

На правах рукописи



ВАГАНОВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ВАЗОАКТИВНЫХ СИСТЕМ
ПРИ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК-2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по образованию и социальному развитию»

Научный руководитель

д-р мед. наук, профессор **Кондратьева Елена Ивановна**

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
Матковская Тамара Васильевна

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения детской кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН
Ковалев Игорь Александрович

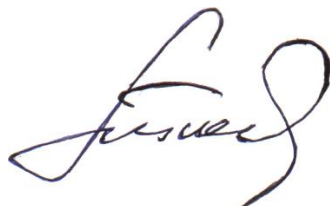
Ведущая организация: ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава»

Защита состоится «___» _____ 2007 г. в ___ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г.Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г.Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «___» сентября 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Значительная распространённость нефропатий в детском возрасте, склонность патологического ренального процесса к прогрессированию, развитие необратимых изменений, приводящих к хронической почечной недостаточности (ХПН) и инвалидизации больного, определяют необходимость ранней диагностики патологии и дифференцированного подхода к лечению [Игнатова М.С., 2001, 2004; Коровина Н.А. с соавт. 1999, 2000]. Прогрессирование практически всех нефропатий характеризует одна общая черта – накопление внеклеточного матрикса и последующее склерозирование почечной ткани [Klarh S. et. al., 1988]. Гломерулосклероз и фиброз интерстиция оказываются ключевыми элементами в развитии ХПН. Актуальным является уточнение общих и индивидуальных закономерностей развития внутриклубочковой гипертензии и нефросклероза при различных моделях поражения почек [Картамышева Н.Н., 2004; Смирнов А.В., 2004].

Заболевания органов мочевой системы составляют в среднем 29:1000 детского населения, с колебаниями в различных регионах от 12 до 84 случаев на 1000 [Игнатова М.С., 2001, 2004; Коровина Н.А. с соавт. 1999, 2000]. Кроме общего роста числа заболеваний органов мочевой системы, наметилась тенденция качественного изменения структуры нефропатий. При абсолютном превалировании микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы [Winberg J., 1987; Vegue P., 1998; Thanassi M., 1997; Коровина Н.А., 1999, 2000] отмечается рост обменных нефропатий [Папаян А.В., 1997; Цыгин А.Н., 2001; Головачёва Е.И., 2003; Игнатова М.С., 2004].

Особое место занимает диабетическая нефропатия (ДН) в связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) I типа и появлением возможности её доклинической диагностики. Системные метаболические нарушения, возникающие в организме больного сахарным диабетом, не оставляют интактной и почечную ткань [Папаян А.В., Шуцкая Ж.В., 1998; Томилина Н.А., 1998; Дедов И.И., 2000; Шестакова М.В. и др. 2001; Мелёхина Е.В. и др. 2005].

Гломерулонефрит (ГН) относится к наиболее серьёзным в прогностическом отношении приобретённым заболеваниям детского возраста, поэтому медицинская и социальная значимость поражения почек при гломерулонефритах остаётся актуальной [Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С., 1996; Тареева И.Е., Кутырина И.М., 1996, 2000; Цыгин А.Н., 2003].

Патогенетически прогрессирование хронических заболеваний почек различного генеза определяется действием совокупности одних и тех же клеточных и молекулярных механизмов [Razzaque M.S., 2000; Длин В.В., 2003]. В развитии и прогрессировании нефропатий важная роль принадлежит состоянию вазоактивных систем плазмы крови, особенно калликреин-кининовой (ККС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой

системам (РААС) [Магомедова М.П., 1993; Гомазков О.А., 2000; Чумакова О.В., Сергеева Т.В., 2004]. Ключевым ферментом, связывающим их между собой, является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [Альтшулер Б.Ю., 2001; Елисеева Ю.Е., 2001]

Нарушение равновесия в вазоактивных системах, может служить первым признаком, указывающим на развитие нарушений функционального состояния почек. При сахарном диабете I типа оценка системы протеолиза перспективна в плане прогнозирования развития нефропатии. [Шестакова М.В., 1995; Насонов Е.Л., 1998; Альтшулер Б.Ю., 2001; Яровая Г.А., 2001; Shahid A. et al., 1996; Stasisaitis D. et al., 2001]. Оценка микроальбуминурии (МАУ) у больных сахарным диабетом позволила диагностировать диабетическую нефропатию на доклинической стадии. По данным литературы последних лет, микроальбуминурия считается одним из ранних маркеров повреждения почечной паренхимы различной этиологии [Ota S., 1996; Tomlinson P.A., 1996; Литвин А.Ю., 2001; Нежданова М.В., 2005]. В связи с этим, целесообразно изучение эффективности использования этого неинвазивного метода с диагностической целью при различных нефропатиях у детей.

Успех нефропротекции в значительной мере определяется своевременностью её применения [Brenner В.М., 2000, 2003; Багдасарян А.Р., 2004]. Превентивное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) больным сахарным диабетом, позволило значительно снизить прогрессирование нарушений функции почек, увеличить продолжительность жизни пациентов [Папаян А.В., Щуцкая Ж.В., 1998; Шестакова М.В., 2000; Дедов И.И., Кураева Т.Л., 2002]. Применение ингибиторов АПФ при хроническом гломерулонефрите и хроническом пиелонефрите у детей изучено недостаточно. Всё это требует разработки новых технологий в диагностике и лечении нефропатий у детей [Скоков Ю.М., 1999; Andersen S., 2000; Длин В.В., 2003, 2004; Игнатова М.С., 2005; Швецов М.Ю., 2006].

В настоящее время в мировой медицинской практике признано, что одним из прогрессивных подходов к решению проблем, связанных с лечением хронических неинфекционных заболеваний, является организация системы обучения [Вялкова А.А., 2002, 2003, 2005, 2007; Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., 2003; Карташов В.Т., 2005]. В связи с этим необходима разработка обучающих программ для больных с нефропатиями и оценка их эффективности.

Таким образом, большая распространенность заболеваний почек в детском возрасте, склонность их к латентному течению диктует необходимость поиска ранних методов диагностики нарушенных функций почек и своевременного проведения нефропротективной терапии.

Цель работы

Установить роль калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдестероновой систем в развитии и прогрессировании нефропатий различного генеза у детей и разработать новые способы их коррекции.

Задачи исследования

1. Изучить состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдестероновой систем при различных моделях поражения почек: метаболической – диабетической нефропатии, иммунологической – гломерулонефрите, воспалительной – пиелонефрите.

2. Определить диагностическую и прогностическую значимость вклада ингибиторов протеолиза: α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина плазмы крови в развитие нефропатий различного генеза у детей и подростков.

3. Оценить роль микроальбуминурии в ранней диагностике поражений почечной паренхимы при различных типах нефропатий.

4. Установить эффективность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при диабетической нефропатии и хроническом пиелонефрите.

5. Разработать новые обучающие программы для больных с нефропатиями и оценить их эффективность.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При всех моделях нефропатий изменения состояния калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдестероновой систем носят идентичный характер.

