

6. Куликов В.А., Карякин О.Б., Гришин Г.Н. Комплексная лучевая диагностика в оценке эффективности лечения рака мочевого пузыря // VII Всероссийский конгресс рентгенологов и радиологов: тез. докл. Владимир, 1996. С. 65.
7. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2003. 406 с.
8. Role of transabdominal pelvic ultrasound and computed tomography in the detection of bladder involvement in advanced cancer of the cervix / S.V. Deo, N.K. Shukla, M. Sandhu [et al.] // Australas. Radiol. 1996. Vol. 40, № 3. P. 218-220.
9. Шатов А.В., Березуцкий Н.Т. Ультразвуковая диагностика рака мочевого пузыря // Пленум Всероссийского общества урологов: тез. докл. Кемерово, 1995. С. 298-299.
10. Imaging Features of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder / Aylin Tekes, Ihab R. Kamel, Khursheed Imam [et al.] // AJR. 2003. Vol. 180. P. 771-777.
11. Magnetic resonance imaging of the pelvis / B.J. Bryan, H.E. Butler, J.P. LiPuma [et al.] // Amer. J. Roentgenol. 1983. Vol. 141. P. 1111-1118.
12. The role of trans-rectal echography (TRE) in the evaluation and staging of bladder tumors: comparison with suprapubic echography and computerized axial tomography (CAT) / T. Caskurlu., A.L. Tasci, G. Sevin [et al.] // Arch. Ital. Urol. Androl. 1998. Vol. 70, № 1. P. 1-6.
13. Tinzi M., Marberger M. Urinary Markers for Detecting Bladder Cancer // EAU Update Series. 2003. Vol. 1, № 2. P. 64-70.
14. Barentsz J.O., Witjes J.A. Magnetic resonance imaging of urinary bladder cancer // Curr. Opin. Urol. 1998. Vol. 8 (2). P. 95-103.
15. TNM: Классификация злокачественных опухолей. 6-е изд. / под ред. Н.Н. Блинкова. СПб.: Эскулап, 2003. С. 203-205.
16. Can MRI be used to distinguish between superficial and invasive transitional cell bladder cancer? / X. Tillou, E. Grardel, M. Fourmarier [et al.] // Prog. Urol. 2008. Vol. 18 (7). P. 440-444.
17. MR Imaging Features of Non-Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder with Pathologic Correlation / Aylin Tekes, Ihab R. Kamel, Theresa Y. Chan [et al.] // AJR. 2003. Vol. 180. P. 779-784.
18. B5 tumour marker and urine cytology in diagnosis and follow-up of transitional cell bladder cancer / K. Malpani, S.M. Metcalfe, A. Hinchliffe [et al.] // Br. J. Urol. 1989. Vol. 64 (3). P. 257-262.
19. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of bladder cancer and implications for biological image-adapted radiotherapy/ R. Kathrine, P. Ludvig, P. Muren [et al.] // Acta Oncologica. 2008. Vol. 47. P. 1257-1264.
20. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging / B. Kim, R.C. Semelka, S.M. Ascher [et al.] // Radiology. 1994. Vol. 193 (1). P. 239-245.
21. Urinary Bladder Cancer: Preoperative Nodal Staging with Ferumoxtran-10-enhanced MR Imaging / M.L. Willem, L.G. Deserno, G. Mukesh [et al.] // Radiology. 2004. Vol. 233. P. 449-456.
22. Reliability of MR Imaging-Based Virtual Cystoscopy in the Diagnosis of Cancer of the Urinary Bladder / Markus Lämmle, Ambros Beer, Marcus Settles [et al.] // AJR. 2002. Vol. 178. P. 1483-1488.
23. Diffusion-weighted MR imaging in diagnosis of superficial and invasive urinary bladder carcinoma: a preliminary prospective study / A. El-Assmy, M.E. Abou-El-Ghar, H.F. Refaie [et al.] // Scientific World Journal. 2008. Vol. 14 (8). P. 364-370.
24. Carcinoma in situ of the urinary bladder: review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis/ N. Nese, R. Gupta, M.H. Bui [et al.] // Natl. Compr. Canc. Netw. 2009. Vol. 7 (1). P. 48-57.
25. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology / C. Thomas, M. Kwee, Taro akahara [et al.] // Eur. Radiol. 2008. Vol. 18. P. 1937-1952.
26. Beyersdorff D., Zhang J., Schöder H. Bladder cancer: can imaging change patient management? // Curr. Opin. Urol. 2008. Vol. 18 (1). P. 98-104.
27. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М.: Медицина, 1998. Т. 3. 670 с.
28. Диагностика в лечении рака мочевого пузыря / Н.А. Лопаткин, С.П. Даренков, И.В. Чернышев [и др.] // Урология. 2004. № 1. С. 12-17.

УДК[616.61-004-06:616.62-008.22]-053.2-092-074(045)

Обзор

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

Д.А. Морозов – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой хирургии детского возраста, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **В.В. Моррисон** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **О.Л. Морозова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, доцент кафедры патофизиологии, заведующая отделом клинической фармакологии и патофизиологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук; **Д.Ю. Лакомова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, младший научный сотрудник отдела клинической фармакологии и патофизиологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии.

