

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА β – РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ГИДРОНЕФРОЗА НА ФОНЕ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ДЕТЕЙ

В. В. Сизонов, М. И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет

Широкое распространение предродового ультразвукового исследования привело к существенному росту частоты выявления дилатации верхних мочевых путей у плодов [5, 18, 22]. Одновременно отмечается рост числа врожденных пороков развития [1, 30], среди которых одна треть приходится на долю пороков развития почек и органов мочевыделительной системы. При этом около половины случаев расширения полостной системы почки ассоциированы с обструкцией пиелoureтерального сегмента [3, 14, 32]. Обструкция мочевых путей, возникающая на ранних стадиях развития, негативно влияет на морфогенез почек [33] и в тяжелых случаях приводит к атрофии почечных канальцев и развитию интерстициального фиброза с потерей нефронов [10]. Послеродовое ведение пациентов включает ультразвуковое, радиоизотопное и рентгенологическое исследование. Однако не всегда указанный диагностический комплекс позволяет достоверно ответить на вопрос о необходимости хирургической коррекции.

Основной проблемой в клиническом ведении пациентов является проблема отбора тех 15–20 % детей, которые требуют раннего хирургического вмешательства с целью сохранения функции почек.

Описанные проблемы определили необходимость поиска неинвазивного метода диагностики, который мог бы помочь в прогнозировании дальнейшей динамики дифференциальной почечной функции и определении оптимальных сроков хирургической коррекции. С этой целью были проведены оценки информативности исследования различных биохимических маркеров. Первыми маркерами, рассмотренными с точки зрения возможной оценки их информативности при обструктивных уропатиях, были: ацетил-бета-D-глюкозаминидаза и инсулин-подобный фактор роста [8, 17].

В 1997 году Palmer [25] впервые показал, что уровень мочевого TGF- β 1 значительно выше у пациентов с обструкцией пиелoureтерального сегмента, чем в контрольной группе, что послужило началом исследований TGF- β 1 как биохимического маркера обструкции верхних мочевых путей.

В начале 80-х годов XX в. TGF- β впервые был выделен из тромбоцитов [26] и описаны его свойства. В норме TGF- β регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, иммунный ответ и ремо-

делирование экстрацеллюлярного матрикса [7]. Высокий уровень TGF- β найден в тромбоцитах и костной ткани, *in vitro* он продуцируется клетками многих типов. *In vivo* продемонстрированы его ангиогенное действие и способность к индукции образования грануляционной ткани [2]. В норме TGF- β играет важную роль в процессе заживления ран и физиологическом восстановлении структуры тканей при повреждении [27]. У млекопитающих цитокин имеет три изоформы, TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, чьи биологические свойства практически идентичны [6].

Каковы механизмы повышения уровня TGF- β при обструкции мочеточника? На фоне острой односторонней обструкции мочеточника формируется транзиторное увеличение кровотока в почке, за которым следует снижение почечного кровотока вследствие повышения сосудистого сопротивления, в первую очередь в прегломерулярных артериолах [23]. Описанная реакция обусловлена комплексным и далеко не до конца изученным ответом вазоактивных медиаторов, в том числе ангиотензина [16], тромбоксана A2 [34] и эндотелина [19]. Впоследствии развивается интерстициальный воспалительный ответ, характеризующийся макрофагальной инфильтрацией, канальцевой дилатацией и апоптозом канальцевого эпителия, что приводит к атрофии канальцев, интерстициальному фиброзу и потере нефронов [12]. Процесс сопровождается высвобождением цитокинов, хемокинов и в том числе факторов роста, действующих в качестве межклеточных посредников в процессе реализации паракринной связи [20]. Большое количество исследований на животных для изучения потенциала патофизиологического воздействия этих соединений при врожденной обструктивной нефропатии позволило идентифицировать TGF- β в качестве потенциального биомаркера мочи.

TGF- β 1 синтезируется эпителиальными клетками почечных канальцев, макрофагами и фибробластами интерстиция [24] и является основным модулятором процесса заживления после повреждения тканей [31], на фоне обструктивной уропатии на первый план выходит роль TGF- β 1 как профибротического цитокина [9, 21, 29, 35].

