDICTORES FOR PYELONEPHRITIS
PROGRESSION IN CHILDREN.

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев

Ключевые слова: пиелонефрит (ПН), рефлюкс-нефропатия (РН), эндотелиальная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), нефросклероз, ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (и-АПФ), дети.

Key words: pyelonephritis, reflux nephropathy, endothelial dysfunction, glomerular filtration rate, nephrosclerosis, children.

Резюме. Цель работы: изучить прогностическую значимость уровней МАУ у детей с разными формами и активностью ПН.

Материалы и методы: нами было обследовано 85 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с разными формами ПН. В зависимости от уровня МАУ все больные были распределены на 4 группы: 1 МАУ от 0-10 мг/сут; 2. 10-20 мг/сут; 3. 20-30 мг/сут; 4. от 30 мг/сут и более.

Результаты: установлено, что среди больных с острым не обструктивным ПН уровень МАУ соответствовал оптимальному значению – 1 группа, не зависимо от активности (71,4%, $p < 0,033$); среди пациентов с хроническим ПН увеличивалось количество детей с уровнем МАУ 3,4 групп, особенно при вторичном ПН – 25% и 45% соответственно ($p < 0,015$). Кроме того отмечалось достоверное снижение СКФ при увеличении уровня МАУ. Применение и-АПФ способствовало снижению, или нормализации показателя у 8 из 9 детей в динамике наблюдения.

Выводы: определение уровня МАУ может использоваться как ранний маркер эндотелиальной дисфункции и неблагоприятного исхода хронического ПН у детей и необходимости своевременного назначения нефропротектооів.

Ольга Васильевна Лавренчук
тел.: (0 44) 285 36 44

Summary. Aims: The purpose of the present study was to estimate the levels of microalbuminuria (MAU) as the markers of pyelonephritis progression in children.

Materials and methods: We investigated 85 children with different types of pyelonephritis (from 6 months to 17 years old). Patients were divided into 4 groups depending on the level of MAU: group 1- MAU from 0 to 10 mg/day, group 2 — 10- 20 mg/day, group 3 — 20-30 mg/day, group 4 — more than 30 mg/day.

Results: It was determined that MAU levels were optimal (the 1 gr.) in patients with acute non obstructive pyelonephritis (71,4%, $p < 0,033$); MAU levels were increased in children with chronic pyelonephritis (3,4 gr.), they were detected in 25% and 45% of patients ($p < 0,015$). A significant correlation was found between MAU levels and glomerular filtration rate (GFR): the increased MAU levels were associated with decreased GFR. It was determined that the i-ATF effectively decrease the microalbuminuria levels.

Conclusions: We believe that MAU levels could be an early marker of the endothelial dysfunction in close relationship with the pyelonephritis progression that might become relevant targets for novel therapeutic strategies.

ВСТУПЛЕНИЕ. Большинство хронических заболеваний почек неуклонно прогрессируют до развития хронической почечной недостаточности. В связи с этим актуальной проблемой современной детской нефрологии является адекватная оценка скорости прогрессирования заболевания и своевременное использование терапевтических мероприятий для замедления этого процесса. Согласно современной классификации стадий хронических болезней почек [рекомендации K/DOQL] главным параметром оценки функционального состояния почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). У детей СКФ чаще всего, в том числе и в нашей клинике, определяется по формуле Шварца [15, 16].

СКФ = рост (см)/креатинин сыв.(мкмоль/л)х коэфф.

коэффициент = 48,6 (дети 2-12 лет, девочки старше 12 лет)

= 61,6 (мальчики старше 12 лет).

По данным разных авторов, СКФ, рассчитанная по Шварцу, сопоставима с СКФ, определяемой при измерении эндогенного инулина или радиоизотопного агента [7,8,15,16].

В последние годы заметно вырос интерес к микроальбуминурии (МАУ) как к маркеру поражения почек. В зависимости от начального ведущего механизма появления МАУ следует говорить о клубочковой гиперfiltrации либо об эндотелиальной дисфункции [5,6,11,17]. Нарастающая альбуминурия, длительно считавшаяся признаком ранних стадий гипертонической болезни и диабетической нефропатии, в настоящее время приобрела значение интегрального маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, благодаря общему патогенетическому механизму поражения тубулярного аппарата почки при всех указанных патологиях. Прогностическое значение ее определяется тем, что она отражает генерализованную дисфункцию эндотелия, обуславливающую поражение органов мишеней (миокард, сосудистая стенка, почка), наблюдающееся уже при незначительном повышении мочевого экскреции альбумина (альбуминурия низких величин). Одним из предикторов прогрессирования нефропатий является нарастающая протеинурия. Патогенетически это