PATHOGENIC BASIS AND MODERN PROSPECTS IN EARLY DIAGNOSTICS OF NEPHROSCLEROSIS IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

D.A. Morozov – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Children Surgery, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **V.V. Morrison** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **O.L. Morozova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Department of Clinical Pharmacology and Pathological Physiology, Chief Research Assistant, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **D.Y. Lakomova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Junior Research Assistant.

Дата поступления – 14.02.2011 г.

Дата принятия в печать – 24.02.2011 г.

Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 151-157.

В обзоре обобщены современные представления о механизмах развития тубулоинтерстициального фиброза на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Освещены вопросы, касающиеся процессов накопления и распада компонентов внеклеточного матрикса, роли тканевой гипоксии, ремоделирования кровотока, изменения содержания различных маркеров воспаления, склерозирования, ангиогенеза в прогрессировании нефросклероза.

Ключевые слова: цитокины, маркеры повреждения почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети, нефросклероз.

Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Lakomova D.Y. Pathogenic basis and modern prospects in early diagnostics of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011. Vol. 7, № 1. P. 151-157.

The present article summarizes modern conceptions of tubulointerstitial fibrosis development mechanisms in children with vesicoureteral reflux. The review deals with the questions of extracellular matrix components accumulation and disintegration, tissue hypoxia, remodeling of blood flow, concentration changes in inflammation, sclerosis and angiogenesis biomarkers in the progress of nephrosclerosis.

Key words: cytokines, renal parenchymal damage markers, vesicoureteral reflux, children, nephrosclerosis.

Несмотря на большое количество работ, посвященных в последнее десятилетие изучению патогенеза тубулоинтерстициального фиброза, требуют уточнения вопросы, связанные с механизмами инициации нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), а также ролью различных цитокинов и факторов роста в развитии и прогрессировании поражения почек на фоне данной патологии. Отсутствуют сведения об особенностях изменения данных показателей в зависимости от возраста детей, степени рефлюкса, сопутствующей патологии мочевыводящих путей, полученного ранее лечения рефлюкса и способа его ликвидации, характера течения пиелонефрита. Остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся прежде всего разработки методов ранней диагностики и критериев выбора лечебной тактики рефлюкса и его осложнений в зависимости от степени повреждения почечной паренхимы.

Дебаты о патогенезе склеротических изменений почечной паренхимы у детей с ПМР продолжаются. С одной стороны, нет сомнений в ключевой роли бактериального пиелонефрита в формировании рубцевания, но с другой – острый воспалительный процесс прогрессирует до нефросклероза не у всех пациентов [1]. Следует отметить, что даже в фазе латентного воспаления имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов в различных биологических средах, прогрессирующее в фазе активного воспаления параллельно с усугублением морфофункциональных расстройств и манифестацией клинических проявлений патологии [2]. Кроме того, предполагается развитие склероза паренхимы еще внутриутробно в результате порока развития мочевыделительной системы (МВС) [3].

Нефросклероз формируется у 30-60% пациентов с рефлюксом. Развитие нефросклероза, обусловленное ретроградным забросом мочи в полостную систему почки и возникновением интратеренального рефлюкса, носит название «рефлюкс-нефропатия» (РН). Впервые это понятие ввел R. Bailey, (1993). Оно включало в себя: хронический пиелонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз (почка Ash-Urta), сегментарную почечную гипоплазию и вторично сморщенную почку. Каждая составляющая этого термина является ключевым элементом в развитии ХПН, вплоть до терминальной стадии. Так, в 25-60% причиной терминальной стадии ХПН является тубулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) на фоне рефлюкса [4]. R.R. Bailey описал нефросклероз в инфицированной почке с ПМР. Предполагалось: главной причиной склеротических изменений почечной паренхимы является инфекция, а не рефлюкс, так как в почке с ретроградным забросом неинфицированной мочи часто не было склероза. По данным некоторых авторов, более чем у половины пациентов с ИМВП, ассоциированной с почечным склерозом, не было выявлено рефлюкса [5]. Также в литературе имеются