2. Предиктором и критерием компенсации патологического процесса является микроальбуминурия, уровень которой коррелирует с активностью ангиотензинпревращающего фермента. Ингибиторы протеолиза имеют существенное значение в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии (метаболическая модель нефропатии) и не вносят значимого вклада в развитие нефропатий при гломерулонефрите и пиелонефрите.

3. Реабилитация больных нефропатиями, независимо от её генеза, должна включать использование обучающих программ и применение нефропротективной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Научная новизна

Установлены новые факты общих закономерностей изменения состояния ККС и РААС при нефропатиях у детей. Для первых лет заболевания характерно повышение активности калликреина (КК) на фоне недостаточности калликреиногена (ККГ). При увеличении длительности патологического процесса отмечено повышение активности ангиотензинпревращающего фермента. Выявлены индивидуальные механизмы развития внутривисочечковой гипертензии при различных моделях поражения почек. Показано прогностически значимое снижение α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) при диабетической нефропатии.

Перспективным в определении поражения клубочкового аппарата при хроническом пиелонефрите является расчет коэффициента КК/АПФ и определение микроальбуминурии. Получены новые данные о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии диабетической

нефропатии и хронического пиелонефрита (ПН) у детей. Показана эффективность их применения в сочетании со стандартной терапией и организацией обучения больных.

Практическая значимость

Определение активности калликреина, ангиотензинпревращающего фермента, α_1 -протеиназного ингибитора и микроальбуминурии рекомендуется учитывать при прогнозировании течения патологического процесса в почках и в качестве дополнительных критериев для формирования групп риска. Предложено использование определения микроальбуминурии и коэффициента КК/АПФ для диагностики доклинических форм повреждения почечной паренхимы при хроническом пиелонефрите с дальнейшим назначением ИАПФ.

Показана эффективность обучающих программ для больных с нефропатиями в рамках «Школы управления диабетом» и «Школы пиелонефрита» в сочетании со стандартной терапией.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на II научной конференции с международным участием «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии» (Новосибирск, 2002); региональной конференции «Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология» (г.Томск, 2002); III Всероссийском диабетологическом конгрессе, 2004; III Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», (Москва, 2004); заседаниях кафедры педиатрии ФПК и ППС и проблемной комиссии по педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, 2006; V Российском конгрессе по детской нефрологии (Воронеж, 2006).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РГНФ № 03-06-00457а «Программа поиска маркеров сосудистых осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом I типа и членов их семей. Стратегия реабилитации».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 2 в центральной печати, 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 машинописных листах и состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдения и методы исследования, результаты собственного исследования, выводы, практические рекомендации, указатель литературы. Иллюстрационный материал представлен 31 таблицей, 10 рисунками. Список цитируемой литературы включает 221 работу, из них 146 отечественных и 75 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Группы наблюдения и методы исследования

С учётом поставленной цели было обследовано 158 больных с различными нефропатиями, находящихся на лечении в нефрологическом и эндокринологическом отделениях детской больницы № 1 города Томска (главный врач – заслуженный врач России В.А. Карташов) в 2002–2005 гг.

Таблица 1

Характеристика обследованных детей

Группы		Группа контроля	Диабетическая нефропатия	Пиелонефрит	Гломерулонефрит
Количество		32	26	105	27
Средний возраст		12,8 (9-13)	13,1 (8-18)	12,4 (7-17)	11,6 (6-15)
Пол	Мальчики	23	12	21	16
	Девочки	9	14	84	11

Диагноз нефропатий верифицировался по общепринятым в педиатрической практике классификациям. Контрольную группу составили 32 практически здоровых ребёнка, сопоставимых с основной группой по возрастным и половым характеристикам (табл. 1).

Всем детям проводилось стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Определение микроальбуминурии проводилось иммунотурбометрическим способом с использованием наборов фирм «RANDOX» (Великобритания), «ROCHE» (Германия).

Биохимические методы состояли из определения всем больным активности калликреина, калликреиногена (Пасхина Т.С., 1974), ангиотензинпревращающего фермента (Голиков П.П., 1998), α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) плазмы крови (Нартикова В.Ф., 1979). Дополнительно больным с сахарным диабетом исследовали уровень гликированного гемоглобина.

По результатам исследования в программе «EXCEL 2003» была сформирована база данных, на основе которой проводился статистический анализ с использованием пакетов прикладных программ «STATISTIKA 6.0» для Windows. Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием описательных статистик: Me (медиана) и P5, P95 (перцентили 5 – Q1 и 95 – Q3). Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряжённости с вычислением точного значения критерия χ^2 и точного критерия Фишера [Лакин Г.Ф., 1983]. При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни, при сравнении трёх и более выборок – H-критерий Краскола-Уолисса. При достоверности межгрупповых различий проводились попарные сравнения с использованием Z-критерия Краскола-Уолисса с

поправкой на множественные сравнения [Гланс С., 1999]. При сравнении двух и более зависимых выборок – Q-критерий Фридмана; для попарных сравнений использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Наличие связи между изучаемыми показателями оценивали при помощи корреляционного анализа Кенделя. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия исследования строилась на последовательном определении активности вазоактивных систем и микроальбуминурии при нефропатиях различного генеза. К основным показателям калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем плазмы крови относятся: калликреин, калликреиноген, ангиотензинпревращающий фермент, α_1 -протеиназный ингибитор и α_2 -макроглобулин.



В соответствии с принятой стратегией исследования на 1 этапе изучались показатели, характеризующие активность ККС, РААС и уровень альбуминурии при развитии диабетической нефропатии, в основе которой лежит повреждение клубочков на фоне хронической гипергликемии и гиперлипидемии.

Обследовано 119 больных с сахарным диабетом I типа. При выполнении работы изучены показатели протеолиза у больных СД I типа, не имеющих сосудистых осложнений и у больных с ДН в сравнении с практически здоровыми детьми. Кроме того, оценивалась активность ККС и РААС в зависимости от длительности заболевания СД и от степени его компенсации (по уровню гликированного гемоглобина). Больные с ДН были разделены на 2 группы. В группу с ДН в стадии МАУ вошли 15 человек в возрасте 8-18 лет, со стажем заболевания 6,5 (5,5–8) лет. Группу больных с ДН в стадии протеинурии составили 11 человек такого же возраста, со стажем заболевания 7,5 (5–12) лет. Диабетическая нефропатия в 3,5 раза чаще встречалась в группе детей, имеющих отягощенную по СД наследственность и в группе детей с диагностированной ретинопатией.

Изменение активности КК, ККГ и АПФ было следующим. По сравнению с практически здоровыми детьми у больных СД I типа без осложнений активность КК увеличивалась в 1,9 раза. Наряду с этим активность его предшественника – ККГ снижалась на 37% ($p < 0,028$). Наблюдавшееся в первые годы заболевания СД I типа увеличение активности КК плазмы крови на фоне снижения активности ККГ выполняло ключевую роль в нарушении состояния протеолиза и вело к компенсаторной полиурии (рис. 1). С увеличением длительности заболевания, при развитии диабетической нефропатии (как на стадии МАУ, так и на стадии протеинурии) активность калликреина снижалась на 16% и 23% соответственно, но оставалась выше показателей как практически здоровых детей, так и больных, не имеющих этого осложнения (табл. 2).