обусловлено тем, что повышенная реабсорбция белка канальцевым эпителием стимулирует выработку фиброзирующих цитокинов и факторов роста в клетках канальцевого эпителия и мезангиоцитах, которые активируют образование почечных фибробластов и нарушение их дифференциации, что приводит к усиленному накоплению компонентов внеклеточного матрикса и, в конечном итоге, определяет степень выраженности нефросклероза [2, 4, 6, 7, 8, 17]. По мере увеличения протеинурии происходит и изменение состояния подоцитов, т.к. отмечается увеличение кумуляция белка в них, оказывающего токсическое действие [7]. Развитию явной или протеинурической стадии нефропатии предшествует скрытая стадия болезни, когда показатели функционального состояния почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации) существенно не изменены и не позволяют судить о выраженности изменений почечной ткани. Микроальбуминурия является результатом повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий и приводящей к системной эндотелиальной дисфункции. Клубочковая гиперfiltrация и повреждение сосудов являются основными механизмами развития МАУ. Работы по изучению МАУ, в основном, проводились у больных с сахарным диабетом и с артериальной гипертензией. Изучение МАУ при обструктивных нефропатиях ограничено, причем не выяснено до конца ее диагностическое и прогностическое значение при рефлюкс-нефропатиях (РН). P. Valles et al[1993] показали, что у больных с различной степенью РН наблюдалось нарастание МАУ даже после устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), что расценивалось как признак прогрессирования эндотелиальной дисфункции и снижения функции почек. Риск развития нефросклероза существенно повышается при сочетании ПМР с инфекцией мочевой системы (ИМС) и наличием диспластических процессов в почечной ткани. С.Н. Зоркин убедительно доказал: "ИМС-одно из самых частых заболеваний детского возраста, ПМР диагностируется у 30-60% детей с ИМС, а РН- у 30-60% детей с ПМР и, в свою очередь, является одной из причин развития ХПН"[3]. Изучение зависимости длительности

заболевания РН, в сочетании с продолжительностью микробно-воспалительного процесса от структурно-функциональных изменений почек, по данным Зоркина, свидетельствует, что рубцевания почечной паренхимы, отставание почки в росте и снижение ее функции определяются спустя год в 39,9% случаев, спустя 3 года – в 91,6%, и в 97,2% случаев при длительности заболевания 5 и более лет [3].

У больных с ИМП протеинурия является одним из основных критериев прогрессирования нефросклероза, что связано с выраженными клубочковыми изменениями. На начальных стадиях протеинурия обусловлена тубулярными нарушениями, но по мере прогрессирования нефросклероза присоединяется и поражение клубочков. Р. Kincaid – Smith [1984] впервые отметила связь протеинурии при РН с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза. По мнению R. White [1992] и J. Berstein et al. [1992] нарастание протеинурии является маркером сегментарного гломерулосклероза и позволяет прогнозировать быстрое прогрессирование РН. S. Yoshhiria et al. [1993] так же связывают нарастание протеинурии при РН и других заболеваниях, сопровождающихся нефросклерозом, с феноменом гиперфильтрации. В группе детей, у которых после антирефлюксной операции сохранялась протеинурия, наблюдалось прогрессирование рубцовых изменений и уменьшение размеров почек согласно данным S. Hinchliffe et al. [1994]. За последние 5 лет представления о прогностической роли альбуминурии расширились: установлено, что ухудшение прогноза отмечается при очень малых (менее 30 мг/сут) величинах экскреции альбумина, что стало аргументом в пользу пересмотра определения микроальбуминурии. Поэтому в настоящее время предлагается градация на оптимальную МАУ (менее 10 мг/сут), нормальную МАУ (10-20 мг/сут) и нормально повышенную МАУ (20-30 мг/сут) [11, 12, 17]. Вероятно, идеальным является минимальный уровень МАУ или ее отсутствие, т.к. даже так называемая альбуминурия низких величин отражает существенное ухудшение общего прогноза за счет роста вероятности как почечных так и сердечно-сосудистых осложнений [4, 6, 7].