данные, согласно которым частота появления новых рубцов при каждой атаке пиелонефрита выше у детей с ПМР, чем у детей без него. В ходе экспериментальных исследований было доказано возникновение острого воспалительного процесса с последующим развитием рубцевания почки даже при однократном забросе инфицированной мочи в полостную систему. Кроме того, имеется сообщение о том, что ПМР не является причиной нефросклероза, а является лишь фактором прогрессирования уже имеющегося склероза [6]. В случае наличия нефросклеротических изменений у пациентов с ПМР, но без инфицирования, причиной морфофункционального повреждения структуры паренхиматозной ткани считали врожденную дисплазию [7]. С.Н. Николаев и соавт. (2009), проанализировав результаты электронно-микроскопического исследования биоптатов у детей с обструктивными уродопатиями, выявили наличие в той или иной степени дисплазии почек практически при всех пороках развития МВС, но наиболее выраженную у детей с ПМР (так называемая рефлюксная нефропатия) [8]. M.G. Coultard (2008) выделил две формы рефлюкс-нефропатии: сформировавшуюся в результате врожденной патологии почек (дисплазия) и после перенесенной инфекции мочевого тракта [9]. В литературе имеются также сведения, согласно которым причиной развития нефросклероза является непосредственно сам ретроградный заброс мочи, приводящий к повышению давления в полостной системе почки [10]. Важность нарушенной уродинамики в формировании нефросклероза подчеркнута также в ряде исследований, показавших неэффективность длительной адекватной антибактериальной профилактики у пациентов с ПМР, даже незначительным [11].

Факторы, приводящие к формированию нефросклероза, можно разделить на предрасполагающие и производящие. Среди предрасполагающих факторов образования рубцовых изменений в почечной паренхиме выделяют генетические. Они, в свою очередь, подразделяются на факторы предрасположения и прогрессирования. К первым относят полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), полиморфизм цитокинов: склонность к повышенной продукции трансформирующего фактора роста (TGF- β 1). Полиморфизм гена TGF- β 1 встречается у 82% пациентов с РН. К факторам прогрессирования относят: DD-фенотип ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и PAL-1 (ген прокоагулянтной системы). Производящие факторы повреждения почечной паренхимы при ПМР можно разделить на механические и инфекционные [12]. К первым относят отрицательную гидродинамику, т.е. повышение внутрилоханочного давления в результате повышения внутрипузырного давления во время мочеиспускания [13]. Ко вторым относят ИМВП. Многими авторами признаны три основных пути распространения ИМВП: восходящий, гематогенный и лимфогенный [14]. Экспериментально было доказано: без предварительного нарушения уродинамики пиелонефритический процесс практически не развивается, причем

Ответственный автор – Морозова Ольга Леонидовна.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 8 905 388 84 65.

эти нарушения могут быть как механического, так и динамического характера [15].

В основе формирования нефросклероза лежит ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани. Тубулоинтерстициальный компонент является важнейшим элементом прогрессирования хронических заболеваний почек и выражается в неспецифическом воспалении интерстиция абактериальной и бактериальной природы с вовлечением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, исход которого представлен межтубулярным фиброзом, атрофией канальцев и вторичным сморщиванием гломерул [4]. Патогенез поражения почечной паренхимы сложен и многогранен. Повышение внутриуретерального и внутрилоханочного давления приводит к активации клеток канальцев и эндотелия сосудов [16] и способствует продукции ими различных медиаторов воспаления, которые обеспечивают приток моноцитов и лейкоцитов в область повреждения, и формированию воспалительного инфильтрата. Вслед за ранними цитокинами представленные интерлейкинами 1, 6, 8 синтезируются пролиферативные цитокины: тромбоцитарный фактор роста (ТцФР), склерозирующие цитокины TGF- β 1. По многочисленным данным литературы, именно TGF- β 1 играет ключевую роль в формировании и прогрессировании нефросклероза [17]. TGF- β 1 вырабатывается различными клетками тканей: мезангиальными клетками, моноцитами, макрофагами, тромбоцитами, тубулоэпителиальными клетками (ТЭК). Этот цитокин, наряду с другими провоспалительными цитокинами, поддерживающими персистенцию экстрацеллюлярного матрикса, является важным паракринным компонентом. Он активирует образование компонентов внеклеточного матрикса – коллагена, фибронектина, протеогликанов [18]. Основным молекулярным компонентом фиброза является коллаген. Это полиморфный белок. Известно 19 разновидностей коллагена. В тканях основная часть коллагена находится в коллагеновых волокнах. Первые три типа относятся к интерстициальным, так как являются матриксом различных органов и тканей. Коллаген IV типа – ключевой компонент всех базальных мембран, которые представляют собой основу межклеточного вещества. В результате гипоксических изменений происходит нарушение метаболизма соединительной ткани в базальной мембране канальцев и формируются рубцы за счет замещения коллагена I и III типов коллагеном IV типа, что приводит к функциональной недостаточности почек при РН. Коллаген IV типа синтезируется клетками проксимальных канальцев под воздействием TGF- β 1, индуцированного ангиотензином II, а также миофибробластами. Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур и соавт. (2010), оценив уровень мочевого экскреции коллагена IV типа у детей с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, получили нормальные или сниженные показатели данного фактора, свидетельствующие об отсутствии прогрессирующего фиброза. В заключение авторы отметили, что определение коллагена IV типа в моче в комплексе с традиционными показателями прогрессии хронической болезни почек делает более обоснованным прогноз развития фиброза почечной ткани [19].