Изучение активности АПФ не выявило различий в группе детей без осложнений по сравнению с практически здоровыми детьми. С увеличением продолжительности заболевания СД возрастала вероятность развития ДН, которая сопровождалась повышением активности АПФ сыворотки крови (табл. 2). При ДН на стадии МАУ и стадии протеинурии активность АПФ повышалась по сравнению с группой контроля в 1,6 и 2 раза, соответственно ($p = 0,051$ и $p = 0,054$). Активация РААС сопровождалась вазоконстрикцией выносящей почечной артерии, повышением внутрисклубочкового давления и появлением микроальбуминурии и протеинурии (III, IV стадии ДН по Mogensen S., 1983) (рис. 1).

Таблица 2
Активность протеиназ, их ингибиторов и уровня альбуминурии у детей с нефропатиями (Me(Q₁-Q₃))

Показатели	Калликренин, мЕ/мл	Калликренноген, мЕ/мл	α_1 -Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл	Ангиотензин-превращающий фермент, мкмоль/мин·л	Микроальбуминурия, мг/сут
Группа контроля (n=32)	46,50 (43,80-56,60)	349,0 (327,0-430,0)	27,30 (27,30-30,10)	6,02 (3,93-7,08)	43,80 (20,01-46,31)	6,80 (4,5-11,55)
СД без осложнений (n=24)	87,25 (62,62-109,0) p=0,0280	218,2 (145,5-290,9) p=0,0120	27,30 (23,91-27,55)	5,73 (4,23-7,15)	32,51 (19,7-55)	16,67 (4,5-29,2)
ДН, стадия МАУ (n=15)	72,72 (69,81-90,11)	247,0 (181,8-261,8)	20,50 (16,50-27,30)	4,90 (3,28-6,81)	50,00 (46,60-63,35) p=0,0501	63,20 (70-112) p=0,0011
ДН, стадия ПУ (n=11)	72,70 (63,60-109,09)	218,2 (174,4-261,0) p=0,005	20,50 (16,30-27,30) p=0,0431	4,10 (2,80-5,46)	60,00 (40,01-68,34) p=0,054	386,00 (240-1560) p=0,0001
ГН (n=27)	218,2 (174,5-261,9) p=0,0041	261,8 (174,5-302,8)	27,30 (6,83-27,5)	4,20 (3,00-5,46)	25,00 (16,67-41,68)	40,3 (24,45-213,80) p=0,0020
Первичный ПН (n=21)	196,4 (87,25-436,4) p=0,0271	109,9 (65,44-588,9)	30,79 (13,65-58,62)	2,73 (2,67-3,82)	29,17 (16,67-62,51)	16,00 (6,9-23,60)
Вторичный ПН (n=39)	163,0 (113,5-261,8) p=0,0080	261,8 (130,91-436,6)	34,13 (20,48-47,77)	3,27 (2,70-4,20)	33,34 (16,67-51,68)	13,90 (7,70-32,90) p=0,0271
Рефлюксный ПН (n=40)	130,9 (100,4-263,3) p=0,0031	261,8 (174,5-462,5)	34,12 (27,30-40,95)	4,04 (2,18-5,46)	61,67 (41,67-83,35) p=0,0059	16,90 (5,6-33,76) p=0,026

Примечание: СД – сахарный диабет I типа, ДН – диабетическая нефропатия, МАУ – микроальбуминурия, ПУ – протеинурия, ГН – гломерулонефрит, ПН – пиелонефрит; p – достоверность различий по сравнению с группой контроля.

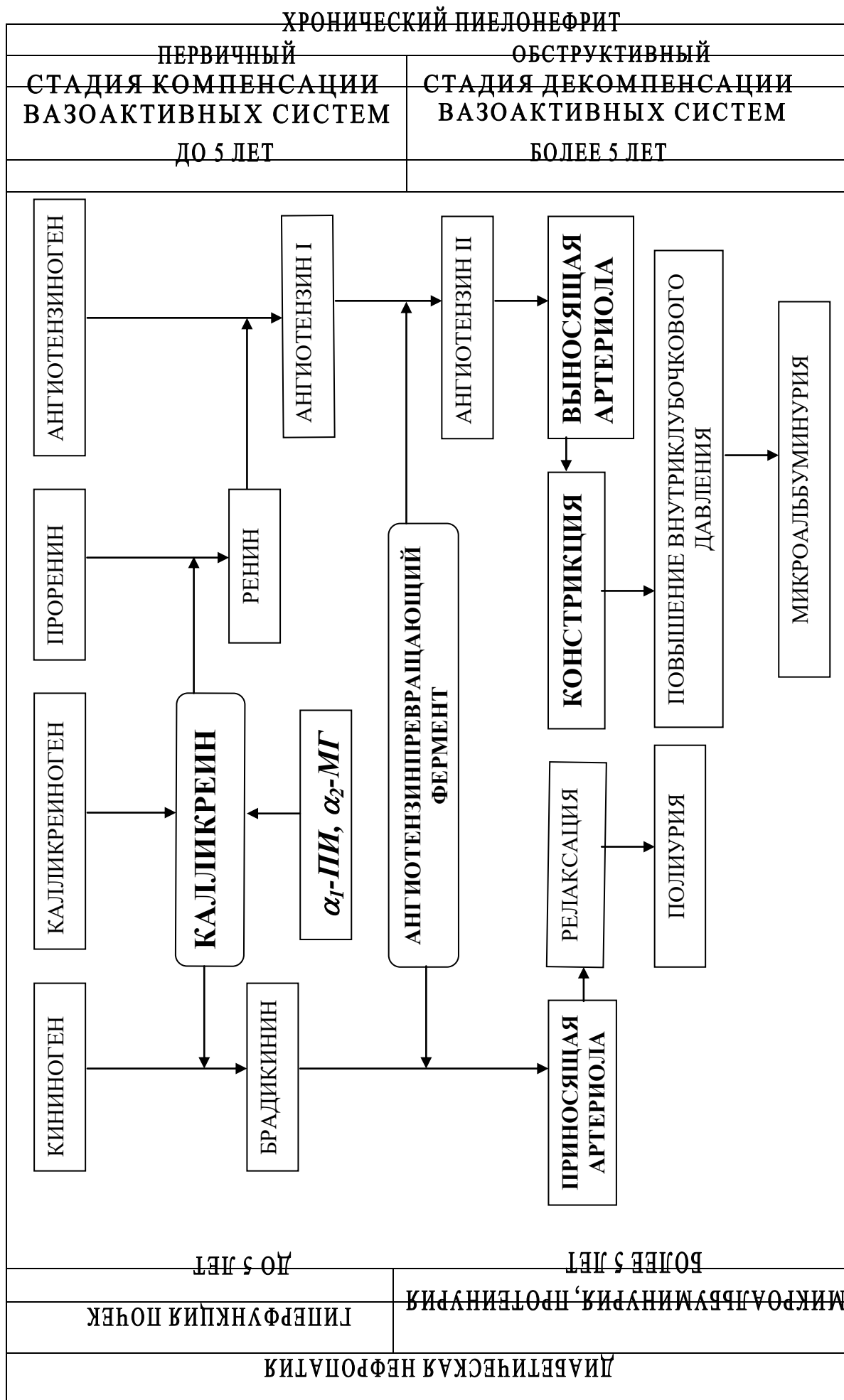


Рис. 1. Роль калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдестероновой систем в патогенезе поражения почек