Учитывая результаты исследований, свидетельствовавших о повышении уровня тканевого TGF- β 1 в ответ на обструкцию верхних мочевых путей, и данные Palmer [25] о наличии TGF- β 1 в моче как здоровых детей, так и детей с обструктивной уропатией, Furness [17] исследовал уровень TGF- β 1 в пузырной и лоханочной моче детей с обструкцией пиелoureтерального сегмента и в контрольной группе. Пузырная моча в основной группе забиралась на исследование путем катетеризации мочевого пузыря после вводного наркоза, лоханочная моча забиралась во время пиелопластики. Мочу для контрольного исследования забирали с использованием приема Креде у пациентов, которым выполняли циркумцизию.

Среднее значение TGF- β 1 в пузырной моче оказалось в 4 раза выше у пациентов с обструкцией верхних путей, чем в контрольной группе (195 ± 29 против 47 ± 7 pg/mg

Сизонов Владимир Валентинович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением Ростовской Областной детской больницы, ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета, тел.: (8632)970688, 89282293705, e-mail: vsizonov@mail.ru.

Коган Михаил Иосифович, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ урологии и нефрологии Ростовского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета, тел.: (8632)970688, 89282293705, e-mail: dept_kogan@mail.ru.

креатинина, $p < 0,001$). В группе детей с обструкцией пиелoureтерального сегмента уровень TGF- β_1 в лоханочной моче оказался в два раза выше, чем в пробах, взятых из мочевого пузыря (378 ± 86 pg/mg креатинина, $p = 0,02$). Был сделан вывод о том, что TGF- β_1 является маркером обструкции верхних мочевых путей с чувствительностью более 90 % и может быть в дальнейшем использован в качестве дополнительного неинвазивного теста в диагностике обструкции пиелoureтерального сегмента у детей.

Полученные данные, несмотря на очевидную перспективность, были подвергнуты критике в связи с отсутствием сравнения с группой больных, имевших дилатацию верхних мочевых путей без признаков обструкции по данным радиоизотопного исследования.

El-Sherbiny [15] в 2002 году опубликовал результаты исследования, дополнившего данные Furness. Уровень TGF- β_1 был изучен в моче пузырной и лоханочной пациентов, которым выполнялась пиелопластика, повторное исследование пузырной мочи выполняли через три месяца после операции. Контрольную группу составили дети с необструктивными, по данным радиоизотопного исследования, дилатациями верхних мочевых путей и больные с остаточным гидронефрозом, по поводу которого год и более назад выполнялась успешная пиелопластика. Выявлено существенное увеличение уровня TGF- β_1 в моче детей с обструктивными формами дилатации верхних мочевых путей по сравнению с детьми, имевшими необструктивные варианты расширения чашечно-лоханочной системы. При этом чувствительность метода оставила 80 %, а специфичность 82 %. Отмечено снижение уровня TGF- β_1 в моче после успешной пиелопластики и высказано предположение о возможности использования этого параметра для дополнительной оценки эффективности операции.

Yang и соавторы [36] провели исследование уровня TGF- β_1 в ткани stenотически измененных участков пиелoureтерального сегмента и выявили увеличение концентрации при обструкции пиелoureтерального сегмента. В дальнейшем [37] были представлены данные исследования почечной ткани у 25 детей с врожденным гидронефрозом, показано повышение уровня экспрессии TGF- β_1 и снижение уровня эпидермального фактора роста, что, возможно, может иметь значение при блокировании TGF- β_1 с целью предупреждения развития склеротических процессов в почечной ткани.

Были изучены уровни TGF- β_1 у новорожденных, которым выполнялась пиелопластика, и у детей, ведение обструкции пиелoureтерального сегмента у которых ограничилось динамическим наблюдением [4]. В группе наблюдения снижение степени гидронефроза, по данным ультразвукового исследования, было ассоциировано с параллельным снижением уровня концентрации TGF- β_1 в пузырной моче. Если эти результаты найдут подтверждение в дальнейших исследованиях, периодическое измерение уровня концентрации TGF- β_1 в пузырной моче может стать важным дополнением к существующему диагностическому алгоритму при обструкции пиелoureтерального сегмента.