На важную роль коллагена в формировании почечного фиброгенеза указывает уменьшение его мочевого экскреции на фоне лечения ингибиторами АПФ и блокаторами AR 1 типа, тормозящих активацию индукторов почечной дисфункции эндотелия [20]. N. Takamatsu, H. Abe [et al.] отметили, что

у пациентов с диабетической нефропатией мочевого уровень коллагена IV типа повышался у 63% пациентов с нормальбуминурией [21]. В результате оценки уровня коллагена IV типа в моче у пациентов с нефропатией авторы сделали вывод, что мочевого экскреция данного фактора – основной предиктор почечной недостаточности [22]. Кроме того, экспрессируемый эндотелиоцитами TGF- β 1 участвует в ремоделировании почечной паренхимы за счет активации пролифераторной протеин-киназы гладкомышечных элементов почечных артерий. Данный фактор усиливает также синтез реактогенных форм кислорода, нарушая процесс ауторегуляции почечного кровотока, в результате чего усугубляется процесс внутрипочечной гемодинамики. Под действием TGF- β 1 происходит эпителиально-мезенхимальная трансформация ТЭК. Воздействуя на последние, фактор роста способствует изменению цитоскелета клеток с накоплением гладкомышечного α -актина, появлению stress-волокон. ТЭК, экспрессируя мезенхимальный маркер (α -гладкомышечный актин), синтезирует в большом количестве коллаген I, III, IV типов, фибронектин, гепаринсульфат, протеогликаны. ТЭК становятся более подвижными и мигрируют через базальную мембрану в интерстиций. Кроме того, проксимальные тубулярные клетки являются мощными источниками ТцФР, эндотелина-1 (ЭТ-1), ангиотензина II (Ang), ФНО- α , TGF- β 1, которые усиливают интерстициальную фибробластную пролиферацию. Аккумуляция экстрацеллюлярного белка увеличивает расстояние между канальцами и капиллярами, что приводит к снижению доставки кислорода к ТЭК и тем самым обуславливает повышенную чувствительность клеток к ишемии с последующей атрофией и постепенным уменьшением количества функционирующих нефронов. В ответ на это развивается гиперфильтрация в сохранившихся гломерулах с повышением внутриклубочкового давления и увеличением скорости клубочковой фильтрации, как компенсаторный механизм. Постоянное напряжение и натяжение стенки капилляров клубочка ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки с последующей трансудацией макромолекул в просвет полости капсулы Боумена – Шумлянско-го. В дальнейшем высокая концентрация макромолекул в ультрафильтрате приводит к перегрузке проксимальных тубулярных клеток. Среди протеинов нефротоксическое действие особенно оказывают альбумин и трансферрин. Весомую роль играют компоненты системы комплемента, в частности C3 и C5b-9, которые способствуют развитию оксидативного стресса и усилению продукции профиброзирующих цитокинов и разрушению цитоскелета канальцевого эпителия. Повышенное внутриклубочковое давление постепенно ведет к повреждению эндотелия с формированием микротромбов, запустеванию капиллярного русла. Это неизбежно обеспечивает «выход из строя» большой массы функционирующих нефронов. Такие выраженные гемодинамические процессы лежат в основе прогрессирования нефросклеротических изменений паренхимы почек.

В прогрессировании нефросклероза особую роль играет протеинурия, которая лежит в основе теории «внутренней нефротоксичности» профильтровавшихся белков. Была установлена прямая связь между протеинурией, интерстициальным воспалением и фиброзом. Нарастающая протеинурия в сочетании с гипо- и дисплазией почечной паренхимы является предиктором прогрессирования врожден-

ных нефропатий. Белки, воздействуя на тубулоэпителий, приводят к активации транскрипционного нуклеарного фактора каппа-В (NF- κ B). Активированная форма NF- κ B состоит из двух белков, которые входят в состав семейства NF- κ B и могут прямо или опосредованно способствовать развитию фиброза ткани. Активация данного фактора, с одной стороны, приводит к пролиферации фибробластов и их трансдифференцировке в миофибробласты, а с другой – к стимуляции продукции хемоаттрактантов и белков адгезии тубулярными клетками.

В ответ на гипоксию почечной паренхимы происходит активация самого мощного прессорного фактора – ангиотензина II, который обладает просклеротическим действием, стимулируя синтез TGF- β 1 [23], а также, за счет активации NF- κ B моноцитов, макрофагов, ТЭК участвует в образовании моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), который, в свою очередь, активирует выработку TGF- β 1 макрофагами. Ang II принимает участие в формировании интерстициального фиброза также путем фенотипического изменения интерстициальных фибробластов и осуществляет трансформацию их в миофибробласты (α -гладкомышечные позитивные клетки), как самые активные клетки, синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса: коллаген, фибронектин, эластин, ламинин и др.

Моноцитарный хемоаттрактантный фактор относится к CC-семейству хемокинов, и ему принадлежит ключевая роль в формировании инфильтрата в паренхиме почечной ткани. Аутокринный механизм синтеза MCP-1 заключается в способности моноцитов и макрофагов экспрессировать на себе большую часть рецепторов (chemokine receptors – CCR1) к данному фактору, а более чем 50% макрофагов, в свою очередь, синтезируют MCP-1. MCP-1 вырабатывается ТЭК не только в ответ на протеинурию, но и на провоспалительные цитокины (IL1 β , ФНО- α). Этот хемокин активирует цистеин-цистеин-хемокиновые рецепторы подоцитов (CCR-2) с последующим увеличением их подвижности, с перераспределением клеточного актина и изменением конформации цитоскелета, в результате чего повышается проницаемость гломерулярного барьера для альбумина [24].