Таким образом, в первые годы сахарного диабета, под влиянием гипергликемии, тонус приносящей артериолы почечного клубочка снижается, а стимуляция ККС приводит к ещё большему расширению её просвета. Это способствует усилению образования первичной мочи и полиурии (I и II стадии нефропатии типа по Mogensen S.). В более поздние сроки повышается активность АПФ сыворотки крови, накапливается ангиотензин II (АТ II), в результате чего происходит сужение выносящего почечного сосуда [Bader M., 2001; Дедов И.И., 2002]. Дисбаланс вазоактивных факторов, приводящий к изменению тонуса выносящей и приносящей артериол почечного клубочка и повышению внутриклубочкового давления, ускоряет развитие ДН (рис. 1).

Для оценки соотношения РААС и ККС в ранние и отдаленные сроки заболевания рассчитывалось отношение КК/АПФ. В группе здоровых детей этот коэффициент составил 1,06 (0,90–2,54). Высокие показатели коэффициента отмечены в первые годы диабета в связи с повышением активности ККС. При длительности заболевания более 5 лет снижается активность ККС и повышается активность РААС. При СД I типа выявлены низкие значения соотношения КК/АПФ при развитии нефропатии на стадии протеинурии. Коэффициент КК/АПФ, повышенный на ранних этапах заболевания, существенно снижается за счёт повышения активности АПФ, что позволяет прогнозировать развитие у больных СД осложнения в виде ДН. Снижение этого показателя свидетельствует о напряженном равновесии двух систем, активность которых значительно повышена.

Изучение активности специфических белков-ингибиторов выявило следующие изменения. У детей с СД I типа, имеющих осложнение в виде ДН, активность α_1 -ПИ ($p=0,043$) снижается по сравнению с практически здоровыми детьми и с группой больных с СД без осложнений (табл. 2). Дефицит ингибиторов не позволяет контролировать избыточное образование кининов, создавая тем самым дополнительные условия для развития микроангиопатий. Показано, что активность α_1 -протеиназного ингибитора имеет достаточно высокие показатели чувствительности (63%), специфичности (65%) и прогностичности отрицательного прогноза (86%) для определения риска развития нефропатии.

Таким образом, на ранних этапах развития СД I типа у детей наблюдалась активация ККС. Развитие нефропатии сопровождалось снижением активности КК и дефицитом α_1 -ПИ плазмы крови, а также значительным увеличением активности АПФ, что приводило к ещё более выраженному дисбалансу вазоактивных факторов.

На следующем этапе работы изучались особенности реагирования вазоактивных систем у детей при гломерулонефрите. ГН рассматривался как заболевание почек, для которого характерно, как и для диабетической нефропатии, преимущественное поражение клубочков. ГН относят к группе так называемых иммунокомплексных заболеваний, при которых воспалительный процесс развивается в ответ на повреждающее действие

комплексов антиген-антитело (иммунных комплексов) [Игнатова М.С., 1989; Тареева И.Е., 1997, 2000; Папаян А.В., 1997; Эрман М.В., 1997; Вашурина Т.В., 2002; Длин В.В., 2006]

При хроническом гломерулонефрите (ХГН) показано увеличение активности калликреина [$Me=218,20$ ($174,5-261,9$), $p=0,0041$]. Показатели ККГ не отличались от контрольных значений. Отмечено повышение активности АПФ в стадии обострения больше, чем в стадии ремиссии. Изучение активности ингибиторов протеолиза у больных ХГН не выявило статистически значимых отклонений от показателей детей группы контроля (табл. 2).

Изучение частоты МАУ при ХГН показало, что уровень МАУ зависел от стадии заболевания. При обострении ХГН он составлял 46,35 мг/сут (в диапазоне нижнего и верхнего квартиля 28,20 – 437,00), в стадии полной ремиссии - 10,30 мг/сут (8,70 – 20,40). Результаты были определены на фоне получаемой детьми патогенетической терапии, что влияло на активность АПФ и уровень микроальбуминурии. При гематурической форме ХГН уровень МАУ составлял 62,95 мг/сут (31,3 – 115,65) и был выше, чем при других формах. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения ингибиторов АПФ больным с гематурической формой ХГН и динамического контроля у этих больных уровня альбуминурии, когда обычными анализами мочи белок не определяется.

Таким образом, у больных ХГН аналогично, как и при диабетической нефропатии, повышалась активность калликреина. Уровень АПФ не был показательным в связи с получаемой больными терапией.

На 3 этапе работы, согласно стратегии исследования, была изучена активность показателей протеолиза у больных хроническим пиелонефритом. Обследовано 105 человек. Выделены больные с первичным пиелонефритом, когда при обследовании не удалось выявить факторы, способствующие развитию воспаления в тубуло-интерстициальной ткани почек, и вторичным пиелонефритом, характеризующимся развитием бактериально-воспалительных изменений почек у детей, имеющих аномалии органов мочевой системы. Отдельно рассмотрены больные с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и гидронефроза, в связи со значительной распространённостью ПМР в детском возрасте [Лопаткин Н.А., Пугачёв А.Г., 1990; Павлов А.Ю., 2006]. Выделение этих больных в особую группу объясняется и наиболее частым развитием на фоне пиелонефрита рефлюкс-нефропатии, характеризующейся образованием фокального нефросклероза в почечной паренхиме [Вербицкий В.И. и соавт., 2000; Головачёва Е.И. и соавт., 2003].

Активность вазоактивных систем изучалась нами в зависимости от длительности заболевания (рис. 2). В общей группе больных ПН, в первые годы заболевания, активность КК достоверно увеличивалась в 2,8 раза, активность ККГ снижалась 1,3 раза, что свидетельствовало об активации процессов кининогенеза. Активность КК была наиболее высокой в группе

больных с длительностью заболевания до 5 лет и превышала на 261% уровень показателей детей контрольной группы. Повышение активности КК на фоне низкой активности ККГ сохранялось в группе больных с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. Однако с увеличением длительности патологического процесса активность ККС снижалась, что свидетельствовало об истощении её ресурсов и приводило к последующему повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и прогрессированию процессов склерозирования.

