

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.61-008.64
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11058>
ISSN 2073-8137

О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А. М. Мамбетова¹, А. М. Инарокова¹, Н. Н. Шабалова², С. М. Баразбиева¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

ON THE MECHANISMS OF PROGRESSION OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF URINARY ORGANS ON THE BACKGROUND OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Mambetova A. M.¹, Inarokova A. M.¹, Shabalova N. N.², Barazbieva S. M.¹

¹ Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Проведена оценка влияния степени тяжести дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на продукцию ренина, альдостерона и частоту вторичных осложнений при различных видах врожденных пороков развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) у 173 больных в возрасте от 3 до 18 лет на фоне синдрома ДСТ различной степени тяжести. Уровни ренина и альдостерона в плазме оценивали иммуноферментным методом. У больных с ВПР ОМС и средней/тяжелой степенями тяжести ДСТ установлены достоверно более высокие концентрации ренина и альдостерона, достоверно чаще выявлены вторичные осложнения в виде нефросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и снижения функциональной способности почек. Выявлена связь гиперпродукции ренина и альдостерона с формированием нефросклероза и АГ. Таким образом, у больных с ВПР ОМС средняя/тяжелая степени тяжести ДСТ ассоциируются с более высокими концентрациями ренина и альдостерона, способствующими формированию нефросклероза и АГ.

Ключевые слова: органы мочевой системы, пороки развития, дисплазия соединительной ткани, ренин, альдостерон

The effect of connective tissue dysplasia (CTD) severity on the production of renin and aldosterone and also on occurrence of secondary complications of urinary system (US) congenital malformations (CM) was evaluated in 173 patients aged 3–18 years. Renin and aldosterone plasma levels were detected by ELISA. Significantly higher concentrations of renin, aldosterone and occurrence of secondary complications (nephrosclerosis, arterial hypertension (AH), reduced functional capacity of kidneys) were revealed in patients with moderate/severe CTD. The overproduction of renin and aldosterone was strongly associated with nephrosclerosis and AH. Thus, moderate/severe CTD in patients with CM of urinary system were associated with comparatively higher plasma concentrations of renin and aldosterone, development of nephrosclerosis and AH.

Key words: urinary system, malformations, connective tissue dysplasia, renin, aldosterone

Врождённые пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) занимают в структуре терминальной хронической почечной недостаточности у детей одно из ведущих мест [2], являются фактором риска формирования хронической болезни почек (ХБП) [7, 9, 10].

В механизмах формирования вторичных осложнений и их прогрессировании при ХБП принимают участие компоненты ренин-ангиотензин-альдосте-

роновой системы [7, 10]. Ангиотензин II и альдостерон не только участвуют в вазомодии и регуляции баланса Na и K, но и действуют как факторы роста, стимулируя продукцию трансформирующего фактора роста β , синтез коллагена I типа и фиброгенез [1, 6].

Установлено, что все дети с ВПР ОМС имеют дисплазию соединительной ткани (ДСТ) с неклассифицируемым фенотипом [5]. Используя предложен-

ный Т. И. Кадуриной и Л. Н. Аббакумовой [3] метод балльной оценки степени тяжести, ДСТ выявлена у 75 % детей с ВПР ОМС средней и тяжёлой степени тяжести [5].

В основу настоящей работы легли многолетние наблюдения больных с ВПР ОМС, оценивающие влияние тяжести ДСТ на скорость прогрессирования почечной патологии и формирование вторичных осложнений.

Цель исследования – оценить влияние тяжести ДСТ на продукцию ренина и альдостерона при различных видах врожденных пороков ОМС и выявить частоту вторичных осложнений, связь гиперпродукции ренина и альдостерона с формированием артериальной гипертензии (АГ) и нефросклероза.