MCP-1, активируя тубулярные клетки, обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты. MCP-1 диффундирует через базолатеральную поверхность тубулярных клеток в интерстиций, привлекая огромное количество моноцитов / макрофагов и лимфоцитов, участвуя в формировании клеточного инфильтрата. Аморфные массы постепенно приводят к внешнему сдавлению области тубулогломерулярного соединения и образованию атубулярных клубочков. Данный фактор, увеличивая концентрацию активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками, способствует их повреждению. MCP-1, покинувший ТЭК через апикальную мембрану, является основным источником его появления в моче при большинстве форм хронического гломерулонефрита (ХГН).

Ряд исследователей оценили информативность мочевой экскреции MCP-1 и TGF- β 1 для мониторинга фиброгенеза в интерстиции почки при ХГН и показали: MCP-1, начиная с уровня 4,0 пг/мл может быть использован как маркер ранней фазы формирования фиброза (более 10% общей площади коркового слоя). Уровень этого фактора в моче в концентрации более 20 пг/мл и TGF- β 1 более 2,0 пг/мл – информативные маркеры сформированного фиброза (более

20% площади коркового слоя) [25]. T. Morii, H. Fujita et al. сообщили, что определение MCP-1 в моче – основной специфический индикатор интраренального воспаления [26]. Одновременно с продукцией эндотелием сосудов медиаторов, обеспечивающих ремоделирование почечной паренхимы, в качестве которых в первую очередь выступает Ang II, происходит синтез защитного фактора – васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). VEGF – фактор, принимающий участие в регуляции физиологических процессов, таких, как ангиогенез и лимфогенез, – синтезируется подоцитами. У здоровых субъектов в возрасте до 14 лет его показатели выше, чем у взрослых, тогда как мочевые показатели не различаются [27]. В исследованиях на мышах были идентифицированы три изоформы данного фактора: VEGF-C62, 129, 184 в проксимальных тубулярных клетках. Эти изоформы могут экспрессироваться в различных тканях, но самый высокий их уровень – в почечной ткани. VEGF-C62 способен индуцировать клеточную адгезию, а также подавлять пролиферацию ТЭК и подоцитов [28].

Процесс ангиогенеза включает два этапа [29]. На ранних этапах развития гломерул ангиогенез включает в себя ряд стадий: дестабилизацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток с формированием нового сосуда. На более позднем этапе ангиогенеза образование новых сосудов происходит за счет распада исходного сосуда на два новых без пролиферации эндотелиальных клеток. В своих исследованиях на крысах авторы определили основной механизм действия данного фактора. Он обеспечивает сохранение неповрежденных гломерулярных капилляров за счет эндотелиальной пролиферации и не имеет эффекта на гипертрофированные гломерулы, что подтверждается отсутствием изменения протеинурии в ответ на лечение крыс экзогенным VEGF. Выявлена также роль фактора в поддержании перитубулярного кровотока. Его вазодилатирующий эффект осуществляется за счет активации прежде всего эндотелиальной NO-синтазы [30]. Результатом вазодилатации является гломерулярная гиперфльтрация с последующей альбуминурией. Ингибирование же ангиогенного фактора приводит к снижению альбуминурии приблизительно на 50%. Свое действие VEGF осуществляет путем воздействия на рецепторы: VEGFR1 и VEGFR2. Активация VEGFR1 не приводит к стимуляции ангиогенеза, а способствует развитию ангиогенеза через активацию VEGFR2. В результате работ по исследованию гломерулогенеза на эмбрионах свиней различных сроков выявлены высокая экспрессия рецепторов второго типа в начале гломерулогенеза и резкое ее снижение на позднем этапе, тогда как концентрация рецепторов первого типа оставалась постоянно высокой на всем протяжении гломерулогенеза [31].

Описана также возможность формирования эндотелиальной фенестрации лишь при участии VEGFR1, что указывает на важность данного типа рецепторов. На его протективное действие указывает корреляционная связь между уровнем в плазме крови MCP-1 и VEGF. М.Л. Нанчикеева, обследовав группу пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, определили появление VEGF в моче еще до появления альбумина, что позволяет считать его ранним признаком формирования нефропатии. При обнаружении микроальбуминурии уровень VEGF у пациентов был выше, чем у пациентов без нее, что и указывает на его протективное действие [32].