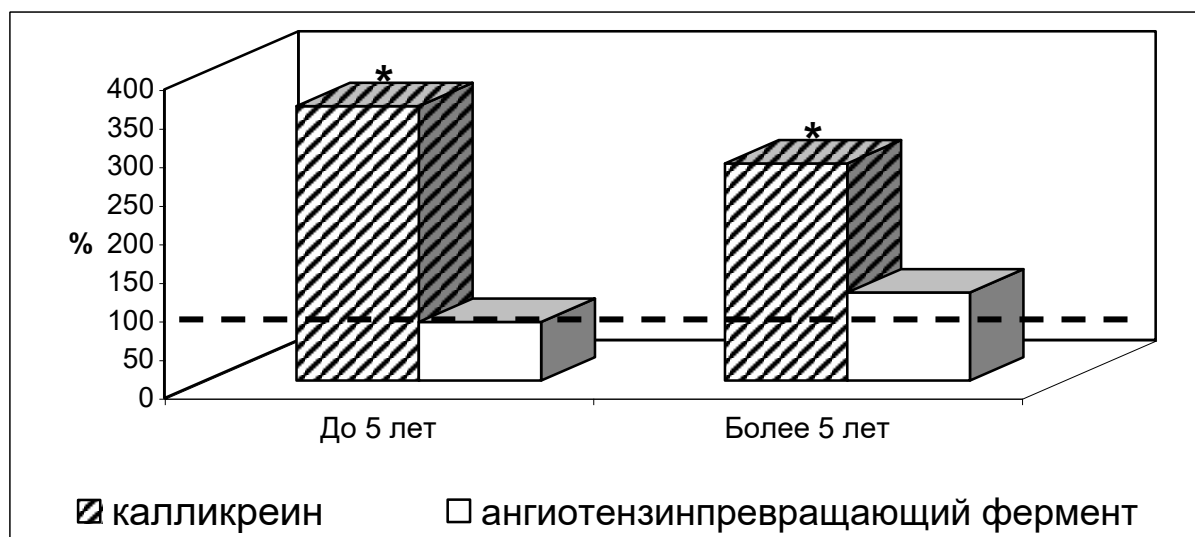


Рис. 2. Активность калликреина и ангиотензинпревращающего фермента при различной длительности пиелонефрита

* достоверно по сравнению с группой контроля.

** за 100% приняты показатели группы контроля.

Состояние вазоактивных систем плазмы крови изучалось в зависимости от формы пиелонефрита (рис. 3). При ПН на фоне ПМР и гидронефроза активность КК была выше в 3 раза, чем в группе контроля и ниже, чем в других группах больных ПН: в 1,5 (первичный ПН) и 1,24 раза (вторичный ПН).

Активность АПФ в сыворотке крови общей группы больных ПН не выходила за пределы нормы (20-46,30 мкмоль/мин·л). Однако показатели в верхнем квантиле были на 20 мкмоль/ мин·л выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Достоверное повышение активности АПФ отмечено в группе больных с ПН на фоне ПМР и гидронефроза по сравнению с детьми других групп (рис. 3). Это позволило считать, что хронический пиелонефрит у детей, протекающий на фоне обструкции мочевых путей, характеризуется высокой активностью АПФ. Напряжение РААС, основным компонентом которой является АПФ, имеет определяющее значение в развитии процессов склерозирования, в частности почечной паренхимы [Паунова С.С., 2005; Remmuzi G. et al., 2005].

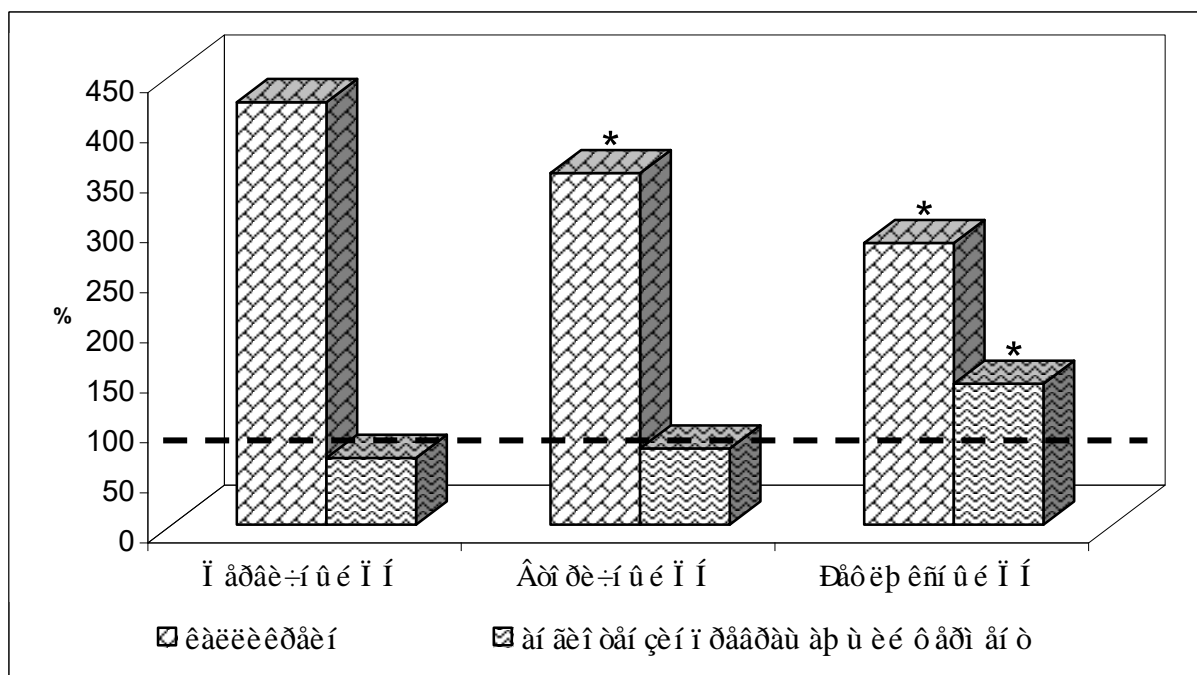


Рис. 3. Активность калликрейна и ангиотензинпревращающего фермента в зависимости от формы пиелонефрита

* достоверно по сравнению с группой контроля.

** за 100% приняты показатели группы контроля.

Для оценки соотношения РААС и ККС в ранние и отдалённые сроки заболевания также рассчитывалось отношение КК/АПФ. Самый высокий коэффициент был выявлен в группе больных с длительностью заболевания до 5 лет, когда повышена активность КК, что соответствует стадии компенсаторной адаптации вазоактивных систем (рис. 1). С увеличением продолжительности заболевания наблюдалось снижение коэффициента КК/АПФ, соответственно: на 55% (в группе с длительностью заболевания 5–10 лет) и на 44% (стаж более 10 лет), по сравнению с детьми, имеющими стаж заболевания до 5 лет. Происходит это за счёт угнетения ККС и повышения активности АПФ (рис. 1). Следовательно, соотношение КК/АПФ зависит от длительности заболевания и через каждые 5 лет снижается примерно на 10%, что соответствует стадии декомпенсации вазоактивных систем. Следует отметить, что снижение коэффициента КК/АПФ происходит на фоне повышения активности обеих систем (ККС и РААС) и свидетельствует об их длительном перенапряжении.