Материал и методы. Обследовано 173 больных с врождённой патологией ОМС на фоне ДСТ различной степени тяжести в возрасте от 3 до 18 лет. Выделены три группы больных: группа I – 72 ребёнка с врождённым пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), группа II – 69 детей с гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза, группа III – 32 ребёнка с другими формами дизэмбриогенеза ОМС. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей соответствующего возраста. У большинства детей с ВПР ОМС, независимо от вида порока, выявлена средняя степень тяжести диспластического синдрома: 69,4 % в группе I, 65,2 % в группе II, 59,4 % в группе III. В связи с малочисленностью больных с тяжёлой ДСТ при дальнейшем анализе они объединены с группой средней степени тяжести.

Клиническое обследование проводилось в детском нефрологическом стационаре. Всем больным проведено полное нефро-урологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов. Наличие структурных изменений в почечной ткани оценивалось на основании эхографических и радиологических (с DMSA) данных. Всем детям с obstructивными видами порока проведена хирургическая коррекция.

Расчет величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле Шварца. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось на аппарате BP Lab 2.0. a20W. Артериальное давление (АД) измерялось 1 раз в 30 минут в дневное время и 1 раз в 45 минут в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За АГ приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Определение уровня ренина и альдостерона в плазме крови (в положении лежа) проводили иммуноферментным методом. Уровни обоих гормонов сопоставляли с возрастными критериями нормы. У 68 больных гормоны были исследованы на фоне терапии ингибиторами АПФ на протяжении 6–12 месяцев в возрастной дозе. Результаты проводимой терапии оценивали на основании клинических данных, СМАД, показателей функции почек, концентрации ренина, альдостерона.

Статистическая обработка выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77., критериев Манна – Уитни, Фишера, Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения. Анализ связи переменных проводили с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Учитывая стимулирующую роль ангиотензина II и альдостерона в пролиферации фибробластов, гладкомышечных клеток и развитии интерстициального фиброза в почках, мы проанализировали содержание ренина и альдостерона в сопоставлении с тяжестью ДСТ. Установлено, что средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ в сравнении с легкой сопровождаются у большинства больных (независимо от вида порока) гиперпродукцией ренина, нередко при отсутствии АГ. Гиперпродукция альдостерона не связана с тяжестью ДСТ у больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом (группа II) (рис. 1).

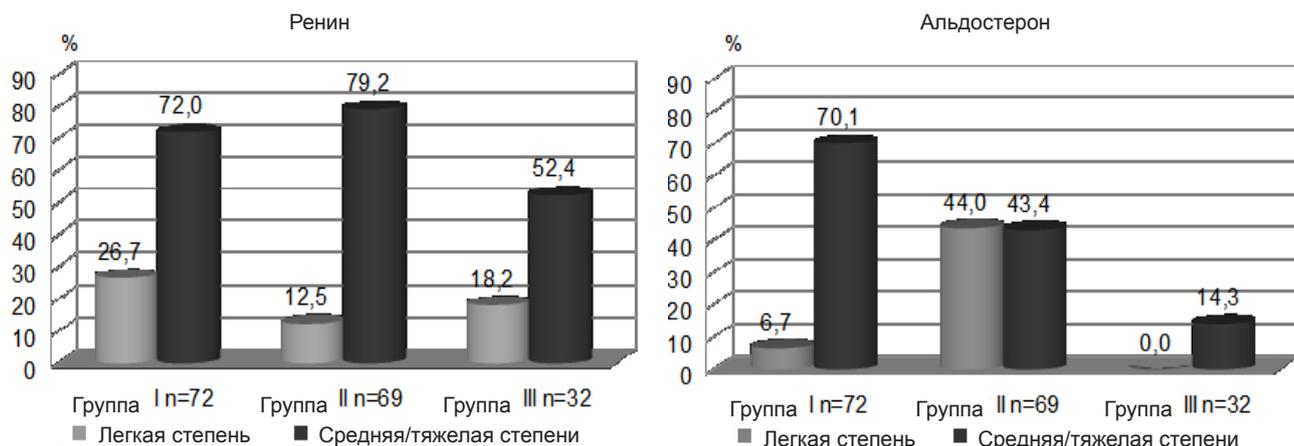


Рис. 1. Частота гиперпродукции ренина и альдостерона соответственно виду порока и степени тяжести ДСТ