В хирургической группе больных выявлено незначительное, статистически не значимое увеличение концентрации TGF- β_1 в пузырной моче непосредственно перед пиелопластикой по сравнению с исходным уровнем и отмечено снижение концентрации TGF- β_1 в пузырной моче в течение 7 месяцев после пиелопластики, что согласуется с предыдущими исследованиями [15, 31]. Эти данные расширяют роль определения концентрации TGF- β_1 в пузырной моче как неинвазивного инструмента для динамического наблюдения за больными после пиелопластики.

Чувствительность теста в исследовании Almodhen (82 %) [4] оказалась ниже, чем у Furness с соавт. [17]

(92 %), что объяснялось разницей в структуре контрольной группы, включающей детей без расширения верхних мочевых путей. Подтверждением является чувствительность, полученная в другом исследовании [15], авторы которого получили аналогичную чувствительность теста при использовании контрольной группы детей с дилатационной, но необструктивной патологией верхних путей.

В исследовании Almodhen [4] не была обнаружена связь между уровнем дифференциальной почечной функции и уровнем концентрации TGF- β_1 в пузырной моче, что соответствует полученным ранее данным [13, 15, 31]. Подтверждена роль концентрации TGF- β_1 в пузырной моче в качестве дополнительного неинвазивного теста, который значительно коррелирует со степенью гидронефроза по SFU, но не может предсказать необходимости пиелопластики.

В публикации, посвященной определению концентрации TGF- β_1 в пузырной и лоханочной моче у 19 детей с врожденным односторонним гидронефрозом до и после операции [38], сообщалось о существенном увеличении уровня TGF- β_1 в лоханочной ($122,3 \pm 43,9$ pg/ml) и пузырной моче ($95,2 \pm 16,8$ pg/ml) у больных с врожденным гидронефрозом по сравнению с концентрацией TGF- β_1 в пузырной моче детей контрольной группы ($35,8 \pm 16,2$ pg/ml). Через три месяца после пиелопластики и было выявлено существенное снижение концентрации ($95,2 \pm 16,8$ pg/ml против $48,7 \pm 13,1$ pg/ml) TGF- β_1 в пузырной моче, позволившее авторам предположить, что концентрация TGF- β_1 в пузырной моче выше $39,75$ pg/ml в 4,25 раза повышает риск наличия у ребенка обструктивного гидронефроза и определяет высокую вероятность необходимости пиелопластики.

Исследование концентрации TGF- β_1 в пузырной моче у 30 детей с дилатацией верхних мочевых путей (19 с обструктивным гидронефрозом и 11 детей с необструктивным гидронефрозом) и у 21 здорового ребенка [38] показало, что средняя концентрация мочевого TGF- β_1 при обструктивных уropатиях была значительно выше, чем у детей с необструктивными уropатиями ($4,14 \pm 0,67$ pg/mmol креатинина против $1,80 \pm 0,24$ pg/mmol креатинина, $P < 0,05$) и среди здоровых ($1,66 \pm 0,28$ pg/mmol креатинина, $P < 0,05$). Сделан вывод о том, что исследование концентрации TGF- β_1 в пузырной моче является информативным неинвазивным тестом дифференциации случаев обструктивного гидронефроза от необструктивной дилатации верхних мочевых путей.

В опубликованной недавно обзорной статье [23], посвященной роли мочевых биомаркеров в диагностике антенатально выявленного одностороннего гидронефроза, вновь подтверждена актуальность поиска дополнительных неинвазивных способов диагностики одностороннего гидронефроза на фоне обструкции пиелoureтерального сегмента и указано на потенциальную диагностическую ценность исследования концентрации TGF- β_1 в моче. Оценивая существующий уровень знания, авторы обзора вновь указывали на малый объем существующих исследований, отсутствие единой методологии и необходимость проведения многоцентрового исследования.