ЦЕЛЬ нашего исследования – изучение прогностической значимости уровней МАУ у детей с различными формами и стадиями ПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На базе отделения детской нефрологии ДУ “Институт нефрологии НАМНУ” было обследовано 85 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с пиелонефритом (ПН): у 20 пациентов диагностировался острый не обструктивный, у 26 – хронический не обструктивный, у 39 – хронический обструктивный ПН. Под обструкцией подразумевалось наличие ПМР различной степени, наличие рефлюксирующего мегауретера и/или гидронефроза почек. Диагноз верифицировался на основании общепринятых клинико-лабораторных (общий анализ крови, мочи, биохимия крови, анализ мочи по Нечипоренко, по Зимницкому) и инструментальных методов исследования (УЗИ, микционная цистография, экскреторная урография, реносцинтиграфия). Содержание МАУ определялось с помощью стандартного набора «АЛЬБУМИН (микроальбуминурия)» ЗАО «Фирма ГАЛЕН») в суточной моче турбидиметрическим методом всем детям, а у больных в активной стадии – в динамике (до и после противовоспалительного лечения). В зависимости от уровня МАУ все пациенты были распределены на 4 группы: 1. 0-10 мг/сутки; 2. 10 – 20 мг/сут.; 3. 20-30 мг/сут. 4. 30 мг/сути более.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В группе больных с острым не обструктивным ПН преобладали дети с оптимальным уровнем МАУ до 10 мг/сутки (71,4%), пациенты с нормальным значением МАУ составили 28,6%, несмотря на активность воспалительного процесса (табл. 1). В состоянии ремиссии соотношение больных по группам оставалось практически таким же 66,7% и 33,3% соответственно ($p=0,104$). У детей с хроническим не обструктивным ПН преобладала оптимальная и нормальная микроальбуминурия – 45,0% и 30,0%, однако при этом у 25,0% больных наблюдалась высокая нормальная и повышенная МАУ (3,4 группы). После проведения антибактериальной терапии и наступления клинико-лабораторной ремиссии, уровень МАУ снижался до оптимальных величин. При хроническом обструктивном ПН значительно возрастало число больных с повышенным уровнем МАУ.

Таблица 1

Уровни микроальбуминурии в зависимости от варианта ПН и его активности (n/%)

Клинические группы	ПН					
	острый первичный		хронический первичный		хронический вторичный	
	активная стадия n=14	ремиссия n=6	активная стадия n=20	ремиссия n=6	активная стадия n=20	ремиссия n=19
1 группа	10/71,4	4/66,7	9/45,0	4/66,7	7/35,0	10/52,6
2 группа	4/28,5	2/33,3	6/30,0	2/33,3	4/20,0	5/26,3
3 группа			1/5,0		2/10,0	2/10,5
4 группа			4/20,0		7/35,0	2/10,5

Примечание: достоверность отличий подана в тексте

В активной стадии хронического вторично-го ПН у 10% детей отмечалась МАУ нормально повышенная (3 группа) и у 35 % - высокая (4 группа), несмотря на проведенную терапию и наступление клинко- лабораторной ремиссии, у 21,0% больных уровень МАУ сохранялся повышенным (выше 30 мг/сутки) при этом достоверной зависимости показателей от остроты ПН не выявлено ($p < 0,015$).

Установленная закономерность дает возможность предположить, что МАУ может служить наиболее ранним маркером хронизации

воспалительного процесса, на уровне эндотелиального повреждения интимы почки, и косвенным фактором прогрессирования патологического процесса в почках. Это подтверждается сравнением уровня МАУ с показателями СКФ, рассчитанной по формуле Шварца.

Так в группе наблюдения детей с хроническим не обструктивным ПН у 25% детей отмечались нормально повышенные и высокие уровни МАУ (3, 4 группы) при нормальных показателях СКФ (рис. 1)

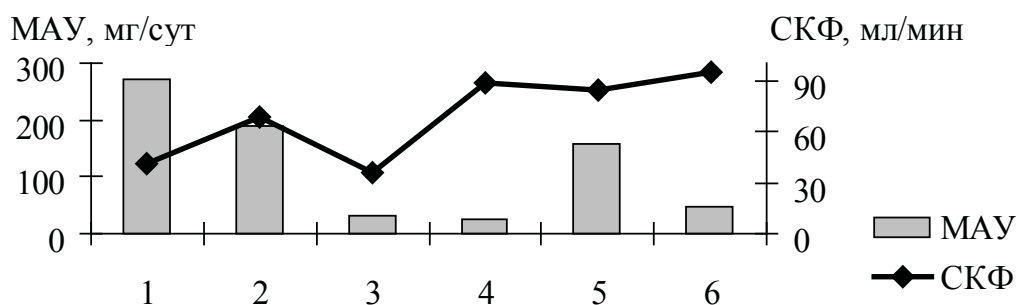


Рис. 1. Схематическое изображение соотношения СКФ с уровнем МАУ.

В группе больных с хроническим обструктивным ПН повышение МАУ при нормальной СКФ отмечалась у 16,3% больных, а высокий уровень МАУ на фоне сниженной СКФ - у 26,5% детей.

Согласно литературным данным выраженность эндотелиальной дисфункции нередко удается уменьшить, что сопровождается снижением мочевого экскрецией альбумина [1, 9, 12, 13]. Уменьшение альбуминурии достигается длительным применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)—ингибиторов АПФ (И-АПФ) и блокаторов ангиотензина II, эффективность которых продемонстрирована в ряде контролируемых исследований [9, 12, 13].