Результаты определения концентрации гормонов соответственно вариантам ВПР и степени тяжести ДСТ представлены в таблице. Концентрация ренина при лёгкой степени тяжести не зависела от формы порока и не отличалась от группы контроля. При средней/тяжёлой степенях тяжести во всех группах больных уровень ренина был достоверно выше, чем

у больных с легкой степенью тяжести. Концентрация альдостерона у больных в группе I при средней/тяжёлой степенях ДСТ была достоверно выше, чем при лёгкой степени. Обструктивные варианты порока (группы I и II) при средней/тяжёлой степенях ДСТ характеризуются более высокой концентрацией обоих гормонов.

Таблица

Концентрация ренина и альдостерона в плазме крови больных ДСТ

Группы	Степень тяжести ДСТ	Количество, нг/мл	Ренин		Альдостерон		
			Достоверность различий		Количество, пг/мл	Достоверность различий	
			между группами	между степенями тяжести		между группами	между степенями тяжести
I	1 (n=15)	1,02±0,14	p I-III <0,05	<0,01	94,3±12,3	p I-III <0,05	<0,01
	2/3 (n=57)	4,2±1,2**			290,2±46,3**		
II	1 (n=16)	1,1±0,14	p II-III <0,05	<0,01	144,1±46,5		-
	2/3 (n=53)	3,2±0,5**			190,0±20,3*		
III	1 (n=11)	0,9±0,1	p I-III <0,05 p II-III <0,05	<0,05	70,5±11,3	p I-III <0,05	-
	2/3 (n=21)	1,9±0,2*			110,2±12,7		
Контрольная группа (n=30)		1,1±0,03			89,3±14,1		

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01 с контрольной группой; 1 – лёгкая степень ДСТ; 2/3 – средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ.

Гиперпродукция ренина и альдостерона при средней/тяжёлой степенях тяжести ДСТ и обструктивных видах порока имеет отрицательную корреляцию с уровнем СКФ (r=-0,5, p<0,05), что указывает на уча-

стие обоих гормонов в снижении парциальных функций почек. У этих пациентов чаще были выявлены нефросклероз, АГ и снижение интегративного показателя функции почек – уровня СКФ (рис. 2).

