

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

© *Россоловский А.Н., *Глыбочко П.В., Попков В.М., **Братчиков О.И., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И., Березинец О.Л., **Шибанов А.В.*

Кафедра урологии

Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов;
*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва;
**кафедра урологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: rossol@list.ru

Проанализированы результаты операций у 110 больных мочекаменной болезнью, разделенных на 3 группы. Пациентам определяли содержание молекулярных медиаторов нефрофиброза в моче, а также степень нарушения почечной функции. Установлено, что наиболее информативными неинвазивными биомаркерами тубулоинтерстициального фиброза являются экскретирующиеся с мочой $\beta 2$ -МГ, MCP 1 и IGF-1. Можно предположить, что снижение функциональной способности почек у больных МКБ старшей возрастной группы обусловлено как тубулоинтерстициальными изменениями на фоне нефролитиаза, так и инволюционными изменениями интерстиция и клубочковых капилляров.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, маркеры нефрофиброза, почечная функция, тубулоинтерстициальные изменения.

RENAL FUNCTION AT PATIENTS WITH UROLITHIASIS IN DIFFERENT AGE GROUPS

Rossolovsky A.N., Glybochko P.V., Popkov V.M., Bratchikov O.I., Ponukalin A.N., Blyumberg B.I., Berezinets O.L. Shibanov A.V.

Urology Department of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov;
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;
Urology Department of the Kursk State Medical University, Kursk

The aim of this study was to evaluate the clinical value of traditional markers of kidney failure and several mediators of cellular response at patients with urolithiasis. Were analyzed the results of operations at 110 patients of different age groups with urolithiasis and they were divided into 3 groups. For all patients were determined the content of molecular mediators of nefrofibrosis in the urine and also the degree of renal dysfunction. The most informative noninvasive markers of tubulointerstitial fibrosis are excreted in the urine $\beta 2$ MG, MCP 1 and IGF-1. Both decrease of the functional ability of the kidneys at patients with nephrolithiasis older age group and tubulointerstitial changes in the background of nephrolithiasis are involutional changes in interstitial and glomerular capillaries.

Keywords: urolithiasis, mediators of nephrofibrosis, renal function, tubulointerstitial changes.

Одной из распространенных форм хронической прогрессирующей нефропатии, приводящей к развитию хронической почечной недостаточности, наряду с атеросклеротическим поражением и диабетической микроангиопатией, является хронический пиелонефрит, фоном для развития которого нередко является обструкция мочевыводящих путей конкрементом [1]. Согласно современным представлениям, возрастные изменения почки характеризуются потерей почечной массы, артериальным склерозом, гиалинозом артериол, увеличением числа склеротических клубочков, потерей канальцев и интерстициальным фиброзом [16]. В настоящее время считается, что со снижением почечной функции более тесно коррелируют тубулоинтерстициальные изменения, индикатором которых является $\beta 2$ -микроглобулин ($\beta 2$ -МГ) [3, 14]. Традиционные показатели почечной недостаточности, такие как определение экскреции белка с мочой, уровень сывороточного

креатинина (сКр) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемая по уровню клиренса креатинина (ККр), являются недостаточно точными, в том числе у больных старшей возрастной группы, страдающих ХБП [8]. Вместе с тем в исследовании I. Fehrman-Ekholm и L. Skeppholm, 2004, СКФ показала сильную корреляцию с возрастом ($p = 0,0002$), с ежегодным снижением на 1,05 мл/мин [11]. Даже при нормальном сКр возможны значительные колебания СКФ, которая зависит от таких факторов, как пол, масса тела и др. Таким образом, повышенный сКр не является чувствительным показателем сниженной СКФ. Только у 60% больных со сниженной СКФ сКр повышен [15]. Кроме того, измерение концентрации сКр не всегда отражает объем и степень повреждения, т.к. этот показатель отстает по времени от момента повреждающего воздействия [12], а также не позволяет дифференцировать острое почечное повреждение от хронического почечно-

го заболевания [9]. Уровень сывороточной мочевины, некоторые авторы считают даже более чувствительным, чем сКр, для индикации функции почек у пожилых людей [11]. Все более широкое применение в клинике находят такие методы определения почечных функций, как уравнение для оценки СКФ – Cockcroft-Gault и улучшенная формула, полученная в исследовании Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). Проба Реберга-Тареева традиционно продолжает использоваться в условиях клиники, при этом обладает рядом ограничений и не имеет преимуществ по сравнению с расчетом по формулам [2].

Целью нашего исследования явилась оценка клинического значения традиционных маркеров почечной недостаточности и ряда медиаторов клеточного ответа у больных мочекаменной болезнью (МКБ) пожилого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 110 пациентов с нефролитиазом, находящихся на лечении в клинике уронефрологии клинической больницы им. С.П. Миротворцева Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава. Все пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 60 больных МКБ в возрасте старше 60 лет, вторую – 50 пациентов с нефролитиазом до 60 лет, третью группу – сравнения – 30 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $47 \pm 8,4$ года.