В дальнейшем дисбаланс вазоактивных факторов приводит к изменению тонуса выносящей и приносящей артериол нефрона и, как следствие, повышению внутриклубочкового давления, что потенцирует развитие нефросклероза [Ritz E., 1994, 1998; Ruggenenti P., 1998, 2001; Razzaque M.S., 2003; Швецов М.Ю., 2006]

При анализе различий соотношения КК/АПФ в зависимости от формы ПН, были сделаны следующие выводы. Наиболее высокий коэффициент отмечен в группе больных с первичным (необструктивным) пиелонефритом,

что отражает компенсаторные механизмы адаптации. В этой группе соотношение КК/АПФ превышало соответствующее значение, выявленное в группе практически здоровых детей в 3,7 раза. У больных с обструктивным ПН данный коэффициент был выше в 2,6 раза. В тоже время, в отдельно выделенной группе больных с ПН на фоне ПМР – только в 1,1 раза. Вероятнее всего, это связано с тем, что при обструктивных формах ПН, особенно при ПМР и рефлюксной нефропатии, гораздо раньше начинаются процессы нефросклероза, в формировании которого ведущая роль отводится повышению активности РААС (ранняя дезадаптация вазоактивных систем). Снижение коэффициента КК/АПФ свидетельствует о прогрессировании нефросклероза при хроническом пиелонефрите и может быть использовано в клинической практике для прогнозирования течения заболевания.

Состояние протеолиза зависит от специфических белков-ингибиторов. В общей группе больных с ПН, в сравнении с практически здоровыми детьми, не обнаружено значительных изменений активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к снижению активности α_2 -МГ по сравнению со здоровыми детьми, но статистически это было не значимо (табл. 2).

Стимуляция калликреин-кининовой системы при хроническом пиелонефрите в первые годы заболевания приводит к расширению просвета приносящей артериолы. Это способствует усилению образования первичной мочи (фаза компенсации вазоактивных систем), выведению шлаков и бактериальных агентов (рис. 1). При длительности заболевания 5 лет и более идет перестройка почечного кровотока. Она связана с сужением выносящей артериолы вследствие воздействия различных вазоконстрикторов (ангиотензина II, эндотелина I) и развитием внутриклубочковой гипертензии. В почках существует автономная РААС и происходит локальный синтез всех компонентов РААС. В просвете проксимальных канальцев и в цитоплазме тубулоцитов накапливается ангиотензин II, под воздействием которого и происходит сужение выносящего почечного сосуда.

Кроме того, АТ II повышает проницаемость базальной мембраны капилляров клубочков для белков, активизирует продукцию воспалительных цитокинов, клеточную пролиферацию, подавляет процессы разрушения внеклеточного матрикса [Navar L.G., Nishiyama A., 2001; Remmuzi G., 2005]. На этом же этапе наблюдается снижение активности ККС. Дисбаланс вазоактивных факторов, приводящий к изменению тонуса выносящей и приносящей артериол почечного клубочка и повышению внутриклубочкового давления, ускоряет поражение почек при хроническом пиелонефрите, также как и при других типах нефропатий. Клинически это отмечается появлением альбуминурии (фаза декомпенсации вазоактивных систем). Нарушение баланса между вазоактивными факторами сопровождает все годы течения хронического пиелонефрита, что в будущем предопределяет исход патологических изменений в организме.

К числу маркёров поражения почек относятся микроальбуминурия и протеинурия. Микроальбуминурия – относительно ранний признак неблагополучия, характеризующий поражение почечной паренхимы, был выявлен у 21% больных с хроническим пиелонефритом и коррелировал с уровнем активности АПФ в группе больных с хроническим пиелонефритом развившемся на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса. Отмечена связь этого показателя с активностью воспалительного процесса. Высокая частота регистрации МАУ отмечена у больных в активную стадию заболевания. Среди обследованных в стадии обострения и в стадии неполной ремиссии МАУ выявлена у 19% больных. Определение МАУ у 9% детей в стадии ремиссии свидетельствовало о необходимости динамического контроля альбуминурии у данного контингента больных.

Таким образом, независимо от того, какая структура нефрона поражается первой, другие структуры не остаются интактными. В работе установлены однотипные изменения вазоактивных систем при различных моделях поражения почечной ткани, выделены маркеры прогрессирования патологического процесса, указывающие на риск развития ХПН.

Следуя поставленной цели исследования, проводили оценку реабилитационных мероприятий. Впервые, в рамках «Школы управления диабетом», на базе эндокринологического отделения детской больницы №1 г.Томска, был организован «Класс диабетической нефропатии» для обучения больных с СД I типа. Результаты исследования показали, что после обучения знания о своём заболевании, его осложнениях (ДН) повысились в 1,7-2 раза (рис. 4).

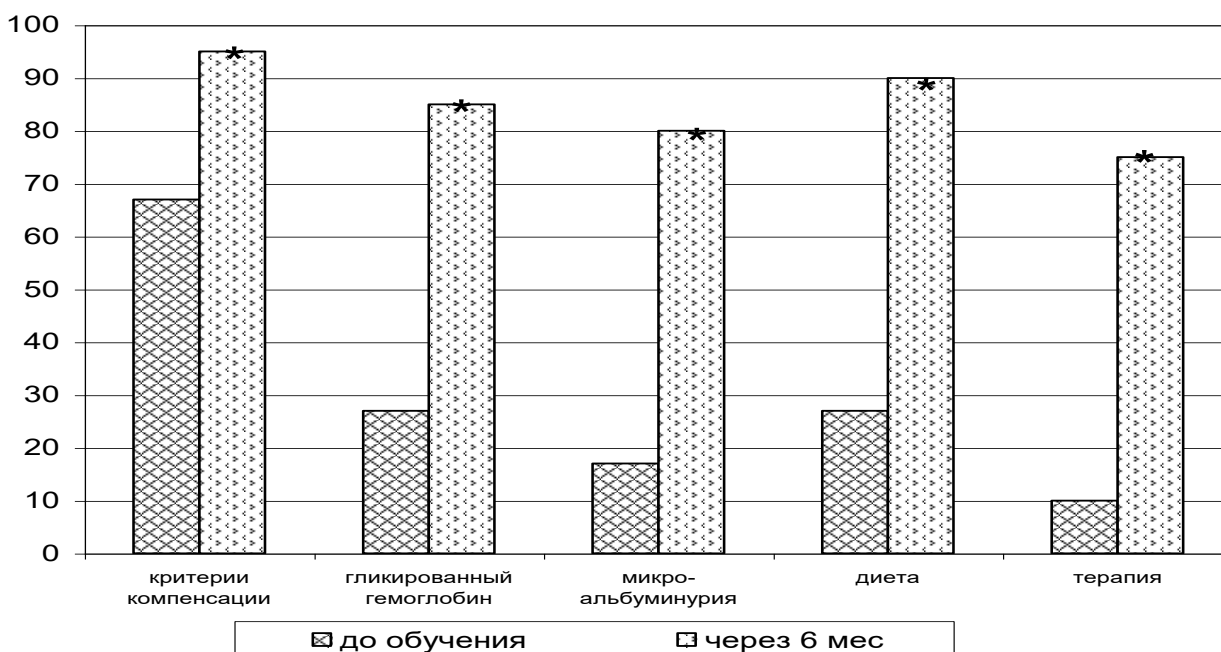


Рис. 4. Уровень информированности больных до и после обучения

*– достоверно по сравнению с уровнем знаний до обучения.