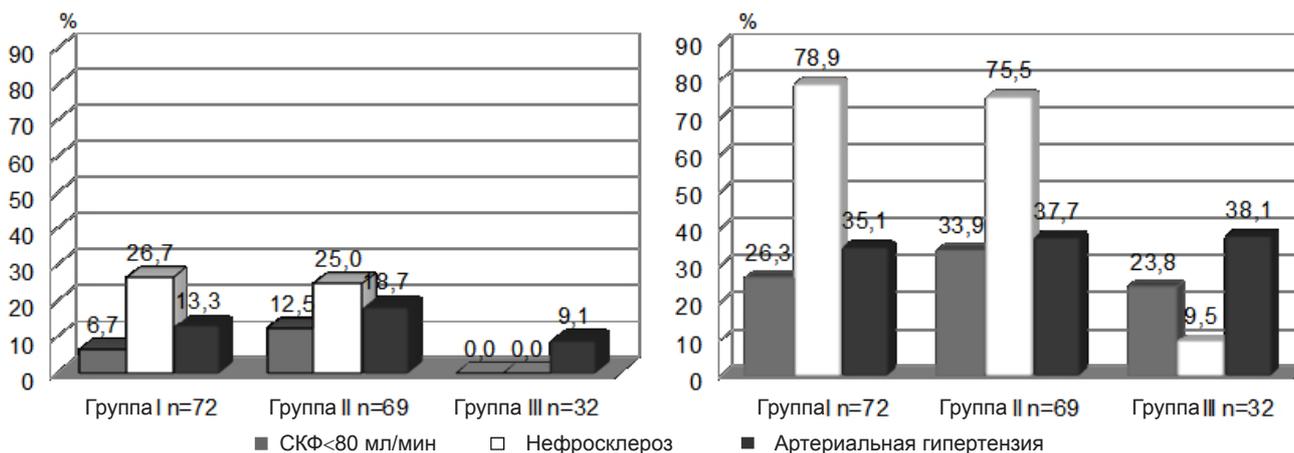


Рис. 2. Частота вторичных осложнений у больных с лёгкой и средней/тяжёлой степенями тяжести ДСТ

У пациентов с ВПР, имеющих АГ и признаки нефросклероза, регистрируются достоверно более высокие концентрации обоих гормонов (p<0,05), это согласуется с представлениями об участии ангиотензина II, стимулированного ренином, и альдостерона в качестве центральных механизмов формирования АГ и нефросклероза [8]. Ангиотензин II способствует продукции цитокинов (в том числе TNFα) и факторов роста [4]. У больных с нефросклерозом установлена положительная корреляционная связь между концентрациями ренина и альдостерона в крови (r=0,5, p<0,05).

Таким образом, средняя/тяжелая ДСТ сопровождается гиперпродукцией ренина и альдостерона и характеризуется более частым формированием нефросклероза, артериальной гипертензии, нарушением функциональной способности почек.

Повышение давления в мозговом слое почки при нарушении уродинамики изменяет реабсорбцию натрия и соответственно стимулирует продукцию ренина через осморорецепторы. В условиях сниженной СКФ продукция ангиотензина II может рассматриваться на ранних этапах нарушения уродинамики как приспособительный механизм. Однако высокие концентрации ангиотензина II приводят к прегломерулярной

вазоконстрикции, вторичной стимуляции РААС через барорецепторы юкстагломерулярного аппарата и к повторному снижению СКФ, формируя порочный круг [1, 6].

Повышение уровня ренина плазмы у больных с ВПР свидетельствует об ишемии почки в условиях отрицательной уродинамики, приводя к гипоксии и оксидативному стрессу [11]. Нами показано, что, несмотря на хирургическое лечение и устранение отрицательной уродинамики, стимуляция продукции ренина и/или альдостерона имеется у 69 % больных с ПМР и у 78,9 % больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом. Выявленная гиперпродукция гормонов свидетельствует о том, что и после восстановления пассажа мочи сохраняются условия для прогрессирования патологического процесса в почке и медленного снижения функции, что связано прежде всего с особенностями реакции соединительной ткани при ДСТ.

У 39 детей с ВПР ОМС (43,8 %) на фоне гиперпродукции одного или обоих гормонов отсутствовал синдром АГ, что можно объяснить длительной сохранностью механизмов регуляции АД на системном уровне, активацией кининовой системы, синтеза простагландинов и оксида азота.

При средней/тяжелой степенях тяжести ДСТ в отличие от легкой степени отмечено снижение уровня ренина и альдостерона, в процессе лечения ингибиторами АПФ не достигающее (по уровню ренина) значений контроля ($p < 0,05$).

Результаты анализа продукции ренина и альдостерона на фоне терапии иАПФ свидетельствуют о сохранении у этой категории пациентов факторов прогрессирования нефросклероза.

Заключение. У больных с ВПР ОМС и средней/тяжелой степенями тяжести ДСТ установлены до-

стоверно более высокие концентрации ренина и альдостерона, достоверно чаще выявлены вторичные осложнения в виде нефросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и снижения функциональной способности почек. Выявлена связь гиперпродукции ренина и альдостерона с формированием нефросклероза и АГ. Таким образом, у больных с ВПР ОМС средняя/тяжелая степень тяжести ДСТ ассоциируются с более высокими концентрациями ренина и альдостерона, способствующими формированию нефросклероза и АГ.