Таким образом, следует признать, что проблема стандартизации и внедрения перспективного неинвазивного, высокочувствительного и специфичного дополнительного лабораторного теста (определения концентрации TGF- β_1 в пузырной моче), позволяющего в комплексе с существующим алгоритмом диагностики обструкции пиелoureтерального сегмента формировать прогноз течения и тактику ведения пациентов, остается на сегодняшний день не решенной.

Литература

- Кулаков, В. И. Современные возможности и перспективы внутриутробного обследования плода /

- В. И. Кулаков, В. А. Бахарев, Н. Д. Фанченко // Рос. мед. журн. – 2002. – № 5. – С. 3–6.
2. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
3. Aksu, N. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis / N. Aksu, O. Yavaşcan, M. Kangin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20, № 9. – P. 1253–1259.
4. Almodhen, F. The role of bladder urine transforming growth factor-beta1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis / F. Almodhen, O. Loutochin, J. P. Capolicchio [et al.] // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 292–298.
5. Badlani, G. Diagnosis of fetal hydronephrosis in utero using ultrasound / G. Badlani, H. J. Abrams, S. Kumari // *Urology.* – 1980. – Vol. 16, № 3. – P. 315–316.
6. Border, W. A. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis / W. A. Border, N. A. Noble // *N. Eng. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 1286–1292.
7. Bottinger, E. P. TGF- β signaling in renal disease / E. P. Bottinger, M. Bitzer // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2600–2610.
8. Cain, M. Alteration in urinary insulin-like growth factor following ureteral obstruction: a potential tool for quantifying acute and chronic obstructive renal injury / M. Cain, T. Regan, R. Mordkin [et al.] // Read at annual meeting of Section on Urology, American Academy of Pediatrics. – Boston, Massachusetts, 1997. – P. 26–28.
9. Chevalier, R. L. Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction / R. L. Chevalier // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1996. – Vol. 7, № 8. – P. 1098–1105.
10. Chevalier, R. L. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy / R. L. Chevalier // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – Vol. 13, № 7. – P. 612–619.
11. Chevalier, R. L. Biomarkers of congenital obstructive nephropathy: past, present and future / R. L. Chevalier // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172, № 3. – P. 852–857.
12. Chevalier, R. L. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy / R. L. Chevalier // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 157–168.
13. Chiou, Y. Y. Factors associated with the outcomes of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction / Y. Y. Chiou, N. T. Chiu, S. T. Wang [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171. – P. 397–402.
14. Cortes, D. Prenatal diagnosed hydronephrosis and other urological anomalies / D. Cortes, T. M. Jorgensen, S. Rittig [et al.] // *Ugeskr. Laeger.* – 2006. – Vol. 168. – P. 2544–2550.
15. El-Sherbiny, M. T. Role of Urinary Transforming Growth Factor- β 1 Concentration in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Obstruction in Children / M. T. El-Sherbiny, O. M. Mousa, A. A. Shokeir, M. A. Ghoneim // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 1798–1800.
16. Frokiaer, J. Enhanced intrarenal angiotensin II generation in response to obstruction of the pig ureter / J. Frokiaer, L. Knudsen, A. S. Nielsen [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263, № 3. – P. 527–533.
17. Furness, P. D. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta 1 correlates with upper urinary tract obstruction in children / P. D. Furness, M. Maizels, S. W. Han, R. A. Cohn, E. Y. Cheng // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162, № 3. – P. 1033–1036.
18. Garrett, W. J. The diagnosis of fetal hydronephrosis, megaureter and urethral obstruction by ultrasonic echography / W. J. Garrett, G. Kossoff, R. A. Osborn // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1975. – Vol. 82, № 2. – P. 115–120.