Для больных с сахарным диабетом I типа основой профилактических мероприятий является контроль уровня гликемии. Достигается это соблюдением рациональной диетотерапии, инсулинотерапией и контролем за гипергликемией. Проведённое через 6 месяцев обследование на гликированный гемоглобин выявило его снижение в группе прошедших обучение с $13,2 \pm 0,4\%$ до $11,3 \pm 0,5\%$ ($p=0,049$).

Для предотвращения прогрессирования нефропатии при СД I типа контролировался уровень альбуминурии. Всем больным с СД I типа проводился индивидуальный подбор диеты. С нефропротективной целью больным с ДН назначались ингибиторы АПФ. Их ренопротективное действие связано с устранением эффектов ангиотензина II, определяющих быстрое склерозирование почек [Orie L.H., 1992; многоцентровые исследования AIPRI и REIN].

Все больные с СД I типа, имеющие нефропатию на стадии МАУ, получали ингибиторы АПФ (эналаприл, «Энап», производства фирмы KRKA). Режим назначения 1–2 раза в сутки. Дозу устанавливали индивидуально. Начальная доза – 2,5 мг/сутки, максимальная составляла 10–20 мг/сутки. На лечении активность АПФ снизилась на 62%, достигла уровня практически здоровых детей. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Уровень альбуминурии снижался с $98,5 \pm 28,0$ мг/сутки до $12,7 \pm 5,6$ мг/сутки ($p < 0,05$). Однако у 3 больных с ДН на стадии МАУ мы отметили отсутствие положительной динамики. Выяснено, что изначально у этих больных активность АПФ не превышала значений контрольной группы. Таким образом, можно сделать вывод, что применение ингибиторов АПФ эффективно при высокой активности фермента.

Для реабилитации больных с хроническим пиелонефритом, с использованием опыта работы с больными с диабетической нефропатией, была создана «Школа пиелонефрита» и разработаны методические рекомендации для детей и их родителей. В результате занятий повысился уровень осведомленности и информированности о своём заболевании (рис. 5), что способствовало достоверному снижению частоты рецидивов заболевания в 2 раза, что в свою очередь, позволило снизить необходимость экстренной госпитализации и улучшить качество жизни больных.

Кроме того, была выделена группа больных (17 человек), имевших в стадии ремиссии пиелонефрита максимально высокие показатели активности АПФ (более $46,3$ мкмоль/мин·л) и микроальбуминурию. Этим больным назначались препараты ингибиторов АПФ. В качестве ингибитора АПФ был использован эналаприл («Энап», производства фирмы KRKA) в дозе, 2,5–5 мг/сутки. Больные получали препарат 1 раз в сутки, на ночь. Срок лечения составил 3–6 месяцев.

Активность АПФ у больных ПН до лечения превышала в 1,3–1,5 раза значения контрольной группы. После лечения она находилась в пределах референтных значений. На период начала лечения эналаприлом кроме повышения активности АПФ у 10 из этих 17 больных была констатирована

микроальбуминурия от 40 до 253 мг/сутки. При контроле через 3 месяца у 5 детей альбуминурия была ниже 30 мг/сут, у 4 больных – показатели снизились на 50%. Поскольку все больные хорошо переносили препарат, было рекомендовано продолжение лечения в течение ещё 3 месяцев, с увеличением дозы, с проведением контроля альбуминурии до нормализации показателей.

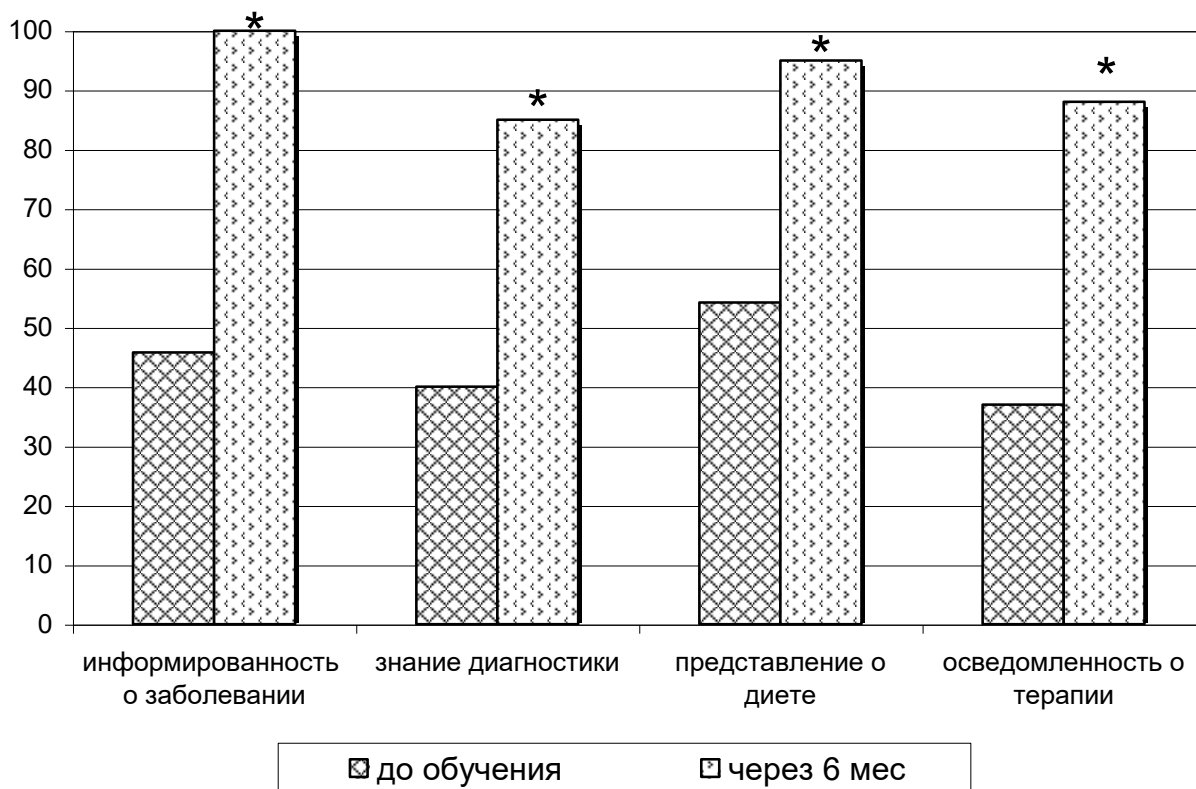


Рис. 5. Уровень информированности больных до и после обучения

*– достоверно по сравнению с уровнем знаний до обучения.

Таким образом, в реабилитации больных с нефропатиями (диабетическая нефропатия и хронический пиелонефрит), важное значение имеет обучение больных по проблемам своего заболевания. В совокупности со стандартными методами терапии (диета, инсулинотерапия, антибактериальные препараты) – обучение и назначение ИАПФ, в качестве препаратов, обладающих нефропротективными свойствами, является эффективным средством профилактики прогрессирования нефропатий. Ингибиторы АПФ предпочтительней назначать больным с высоким уровнем АПФ.

