

Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова

НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

## Ранняя диагностика и прогнозирование течения нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

**Актуальность.** Нефросклероз на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) формируется у 30–60% больных, у 25–60% из них приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Механизмы инициации и прогрессирования нефросклероза при ПМР зависят не только от степени нарушения уро- и гемодинамики, но и от уровня значительного числа биологически активных веществ: цитокинов, молекул адгезии, фиброгенных и ангиогенных факторов. Однако, до настоящего времени не разработаны объективные чувствительные диагностические и прогностические критерии раннего повреждения почечной паренхимы у детей на фоне данной патологии.

**Цель:** разработать ранние диагностические и прогностические критерии нефросклероза у детей с ПМР на основании исследования биологических маркеров воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; MCP-1); фиброгенеза (трансформирующий фактор роста; TGF- $\beta$ 1); повреждения структур нефрона (коллаген IV типа;  $\alpha$ -глутатион-S-трансфераза —  $\alpha$ -GST;  $\pi$ -глутатион-S-трансфераза —  $\pi$ -GST); ангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста; VEGF) в моче в динамике течения патологии (до и через 6 мес после лечения).

**Пациенты и методы.** Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МД-303.2010.7. Для оценки степени активности воспалительного процесса, ангио- и фиброгенеза в мочевыводящих путях у 80 детей с ПМР было выполнено количественное определение в моче MCP-1, TGF- $\beta$ 1,  $\alpha$ -GST,  $\pi$ -GST, коллагена IV типа, VEGF методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия), «Invitrogen», «Argutus Medical» (Ирландия, Дублин)

и «Bender Medsystems» (Австрия) в динамике заболевания (исходно и через 6 мес после лечения). В зависимости от степени ПМР и методов его коррекции все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ( $n = 25$ ) — со II–III степенями рефлюкса и консервативным лечением; 2-я ( $n = 39$ ) — с III–V степенями рефлюкса и его эндоскопической коррекцией; 3-я ( $n = 16$ ) — с III–IV степенями рефлюкса и реимплантацией мочеточников. Группы сравнения составили 20 детей с малой хирургической патологией в предоперационном периоде, стратифицированные по возрасту и полу.

**Результаты.** Данные результатов исследования представлены в виде байесовского  $p$ -доверительного интервала — медианой ( $m$ ), нижним (LQ) и верхним (UQ) квартилями (LQ–UQ). Анализ результатов исследования показал, что у всех детей 1-й группы через 6 мес после консервативного лечения отмечено увеличение уровня в моче TGF- $\beta$ 1 ( $m = 657$  нг/мл; LQ = 606 нг/мл; UQ = 798 нг/мл;  $p < 0,0009$ ) относительно группы сравнения ( $m = 371,4$  нг/мл; 328,2–418,8) и исходных данных ( $m = 406,8$  нг/мл; 378–438;  $p < 0,0001$ ). Содержание в моче MCP-1 было выше ( $m = 55,4$  пг/мл; 50,9–78,1;  $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения ( $m = 43,75$  пг/мл; 23,75–63,35) и до лечения ( $m = 36,4$  пг/мл; 14,4–56,5;  $p < 0,002$ ). Концентрация VEGF уменьшилась в 8 раз ( $m = 49,7$  пг/мл; 34,1–67,9;  $p < 0,001$ ) относительно исходных значений ( $m = 411,3$  пг/мл; 310,1–573,5) и достоверно не отличалась от нормы ( $m = 56,1$  пг/мл; 42,6–80,9;  $p = 0,6$ ). Уровень  $\pi$ -GST снизился ( $m = 1,1$  мкг/мл; 0,9–1,7;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с уровнем до лечения ( $m = 2,1$  мкг/мл; 1,3–2,76) и не превышал нормальных значений ( $m = 0,48$  мкг/мл; 0,3–0,68;  $p = 0,184$ ). Содержание коллагена IV типа

D.A. Morozov, O.L. Morozova, N.B. Zakharova, D.Y. Lakomova

Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Saratov State Medical University

### Early diagnosing and predicting the course of nephrosclerosis in children with a vesicoureteral reflux

было меньше ( $m = 40,2$  нг/мл;  $32,2-55,2$ ;  $p < 0,0001$ ), чем до лечения ( $m = 78,9$  нг/мл;  $68,0-88,9$ ), и не отличалось от показателей группы сравнения ( $m = 50,25$  нг/мл;  $59,3-38,6$ ;  $p = 0,15$ ).