Исследования, проведенные И.Н. Бобковой, Л.В. Козловской с соавт., показали высокий уровень экскреции маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и тубулоинтерстициальным фиброзом (ТИФ) по сравнению с группы пациентов без ТИФ, но при прогрессирующем течении нефрита уровень в моче VEGF снижался, что свидетельствовало о нарушенной способности эндотелия к регенерации [33]. Имеются также сведения, согласно которым не было выявлено различий между сывороточными и мочевыми показателями VEGF у пациентов с гломерулярным склерозом, ТИФ, амилоидозом почки, различными формами гломерулонефрита и у контрольной группы пациентов. Была обнаружена лишь корреляция между уровнем креатинина крови и уровнем экскреции VEGF, а также количеством эритроцитов в моче и VEGF. У детей с РН получены сходные данные. Отсутствовала корреляция между уровнем VEGF в моче и сыворотке крови. Была установлена корреляция между мочевым уровнем данного фактора, сывороточным уровнем β 2-микроглобулина и мочевым уровнем α 1-микроглобулина, но 60% детей с высокими показателями VEGF имели нормальные показатели β 2-микроглобулина в сыворотке и α 1-микроглобулина в моче, что позволило авторам сделать выводы, что эндотелиальный фактор является ранним индикатором развития РН [34]. Кроме того, R. Grenda, E. Wühl [et al.] (2007) показали положительную корреляционную связь между уровнем мочевой экскреции VEGF и TGF- β 1 у детей с обструктивными уropатиями [35].

Арсенал методов диагностики РН невелик, причем каждый из методов имеет свои недостатки, которые необходимо учитывать особенно для пациентов младшей возрастной группы.

Хорошо известен способ экскреторной урографии, основанный на рентгенологической оценке состояния функционирующей паренхимы, однако чувствительность этого метода очень низка в оценке степени нефросклероза. Кроме того, аллергические и токсические реакции на введение йодсодержащих препаратов ограничивают использование этого способа.

Благодаря своей относительной безопасности, скорости проведения, экономичности, высокой точности ультразвуковое исследование (УЗИ) широко используется у детей для выявления структуры и размеров паренхимы и собирательной системы почек. Однако УЗИ позволяет улавливать склеротические изменения в почках на поздних этапах формирования нефросклероза [36].

УЗИ почек в режиме цветного доплеровского картирования позволяет определить индекс резистентности (ИР) на междолевых артериях, тем самым указывая на склеротические изменения в паренхиме [37]. Однако в работе последних лет показано, что у пациентов с тяжелой степенью РН, сопровождающейся значимым уменьшением размеров почки и количества функционирующей паренхимы, отмечается значительное разнообразие резистивных показателей ренального кровотока. Прежде всего это связано с артериовенозным шунтированием крови как универсальным патофизиологическим механизмом. Кроме того, у пациентов с обструктивными уropатиями скоростные характеристики почечного кровотока существенно изменяются и трактуются неправильно, что не позволяет достоверно диагностировать рубцы. Эти методы являются субъективными, зависят от квалификации специалиста, выполняющего их, и

не дают информации о функциональном состоянии почек.

Радиоизотопные методы диагностики позволяют определить степень и объем функционирующей паренхимы по индексу интегрального захвата радиофармпрепарата [38]. Недостатками данного способа являются высокая степень лучевого повреждения других органов, а также дороговизна использования изотопного оборудования. Все это ограничивает использование данного способа для диагностики рубцовых изменений в почке.

Имеются литературные данные об использовании такого неинвазивного способа выявления нефросклероза, как определение уровня отдельных белков в моче. G. Lama, M.A. Tedesco [et al.] (2003) установили корреляционную связь между уровнем β 2-микроглобулина в моче, степенью рефлюкса и развитием нефросклероза [39]. R. Konda [et al.] (2004) доказали высокое диагностическое значение метода по определению α 1-микроглобулина в моче по сравнению с уровнем β 2-микроглобулина и микроальбумина [34]. Иные данные были представлены Б.М. Махачевым, А.А. Корсунским с соавт., которые сообщили о высокой чувствительности теста на определение уровня микроальбуминурии 19,1 мг/л и более для диагностики рефлюксной нефропатии (чувствительность 95%). Это указывает на наличие фиброза паренхимы. Сходные данные были получены рядом других авторов [40].

В литературе имеются данные по определению энзимурии, так как в зависимости от глубины и уровня поражения паренхимы почек в мочу секретируются разные ферменты. Так, маркером повреждения только проксимальных канальцев является щелочная фосфатаза; проксимальных и дистальных канальцев – гамма-глутамилтрансфераза, клубочкового аппарата – холинэстераза, но определение ферментов в моче использовалось для ранней диагностики пиелонефрита. D.E. Jung [et al.] (2003) определил высокий уровень N-ацетил-бета-глутамилтрансферазы в моче у детей с ПМР и признаками нефросклероза, по сравнению с детьми с ПМР, но без признаков рубцевания [41]. Кроме того, имеются единичные работы по определению ферментов глутатион-S-трансферазы как маркеров повреждения ТЭК.