19. Hegarty, N. J. Endothelin in Unilateral Ureteral Obstruction: Vascular and Cellular Effects / N. J. Hegarty, L. S. Young, A. J. O'Neill, J. M. Watson-Fitzpatrick // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, № 2. – P. 740–744.
20. Josephson, S. Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats. III. Long-term effects on renal function / S. Josephson // *J. Urol.* – 1983. – Vol. 129, № 2. – P. 396–400.
21. Kaneto, H. Increased expression of TGF-beta 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation / H. Kaneto, J. Morrissey, S. Klahr // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 44, № 2. – P. 313–321.
22. King, L. R. The case for immediate pyeloplasty in the neonate with ureteropelvic junction obstruction / L. R. King, P. W. Coughlin, E. C. Bloch [et al.] // *J. Urol.* – 1984. – Vol. 32, № 4. – P. 725–728.
23. Madsen, M. G. Urinary biomarkers in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis / M. G. Madsen, R. Norregaard, J. Frokir, T. M. Jorgensen // *J. ped. Urol.* – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 105–112.
24. Misseri, R. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies / R. Misseri, K. K. Meldrum // *Curr. Urol. Rep.* – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 140–145.
25. Palmer, L. S. Urine levels of transforming growth factor-beta 1 in children with ureteropelvic junction obstruction / L. S. Palmer, M. Maizels, W. E. Kaplan, C. F. Firlit, E. Y. Cheng // *Urology.* – 1997. – Vol. 50, № 5. – P. 769–773.
26. Roberts, A. B. Handbook of experimental pharmacology / A. B. Roberts. – New York: Springer-Verlag, 1990. – 472 p.
27. Roberts, A. B. Molecular and cell biology of TGF-beta / A. B. Roberts // *Miner. Electrolyte Metab.* – 1998. – Vol. 24. – P. 111–119.
28. Sager, C. Transforming growth factor-beta1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up / C. Sager, J. C. Lopez, V. Duran [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 315–323.
29. Seremetis, G. M. TGF-beta mRNA Expression in the Renal Pelvis After Experimental and Clinical Ureteropelvic Junction Obstruction / G. M. Seremetis, M. J. Maizels // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156, № 1. – P. 261–266.
30. Stolz, G. Pre- and postnatal kidney screening compared: an analysis of 34,450 newborn infants of the Mainz model birth register / G. Stolz, R. Schumacher, A. Wiesel, K. Schlaefer, A. Queisser-Luft // *Radiologe.* – 2002. – Vol. 42, № 8. – P. 630–636.
31. Taha, M. A. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor / M. A. Taha, A. A. Shokeir, H. G. Osman [et al.] // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 99, № 4. – P. 899–903.
32. Tam, J. C. Postnatal diagnosis and outcome of urinary tract abnormalities detected by antenatal ultrasound / J. C. Tam, E. M. Hodson, K. K. Choong [et al.] // *Med. J.* – Vol. 160, № 10. – P. 633–637.
33. Wen, J. G. Long-term effects of partial unilateral ureteral obstruction on renal hemodynamics and morphology in newborn rats: a magnetic resonance imaging study / J. G. Wen, S. Ringgaard, T. M. Jorgensen [et al.] // *Urol. Res.* – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 205–212.
34. Whinnery, M. A. Thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the rat kidney with unilateral ureteral obstruction / M. A. Whinnery, J. O. Shaw, N. Beck // *Am. J. Physiol.* – 1982. – Vol. 242, № 3. – P. 220–225.
35. Wright, E. J. Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular expression of transforming growth factor-beta / E. J. Wright, T. A. McCaffrey, A. P. Robertson [et al.] // *Lab. Invest.* – 1996. – Vol. 74, № 2. – P. 528–537.
36. Yang, Y. The expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta 1 in the stenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children / Y. Yang, X. Zhou, H. Gao [et al.] // *J. Ped. Surg.* – 2003. – Vol. 38, № 11. – P. 1656–1660.
37. Yang, Y. Renal expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in children with congenital hydronephrosis / Y. Yang, Y. Hou, C. L. Wang, S. J. Ji // *Urology.* – 2006. – Vol. 67, № 4. – P. 817–821.
38. Zieg, J. Urinary transforming growth factor- β 1 in children with obstructive uropathy / J. Zieg, K. Blahova, T. Seeman [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 595–598.