Из исследования исключены пациенты с острым пиелонефритом, полной обструкцией мочевыводящих путей, сопровождающейся нарушением функции почки и гидронефротической трансформацией, больные с почечной недостаточностью в острой и терминальной стадиях, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией и выраженным ожирением.

Всем пациентам в образцах мочи методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (США) были проведены исследования содержания MCP-1, TGF- β , IGF-1, а также β 2-МГ.

Концентрация креатинина в сыворотке крови измерялась с использованием стандартных лабораторных методов. Расчет СКФ проводился с использованием пробы Реберга, уравнения Cockcroft-Gault и формулы, полученной в исследовании MDRD.

Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного ретроспективного анализа составлена исходная характеристика больных в группах по ряду параметров (табл. 1).

Из представленной таблицы следует, что у большинства пациентов 1 группы ранее уже выявлялись конкременты в мочевыводящих путях, хотя у многих из них МКБ в течение многих лет протекала бессимптомно. Кроме того, у 80% пациентов 1 группы и у 50% 2 группы выявлялась артериальная гипертензия II-III стадии ($p \leq 0,05$). При этом коралловидный нефролитиаз и рецидивное течение заболевания выявлялись в обеих группах примерно у 30% больных. Таким образом, клинически группы в целом были сопоставимы.

При изучении лабораторных маркеров почечной функции и нефрофиброза получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных МКБ ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=50)	Контроль (n=30)
Возраст	$64,7 \pm 4,8$	$42,5 \pm 6,8$	$47 \pm 8,4$
Пол, м, %	63,7	57,3	55,2
Анамнез > 5 лет, %	66% **	38%	-
Коралловидный нефролитиаз	33%	30%	-
Рецидивный нефролитиаз	25%	34%	-
Артериальная гипертензия II-III ст.	80% **	50%	-

Примечание: * – $p \leq 0,05$ между пациентами с МКБ и группой сравнения, ** – $p \leq 0,05$ между группами.

Лабораторные маркеры почечной функции и провоспалительные цитокины у больных МКБ (М±m)

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=50)	Контроль (n=30)
сКр, мкмоль/л	101±24,3	93±16,3	87±14,7
МСР-1, пг/мл	637±187*	766,2±76*	303±34
TGF-β1, пг/мл	475,3±75	420±58,6	387,6±45
IGF-1, нг/мл	15,3±3,7*	18,4±3,2*	3,7±5,4
β2-МГ, мкг/мл	0,51±0,08*	0,44±0,07*	0,2±0,08

Примечание: * – $p \leq 0,05$ между пациентами с МКБ и группой сравнения, ** – $p \leq 0,05$ между группами.

Средние значения уровня сывороточного креатинина у больных в группах были сопоставимы и составили 101±24,3 мкмоль/мл в старшей возрастной группе и 93±16,3 мкмоль/мл у пациентов 2 группы. Данные показатели несколько превышали контрольные уровни, однако различия были статистически не достоверны ($p \geq 0,05$).

При оценке СКФ у пациентов с МКБ использование расчетной формулы Cockcroft-Gault показала более высокие результаты по сравнению с уравнением MDRD. Значения СКФ, измеренные по формуле Cockcroft-Gault, практически не различались в группах и не имели достоверного снижения по сравнению с контролем ($p \geq 0,05$). В то же время, по данным уравнения MDRD, у больных 1 группы СКФ была достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$).

При оценке экскреции с мочой молекулярных биомаркеров нефрофиброза, концентрации МСР-1 и IGF-1 достоверно превосходили контрольные уровни ($p \leq 0,05$) у пациентов обеих групп. При этом уровень TGF-β практически не превышал нормальные значения у больных МКБ ($p \geq 0,05$). Кроме того, уровень такого показателя тубулоинтерстициального повреждения, как β2-МГ, в группах также в 2 раза превышал нормальный уровень. Таким образом, подобные изменения свидетельствуют о более высокой активности процессов тубулоинтерстициального фиброза у больных МКБ по сравнению с группой контроля.

Проведенный корреляционный анализ между рядом медиаторов клеточного ответа (МСР-1, IGF-1), уровнем β2-МГ и СКФ, измеренной различными методами, не выявил достоверной взаимосвязи ($r=0,3$; $p \geq 0,05$).

Высокая распространенность стойкого снижения СКФ и неблагоприятный общий прогноз, свойственный пациентам старшей возрастной группы, определяют необходимость раннего выявления и по возможности предупреждения развития ХПН.

Измерение концентраций ряда медиаторов клеточного ответа, в том числе основных маркеров нефрофиброза наряду с использованием тра-

диционных методов позволяет более детально оценивать существующее почечное повреждение [5].