GST (глутатион-S-трансфераза) – многофункциональное семейство ферментов глутатион-S-трансферазы. Суперсемейство GST включает в себя 3 крупных семейства белков: цитозольное, митохондриальное, микросомальное и пероксисомальное. Цитозольное семейство наиболее подробно изучено. Оно состоит из семи классов ферментов: а (A), μ (M), р (P), s (S), q (T), w (O) и z (Z) [42]. Почти все ферменты представлены димерами, состоящими из двух субъединиц с длиной 199-244 аминокислот и молекулярной массой 23-30 кДа. Уровень α -GST в моче – чувствительный индикатор текущего повреждения почечной паренхимы (ишемическая реперфузия, нефротоксичность и др.). Было показано, что возрастание его концентрации является маркером повреждения проксимальных канальцев. Он позволяет выявить патологию почек тогда, когда другие маркеры, например креатинин, остаются неизменными. π -GST является индикатором повреждения дистальных канальцев в ответ на действие различных факторов. McMahon, A. Baithin сообщили о повышении π -GST и α -GST в моче у пациентов с острым повреждением почек. Авторы показали, что данные биомаркеры первыми вырабатываются в ответ на

минимальную гипоксию и поэтому могут служить ранними маркерами почечного повреждения [43]. Одновременное определение концентраций в моче данных ферментов позволяет провести дифференциальную диагностику повреждения проксимального и дистального канальцев.

Таким образом, не вызывает сомнений значимый успех в понимании механизмов формирования тубулоинтерстициального фиброза, однако вопросы инициации и прогрессирования фибросклероза почечной паренхимы на фоне ПМР остаются открытыми. Все больший интерес исследователей направлен на разработку и внедрение малоинвазивных методов выявления ранних признаков нефросклероза, так как имеющийся арсенал методов позволяет определить лишь поздние этапы рубцового процесса в почках. Так, перспективным считается такой неинвазивный метод ранней диагностики рубцового процесса в почках, как определение мочевой экскреции факторов воспаления, повреждения почечной паренхимы, факторов тканевой гипоксии. В то же время пока работа в данном направлении не получила широкого распространения. Кроме того, недостаточно изучена степень участия различных маркеров в развитии и прогрессировании поражения почек у детей. Все это побуждает к поиску скрининговых, высокочувствительных и специфичных методов диагностики и прогнозирования нефросклеротических изменений у детей на фоне ПМР. Признаки склероза почечной паренхимы, выявленные на ранних стадиях, позволят более рационально подойти к вопросу ренопротективной терапии и тем самым замедлить или предотвратить дальнейшее прогрессирование почечного рубцевания, а также открыть новые направления и возможности лечения больных с врожденными анатомическими и функциональными нарушениями мочевыводящих путей.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ МД-303.2010.7.