У пациентов 2-й группы через 6 мес после эндоскопического лечения было отмечено увеличение в 2 раза уровня TGF- $\beta 1$  в моче ( $m = 729$  нг/мл;  $606-795$ ;  $p < 0,0009$ ) по отношению к группе сравнения ( $m = 371,4$  нг/мл;  $328,2-418,8$ ) и исходным данным ( $m = 407$  нг/мл;  $379,2-423$ ;  $p < 0,0001$ ). Содержание MCP-1 было выше ( $m = 173,6$  пг/мл;  $137,8-228$ ;  $p < 0,0001$ ), чем в группе сравнения ( $m = 43,75$  пг/мл;  $23,75-63,35$ ) и до лечения ( $m = 47,85$  пг/мл;  $22,7-93,08$ ;  $p < 0,000001$ ). Концентрация VEGF снизилась ( $m = 164$  пг/мл;  $129,7-225,4$ ;  $p < 0,000001$ ) в 3 раза относительно исходных показателей ( $m = 573,8$  пг/мл;  $335,4-1368$ ), но оставалась достоверно выше нормы ( $m = 56,1$  пг/мл;  $42,6-80,9$ ;  $p < 0,0001$ ). Уровень  $\pi$ -GST уменьшился в 3 раза ( $m = 1,22$  мкг/мл;  $0,62-2,7$ ;  $p < 0,002$ ) по сравнению с показателями до лечения ( $m = 4,24$  мкг/мл;  $2,76-11,62$ ), однако сохранялся высоким по отношению к нормальным значениям ( $m = 0,48$  мкг/мл;  $0,3-0,68$ ;  $p < 0,0008$ ). Содержание коллагена IV типа снизилось в 2 раза ( $m = 99,4$  нг/мл;  $88,3-134,7$ ;  $p < 0,0008$ ) по отношению к исходным данным ( $m = 160,8$  нг/мл;  $110,6-210,6$ ) и группе сравнения ( $m = 50,25$  нг/мл;  $59,3-38,6$ ;  $p < 0,0008$ ).

У больных 3-й группы через 6 мес после реимплантации мочеточников в моче зарегистрировано увеличение в 2 раза уровня TGF- $\beta 1$  ( $m = 801$  нг/мл;  $711-894$ ;  $p < 0,0009$ ) по отношению к показателям группы сравнения ( $m = 371,4$  нг/мл;  $328,2-418,8$ ) и исходным данным ( $m = 423,6$  нг/мл;  $392,4-435$ ;  $p < 0,0001$ ). Содержание MCP-1 значительно повы-

силось ( $m = 394,7$  пг/мл;  $362,5-469,8$ ;  $p < 0,0004$ ) относительно нормы ( $m = 43,75$  пг/мл;  $23,75-63,35$ ) и показателей до лечения ( $m = 215,6$  пг/мл;  $165,4-373$ ;  $p < 0,007$ ). Концентрация VEGF уменьшилась ( $m = 801$  пг/мл;  $711-894$ ;  $p < 0,002$ ) по сравнению с исходными показателями ( $m = 2660$  пг/мл;  $2003-5017$ ) в 6 раз, но оставалась выше, чем в группе сравнения ( $m = 56,1$  пг/мл;  $42,6-80,9$ ;  $p < 0,0004$ ). Уровень  $\pi$ -GST снизился в 15 раз ( $m = 2,33$  мкг/мл;  $0,67-4,28$ ;  $p < 0,002$ ) относительно значений до лечения ( $m = 35,47$  мкг/мл;  $21,7-49,69$ ), но был выше нормальных значений ( $m = 0,48$  мкг/мл;  $0,3-0,68$ ;  $p < 0,0008$ ). Уровень коллагена IV типа снизился в 2 раза ( $m = 185,2$  нг/мл;  $173,6-202,4$ ;  $p < 0,002$ ) по сравнению с исходными значениями ( $m = 252,5$  нг/мл;  $234,9-293,7$ ) и показателями нормы ( $m = 50,25$  нг/мл;  $59,3-38,6$ ;  $p < 0,0004$ ). Достоверно значимых изменений содержания  $\alpha$ -GST у пациентов всех групп в динамике течения патологии не зарегистрировано.

При проведении ROC-анализа (receiver operator characteristics) было установлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью для регистрации раннего повреждения почечной паренхимы у детей с ПМР обладали: VEGF, факторы повреждения базальной мембраны клубочков почек — коллаген IV типа и эпителиальных клеток дистальных канальцев ( $\pi$ -GST) в моче.

**Заключение.** Повышение уровней биомаркеров в моче позволяет диагностировать ранние этапы формирования нефросклероза и латентную фазу хронического воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Прогностически неблагоприятными критериями, характерными для раннего повреждения почек на фоне ПМР, являются выраженное повышение содержания в моче VEGF, коллагена IV типа и  $\pi$ -GST.

## Информация для педиатров

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН издательства «ПедиатрЪ»  
КНИГИ ПО ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

[www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

Сайт создан при поддержке Общественной организации «Союз педиатров России».



Интернет-магазин [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru) предлагает:

- **Широкий выбор книг по педиатрии и неонатологии**  
В интернет-магазине представлены книги крупнейших медицинских издательств России: издательство Союза педиатров России «ПедиатрЪ», издательство Ассоциации детских кардиологов России, МИА, ГЭОТАР-Медиа, МЕДпресс-информ, Белмедкнига, СпецЛит и др.
- **Самые низкие цены**  
Цены на книги не содержат торговых наценок.
- **Удобство**  
Самая простая форма регистрации и заказа книг. Несколько вариантов оплаты и доставки книг.
- **Обратная связь**  
Вы можете задать любой вопрос относительно вашего заказа и получить оперативный ответ.
- **В открытом доступе**  
Так же на нашем сайте вы можете бесплатно скачать брошюры, методические пособия и журналы по педиатрии.

Принимаются заказы по  
**e-mail:** [sales@nczd.ru](mailto:sales@nczd.ru) и по **тел.:** (499) 132-72-04