Литература

1. Есаян, А. М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции / А. М. Есаян // Нефрология. – 2008. – № 6 (3). – С. 8–16.
2. Игнатова, М. С. Детская нефрология : руководство для врачей / М. С. Игнатова. – 3-е изд. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 696 с.
3. Кадурина, Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15–21.
4. Мамбетова, А. М. Фактор некроза опухоли α и интерлейкин 1β у детей с врожденными пороками органов мочевой системы на фоне различной степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. М. Мамбетова, Р. А. Жетишев, Н. Н. Шабалова // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 3. – С. 61–66.
5. Мамбетова, А. М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Мамбетова А. М. – СПб., 2012. – 33 с.

References

1. Esajan A. M. *Nefrologija*. – *Nephrology*. 2008;6(3):8-16.
2. Ignatova M. S. *Detskaya nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachej*. 3 izd. Moskva: «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2011. 696 p.
3. Kadurina T. I., Abbakumova L. N. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2008;2:15-21.
4. Mambetova A. M., Zhetishev R. A., Shabalova N. N. *Citokiny i vospalenie*. – *Cytokines and inflammation*. 2011;3:61-66.
5. Mambetova A. M. *Osobennosti mekhanizmov progressirovaniya zabojevanij pochek vrozhdennogo i pribretennogo haraktera na fone displazii soedinitel'noj tkani u detej*: avtoref. diss. ... d-ra. med. nauk. SPb.; 2012. 33 p.
6. Nacional'nye rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniju arterial'noj gipertonii. – National guidelines on prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension. Moscow; 2008.

6. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. – М., 2008.
7. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Левша. – 2013. – 51 с.
8. Чазова, Е. И. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии / Е. И. Чазова, Л. Г. Ратова // Сердце. – 2008. – № 7(3). – С. 136–138.
9. Швецов, М. Ю. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек : методическое руководство для врачей / М. Ю. Швецов, И. Н. Бобкова, И. Б. Колина, Е. С. Камышова ; под ред. Е. М. Шиловой. – Саратов, 2011.
10. Шилов, Е. М. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: метод. руководство для врачей / Е. М. Шилов, М. Ю. Швецов, И. Н. Бобкова, И. Б. Колина, Е. С. Камышова. – М., 2012. – 76 с.
11. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста: руководство для врачей. – 2-е изд. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 683 с.

7. Smirnov A. V., Shilov E. M., Dobronravov V. A., Kadjukov I. G., Bobkov I. N., Shvecov M. Ju., Cygin A. N., Shutov A. M., Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye principy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. SPb.; Levsha. 2013. 51 p.
8. Chazova E. I., Ratova L. G. *Serdce*. – *Heart*. 2008;7(3):136-138.
9. Shvecov M. Yu., Bobkova I. N., Kolina I. B., Kamyshova E. S., pod red. Shilova E. M.. *Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya hronicheskoy bolezn' pochek: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachej*. Saratov; 2011.
10. Shilov E. M., Shvecov M. Yu., Bobkova I. N., Kolina I. B., Kamyshova E. S. *Hronicheskaja bolezn' pochek i nefroprotektivnaya terapiya: metod. rukovodstvo dlya vrachej*. Moskva; 2012. 76 p.
11. Ehrman M. V. *Nefrologiya detskogo vozrasta: rukovodstvo dlya vrachej*. 2-e izdanie. SPb.: «Spets.Lit»; 2010. 683 p.

Сведения об авторах:

Мамбетова Анета Мухамедовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения; тел.: (8662)421186, 89054391190; e-mail: ammm-0007@rambler.ru

Инарокова Алла Музрачевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения; тел.: (8662)730368; e-mail: rra@kbsu.ru

Шабалова Нина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии; тел.: (8812)5428882; e-mail: gpm-a-omk@yandex.ru

Баразбиева Сулея Мурадиновна, ассистент кафедры стоматологии; тел.: (8662)730368; e-mail: rra@kbsu.ru