Библиографический список

1. Caleb P. Nelson. The Outcome of Surgery versus Medical Management in the Treatment of Vesicoureteral Reflux // *Advances in Urology*. 2008. Vol. Article ID 437560. P. 5-6.
2. Морозова О.Л. Патогенетические обоснования принципов диагностики, прогнозирования развития и профилактики хронического обструктивного пиелонефрита у детей в периоперационном периоде: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2010. 50 с.
3. Борисова Т.П., Багдасарова И.В. Инфекция мочевой системы у детей. Ч. 1: Причины, механизмы развития, клинические проявления: клинические лекции // *Здоровье ребенка*. 2007. № 3 (6). С. 12-20.
4. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии (региональные аспекты) // *Актуальные проблемы детской нефрологии: матер. Междун. школы и науч.-практ. конф. по детской нефрологии*. Оренбург, 2010. С. 63-75.
5. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? // *Pediatric Nephrology*. 2006. Vol. 21 (1). P. 5-13.
6. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation / M.M. Oh, M.H. Jin, J.H. Bae [et al.] // *J. Urol*. 2008. Vol. 180. P. 2167-2172.
7. Cerdon M. Reflux nephropathy // *Pediatric Urology*. 2008. Vol. 4. P. 414-421.
8. Николаев С.Н., Севергина Э.С., Меновщикова Л.Б. Морфогенез дисплазии почек у детей с пороками развития мочевой системы // *Фундаментальные исследования в уро-нефрологии: матер. Рос. научной конф. с междунар. участием*. Саратов, 2009. С. 370-371.
9. Coultard M.G. Is reflux nephropathy preventable, and will the NICE childhood UTI guidelines help? // *Arch. Dis. Child*. 2008. Vol. 93. P. 196-199.
10. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children // *Kidney diseases and transplantation*. 2009. Vol. 20 (1). P. 57-68.
11. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study / G. Roussey-Kesler, V. Gadjos, N. Idres [et al.] // *J. Urol*. 2008. Vol. 179. P. 674-679.
12. Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы / С.С. Паунова, С.В. Петричук, А.Г. Кучеренко [и др.] // *Педиатрия*. 2008. Т. 87, № 3. С. 17-22.
13. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux / J.H. Lee, C.H. Son, M.S. Lee [et al.] // *Pediatr. Nephrol*. 2006. Vol. 21. P. 1281-1287.
14. Лоран О.Б., Синякова Л.А. Воспалительные заболевания органов мочевой системы: актуальные вопросы: учеб. пособие для врачей. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2008. 88 с.
15. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2006. Vol. 17. P. 1503-1520.
16. Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины и апоптоз при обструктивных уropатиях у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2007. № 6. С. 31-35.
17. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection / A. Hussein, E. Askar, M. Elsaied, F. Schaefer // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. Vol. 25 (3). P. 779-785.
18. Зорин И.В. Механизмы прогрессирования нефропатий // *Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology: лекции*. Оренбург, 2010. С. 347-257.
19. Дети с терминальной почечной недостаточностью на хронической диализной терапии – специфическая группа диспансерного наблюдения / Г.А. Маковецкая [и др.] // *Актуальные проблемы детской нефрологии: матер. Междун. школы и науч.-практ. конф. по детской нефрологии*. Саратов, 2010. С. 381-382.
20. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, on the urinary excretion of albumin and type IV collagen in patients with diabetic nephropathy / A. Sato, M. Tabata, K. Hayashi [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol*. 2003. № 7 (3). P. 215-220.
21. Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study / N. Takamatsu, H. Abe, T. Tominaga [et al.] // *BMC Nephrol*. 2009. Vol. 10. P. 34-44.
22. Urinary type IV collagen levels in diabetes mellitus / Pava STHANESHWAR MBBS, MD and *Siew-Pheng CHAN MBBS, FRCP // *Malaysian J. Pathol*. 2010. Vol. 32 (1). P. 43-47.
23. Angiotensin II increases intrarenal transforming growth factor-beta 1 in rats submitted to sodium independently of blood pressure / M.I. Rason, G. Cao, S. Dea Penna [et al.] // *Hypertens. Res*. 2008. Vol. 31 (4). P. 703-715.
24. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF-beta, increases podocyte motility and albumin permeability / E.U. Lee, C.H. Chung, C.C. Khoury, [et al.] // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2009. Vol. 297 (1). P. 85-94.
25. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста-b1 (TGF-b1- неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И.Н. Бобкова [и др.] // *Нефрология*. 2006. Т. 10, № 4. С. 19-25.
26. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy / T. Morii, H. Fujita, T. Narita [et al.] // *J. Diabetes Complications*. 2003. Vol. 17. P. 11-15.
27. Determination of age-related changes in human vascular endothelial growth factor in the serum and urine of healthy subjects / Y. Okamoto, Nagai., Nakajo [et al.] // *Clin Lab*. 2008. Vol. 54 (5-6). P. 173-174.
28. Wang Z.G., Puri T.S., Quigg R.J. Characterization of novel VEGF (vascular endothelial growth factor)-C splicing isoforms from mouse // *Beohem. J*. 2010. Vol. 428 (3). P. 347-54.
29. Vaughan M.R., Quaggin S.E. How do mesangial and endothelial cells from the glomerular tuft // *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2008. Vol. 19. P. 24-33.

30. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats / J.W. Gu, R.D. Manning Jr., E. Young [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. Vol. 297 (1). P. 142-148.
31. Expression and localization of angiogenetic growth factors in developing porcine mesonephric glomeruli / W. De Spiegelaere¹, Cornillie¹ P. [et al.] // *JHC express*. 2010. P. 37-38.
32. Нанчикеева М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 44 с.
33. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И.Н. Бобкова [et al.] // *Терапевтический архив*. 2007. № 6. С. 10-15.
34. Urinary excretion of vascular endothelial growth factor is increased in children with reflux nephropathy / R. Konda, H. Sato, K. Sakai [et al.] // *Nephron Clin Pract.* 2004. Vol. 98 (3). P. 73-78.
35. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor- beta1 (TGF- beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial / R. Grenda [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (12). P. 3487-3494.
36. Gallo F., Schenone M., Giberti C. Ureteropelvic Junction Obstruction: Which Is the Best Treatment Today? // *J. Laparoendoscopic advanced surgical techniques*. 2009. Vol. 19 (5). P. 657-662.
37. Врублевский С.Г. Диагностика и тактика лечения детей с расширением чашечно-лоханочной системы // *Вопросы практической педиатрии*. 2008. Т. 3, № 3. С. 35-39.
38. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Тактика лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. № 4. 2009.
39. Reflux nephropathy and hypertension correlation with the progression of renal damage / G. Lama [et al.] // *Pediat. Nephrol.* 2003. Vol. 18 (3). P. 241-245.
40. Зорин И.В., Вялкова А.А. Параметры микроальбуминурии у пациентов с ПМР и рефлюкс-нефропатией // *Актуальные проблемы детской нефрологии: матер. Междунар. школы и научно-практической конф. по детской нефрологии*. Оренбург. 2010. С. 301-302.
41. Jung D.E., Koo J.W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux // *Pediat. Soc.* 2003. Vol. 46 (10). P. 987-982.
42. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005. Vol. 45. P. 51-88.
43. McMahon, Blaitthin A. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review // *Current Opinion in Critical Care*. 2010. Vol. 16 (6). P. 550-555.
-