Выводы

1. В первые годы развития нефропатий различного генеза отмечено повышение активности калликреина на фоне снижения активности калликреиногена. С увеличением длительности заболевания происходило снижение активности калликреина и увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента.

2. При диабетической нефропатии выявлено прогностически значимое снижение активности α_1 -протеиназного ингибитора (прогностичность отрицательного прогноза составила 86%). При других видах нефропатий ингибиторы протеолиза достоверно не изменялись.

3. Микроальбуминурия отмечена у 19% детей с хроническим гломерулонефритом в стадии ремиссии, у 12% больных с сахарным диабетом I типа, у 9% пациентов с хроническим пиелонефритом вне обострения. Выявлена зависимость микроальбуминурии от повышения активности ангиотензинпревращающего фермента и выраженности воспалительного процесса.

4. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента привело к снижению микроальбуминурии у 80% больных с диабетической нефропатией и у 90% детей с хроническим пиелонефритом. При этом уровень ангиотензинпревращающего фермента снизился у 62% пациентов с диабетической нефропатией и у 60,6% детей с хроническим пиелонефритом.

5. Проведение занятий в «Классе диабетической нефропатии» при «Школе управления диабетом», в «Школе пиелонефрита» в сочетании со стандартной комплексной терапией способствовало повышению знаний о заболевании и достоверному уменьшению рецидивов заболевания.

Практические рекомендации

1. В группу риска по развитию диабетической нефропатии рекомендуется включать детей с сахарным диабетом I типа с длительностью заболевания более 5 лет, подростков, детей с отягощённой наследственностью по сахарному диабету I и II типов, с диабетической ретинопатией, высокой активностью ангиотензинпревращающего фермента (более 46,34 мкмоль/мин·л), со сниженным уровнем α_1 -протеиназного ингибитора (ниже 27,30 ИЕ/мл) и имеющих снижение коэффициента КК/АПФ (<1,06).

2. При гематурической форме хронического гломерулонефрита, как и при нефротической форме, показано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при высокой активности ангиотензинпревращающего фермента (более 46,34 мкмоль/мин·л) и микроальбуминурии более 30 мг/сутки.

3. В группу риска по развитию ХПН при хроническом пиелонефрите следует относить пациентов с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза, больных, имеющих высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента (более 46,34 мкмоль/мин·л), микроальбуминурию. (альбуминурия 30 – 300 мг/сутки) и снижение в динамике коэффициента КК/АПФ (<1,06).

4. В комплекс реабилитации детей с нефропатиями рекомендуется включать обучение в «Классе диабетической нефропатии» и «Школе пиелонефрита», что является эффективным средством профилактики прогрессирования нефропатий.

5. Детям с микроальбуминурией. и активностью ангиотензипревращающего фермента более 46,34 мкмоль/мин·л рекомендуется назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) в дозе 2,5–10 мг/сутки, что обеспечивает ренопротективный эффект. При уровне ангиотензинпревращающего фермента в пределах референтных значений и отсутствии эффекта от проводимого лечения в терапии необходимо подключение других нефропротективных средств.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Нефропатия и ретинопатия при сахарном диабете I типа у детей // Тезисы докладов Второго российского диабетологического конгресса «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения». – Москва. – 2002. – С. 270. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Пузыревым В.П., Кравец Е.Б., Косянковой Т.В., Тарасенко Н.В., Спириной Л.В.).

2. Генетический анализ факторов риска развития сахарного диабета I типа и его осложнений // Материалы II научной конференции с международным участием, посвящённой 80-летию со дня рождения профессора Михаила Григорьевича Колпакова, «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии». – Новосибирск. – 2002. – С. 70. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Пузырёвым В.П., Кравец Е.Б., Косянковой Т.В., Тарасенко Н.В., Спириной Л.В.).

3. Состояние протеолиза при диабетической нефропатии у детей // Материалы региональной конференции «Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология». – Томск. – 2002. – С. 68-69. (в соавт. с Спириной Л.В., Сухановой Г.А., Кондратьевой Е.И.).

4. Роль протеолитических систем в патогенезе диабетической нефропатии у детей // Сахарный диабет. – № 1. 2004. – С. 12-15. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Сухановой Г.А., Спириной Л.В., Гулиевой Н.Г.).

5. Новые технологии в диагностике поражений клубочкового аппарата у детей с патологией почек // Сборник тезисов Третьего Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2004. – С. 274 (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Потаповой Н.Е., Терентьевой А.А., Богоряд Т.И.).

6. Опыт работы «Школы нефропатий» // Сборник тезисов Третьего Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2004. – С. 275 (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Потаповой Н.Е., Терентьевой А.А., Зенкиной С.А., Богоряд Т.И., Казаковой К.Е.).

7. Новые технологии в диагностике и лечении диабетической нефропатии у детей // Тезисы докладов Третьего всероссийского диабетологического конгресса. – Москва. – 2004. – С. 551-552. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Сухановой Г.А., Спириной Л.В., Тарасенко Н.В., Кретовой Е.Ю., Потаповой Н.Е.).

8. Активность вазомоторных систем при нефропатиях у детей // Сборник материалов X съезда педиатров России. – Москва. – 2005. – С. 244. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Сухановой Г.А., Терентьевой А.А., Потаповой Н.Е., Богоряд Т.И.).

9. Генетические технологии в диагностике диабетической нефропатии при сахарном диабете I типа у детей // Сборник тезисов V Российского конгресса по детской нефрологии. – Воронеж. – 2006. – С.116-117 (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Косянковой Т.В.).

10. Новые технологии в диагностике и реабилитации детей с диабетической нефропатией // Сборник тезисов V Российского конгресса по детской нефрологии. – Воронеж. – 2006. – С.120-121 (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Сухановой Г.А., Тарасенко Н.В., Терентьевой А.А.).

11. Что нужно знать о диабетической нефропатии: методические рекомендации для родителей и детей. – Томск.– 2002. – 26 с. (в соавт. с Кондратьевой Е.И.).

12. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: пособие для врачей. – Томск. – 2003. – 56 с. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Венгеровским А.И., Кравец Е.Б.).

13. Что нужно знать о пиелонефрите: методические рекомендации для родителей и детей. – Томск. 2004. – 23 с. (в соавт. с Кондратьевой Е.И., Терентьевой А.А.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α_1 -ПИ – α_1 -протеиназный ингибитор

α_2 -МГ – α_2 -макроглобулин

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТ II – ангиотензинII

ГН – гломерулонефрит

ДН – диабетическая нефропатия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КК – калликреин

ККГ – калликреиноген

ККС – калликреин-кининовая система

МАУ – микроальбуминурия

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПН – пиелонефрит

РААС – ренин-ангиотензин-альдестероновая система

СД – сахарный диабет

ХГН – хронический гломерулонефрит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

Выражаю глубокую благодарность и признательность своему научному руководителю доктору медицинских наук, профессору Е.И. Кондратьевой за неоценимую помощь при выполнении данной работы. Считаю своим долгом выразить искреннюю благодарность доктору биологических наук Г.А. Сухановой за консультативную помощь, оказанную поддержку при выполнении работы.

Тираж 100. Заказ № 1115.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40