Уровень сКр, являющийся в клинической практике основным маркером почечной дисфункции, у пожилых пациентов может сохраняться близким к нормальному, несмотря на снижение почечных функций. Процесс склерозирования нефрона обычно начинается с гиалиноза клубочковых капилляров, оказывая существенное влияние на инволютивные процессы в нефронах и приводя в итоге к снижению клубочкового кровотока и клубочковой фильтрации. В проведенном исследовании СКФ, определяемая по формуле Cockcroft-Gault и пробе Реберга, не имела достоверных различий по сравнению с контролем. Общим недостатком данных методов является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ [4, 17], т.к. формула Cockcroft-Gault была разработана для определения ККр, а не для оценки СКФ. Кроме того, проба Реберга в настоящее время не рекомендована для широкого клинического применения и ее использование ограничено особыми клиническими ситуациями [7]. В проведенном исследовании при использовании пробы Реберга получены сопоставимые значения СКФ у пожилых пациентов и больных контрольной группы. Единственной формулой, более достоверно отражающей снижение функциональной способности почек у больных старше 60 лет, являлась формула MDRD ($p \leq 0,05$).

При измерении концентраций экскретирующихся с мочой основных маркеров нефрофиброза было выявлено повышение их уровней. Полученные результаты свидетельствуют о значительной выраженности процессов тубулоинтерстициального фиброза у больных МКБ. При этом наибольшей значимостью среди исследуемых маркеров в данной работе обладали такие показатели, как уровень МСР-1, IGF-1 и β2-МГ ($p \leq 0,05$).

Отсутствие высоких концентраций мочевого TGF-β1 при наличии других признаков тубулоинтерстициального фиброза, вероятно, объясняется

его наибольшим вкладом в развитие процессов гломерулосклероза [6, 10].

При анализе полученных результатов выявлено, что концентрация IGF-1 не претерпевает существенных изменений в зависимости от клиренса креатинина и СКФ [13]. В то же время в старшей возрастной группе концентрация IGF-1 оказалась несколько ниже, чем у больных 2 группы, что может отражать более низкие репаративные возможности у пациентов старшего возраста.

Проведенное исследование не подтверждает достоверного увеличения активации процессов нефрофиброза у пациентов с МКБ старшей возрастной группы по сравнению с больными среднего возраста. Вероятно, подобная тенденция обусловлена особенностями течения патологического процесса при МКБ, связанным с преимущественным поражением тубулоинтерстициального аппарата. В результате неоднократных рецидивов МКБ у пациентов среднего возраста также возникают стойкие и необратимые изменения почечной паренхимы, приводящие к развитию тубулоинтерстициального фиброза.

Таким образом:

1. Снижение функциональной способности почек у больных МКБ старшей возрастной группы обусловлено как тубулоинтерстициальными изменениями на фоне нефролитиаза, так и инволюционными изменениями интерстиция и клубочковых капилляров.

2. Уровни маркеров нефрофиброза, отражающие степень выраженности тубулоинтерстициальных изменений, у больных МКБ старшей возрастной группы и пациентов среднего возраста сопоставимы ($p \geq 0,05$).

3. Расчетной формулой, позволяющей с большей степенью достоверности определять СКФ у больных МКБ, является уравнение MDRD.

4. Наиболее информативными маркерами для оценки тубулоинтерстициальных изменений у больных МКБ являются MCP-1, IGF-1 и $\beta 2$ -МГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Фомин В.В. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 111–117.
2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Тер. архив*. – 2007. – № 6. – С. 5–10.
3. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите // *Вестник РАМН*. – 2005. – № 1. – С. 3–8.
4. Папаян А.В., Архипов В. В., Береснева Е. А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // *Тер. архив*. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 83–90.
5. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек // *Нефрология и диализ*. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 26–35.
6. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке // *Клиническая нефрология*. – 2010. – № 3. – С. 51–55.
7. Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек // *Тер. архив*. – 2007. – № 6. – С. 75–78.
8. Aucella F, Guida C.C., Lauriola V. et al. How to assess renal function in the geriatric population // *J. Nephrol*. – 2010. – Vol. 23, Suppl 15. – P. 46–54.
9. Bonventre, J.V., Weinberg J.M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure // *J Am Soc Nephrol*. – 2003. – N 14. – P. 2199–2210.
10. De Muro P, Faedda R., Fresu P. et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in various types of nephropathy // *Pharmacol Res*. – 2004. – Vol. 49, N 3. – P. 293–298.
11. Fehrman-Ekholm I., Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of io-hexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance // *Scand J Urol Nephrol*. – 2004. – Vol. 38, N 1. – P. 73–77.
12. Lameire N., Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure // *Curr Opin Crit Care*. – 2004. – N 10. – P. 468–475.
13. Lepenies J., Wu Z., Stewart P.M. et al. IGF-1, IGFBP-3 and ALS in adult patients with chronic kidney disease // *Growth Horm IGF Res*. – 2010. – Vol. 20, N 2. – P. 93–100.
14. Masuda T., Akimoto T., Ando Y. et al. Changes in the urinary excretion of beta2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase during treatment for lupus nephritis // *Intern Med*. – 2008. – Vol. 47, N 4. – P. 287–290.
15. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am J Kidney Dis*. – 2007. – N 49, Suppl 2. – P. 1–180.
16. Pannarale G., Carbone R., Del Mastro G. et al. The aging kidney: structural changes // *J Nephrol*. – 2010. – Vol. 23, Suppl 15. – P. 37–40.
17. Stevens A.L., Coresh J., Greene T. et al. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate // *N Engl J. Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483.