В нашем исследовании 9 пациентам с хроническим обструктивным ПН, с уровнем МАУ выше 30 мг/сут, назначались И-АПФ в профилактической дозе на протяжении длительного времени (год и более). В ходе динамического наблюдения за этими больными, отмечалось снижение МАУ до нормально повышенных показателей (20-30 мг/сут) у 6 детей, а у 2 — до нормальных (10-20 мг/сут). Данная закономерность подтверждает тезис о смешанном генезе МАУ (клубочковая гиперфилтрация и эндотелиальная дисфункция) и диктует необходимость раннего назначения И-АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина 2 (БРА) в протоколе лечения больных с прогностически неблагоприятными вариантами ПН с целью нефропротекции.

ВЫВОДЫ:

1. Независимо от активности процесса первичный (не обструктивный) ПН не сопровождался повышением уровня МАУ.
2. Нарастание МАУ у больных с хроническим не обструктивным ПН имело транзиторный характер, т. к. повышение уровня в активной стадии сменялось нормализацией показателя в стадии ремиссии.
3. У детей с хроническим обструктивным ПН показатели МАУ имели постоянно высокие значения, не зависимо от остроты воспалительного процесса.
4. Выявленная взаимосвязь снижения СКФ на фоне нарастания уровня МАУ в динамике наблюдения доказала возможность использовать этот показатель в качестве раннего маркера эндотелиальной дисфункции и прогностически неблагоприятного течения хронического ПН.
5. Своевременное и длительное применение И-АПФ и БРА у больных с хроническим обструктивным ПН подтвердило их нефропротективное действие, проявляющееся снижением или нормализацией уровня МАУ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Игнатова М. С. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции / М. С. Игнатова // Нефрология и диализ. — 2005. - №4. — С. 428-434.

2. Зайкова Н.М. Факторы риска и патогенетические механизмы формирования и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н. М. Зайкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. - № 1. — С. 37 — 41.
3. Зоркин С.Н. Факторы риска развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / С. Н. Зоркин // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2002. - №7. — С. 3-12.
4. Богмат Л.Ф. Эндотелиальная функция почек у подростков с первичной артериальной гипертензией / Л. Ф. Богмат, Т. В. Евдокимова // Артериальная гипертензия. — 2009. - №4 (6). — С. 26-27.
5. Микроальбуминурия при рефлюкс-нефропатии у детей / Т.В. Лепаева, В.В. Длин, И.В. Казанская [и др.] // Нефрология и диализ. — 2009. - № 1. — С.31-34.
6. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // Клиническая нефрология. — 2009. - №1. - С. 5 — 9.
7. Функциональное состояние почек, экскреция альбумина с мочой и почечная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, А. И. Хрипун, Г. И. Сторожаков // Нефрология и диализ. — 2010. - № 4. — С. 276 — 285.
8. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП / О. В. Комарова, А. Н. Цыгин, А. Г. Кучеренко, И. Е. Смирнов // Нефрология и диализ. — 2010. - №4. — С.272-276.
9. Паунова С. С. Ангиотензин II — современное представление о патогенезе нефросклероза (Обзор литературы) / С. С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2003. — т. 5, №4. — С. 18-22.
10. Сіренко Ю. М. Нові можливості визначення мікроальбумінерії в клінічній практиці / Ю. М. Сіренко // Артериальная гипертензия. — 2010. - № 3 (11). — С. 55-58.
11. Urinary proteins in children with urinary tract infection / L. Andersson, I. Preda, M. Hahn-Zoric [et al] // *Pediatr Nephrol.* — 2009. — 67 (10). — P. 432-436.
12. Apoptosis induction and inhibition of cellular proliferation by angiotensin II: possible implication and perspectives / B. Antus, I. Mucsi, L. Rosivall // *Acta Physiol. Hung.* — 2000. — 87 (1). — P. 5-21.
13. Interactions of transforming growth factor-3 and angiotensin II in renal fibrosis / W. A. Border, N. A. Noble // *Hypertension.* — 1998.- 31. — P. 181-188.
14. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? / J. Carter, C. Tomson [et al] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2006. — 21. — P. 3031-3037.
15. Estimating Pediatric Glomerular Filtration Rates in the Era of Chronic Kidney Disease Staging / Mattman, Sh. Eintracht, T. Mock [et al] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. - № 17. — P. 487-496.
16. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G. J. Schwartz, G. B. Haycock [et al] // *Pediatrics.* -1976. — Vol. 20. — P. 2305-2313.
17. Volp M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice / M. Volp // *J Clin Pract.* — 2008. — 62. — P. 97-108.

Надійшла до редакції 23.04.2012

Прийнята до друку 09.05.2012