

## Микроальбуминурия и $\beta_2$ -микроглобулинурия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией

*Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Сеницына, В.С. Гудумак, А.А. Корсунский, Ш.Г. Гацкан*

Институт матери и ребенка, Кишинев, Молдова; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

## Microalbuminuria and $\beta_2$ -microglobulinuria in children with vesicoureteral reflux and reflux nephropathy

*N.M. Zaicova, V.V. Dlin, L.V. Sinitsyna, V.S. Gudumac, A.A. Korsunsky, Sh.G. Gackan*

Institute of Mother and Child Care, Kishinev, Moldova; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

У 71 пациента в возрасте от 1 года до 14 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом определяли в моче уровень микроальбумина,  $\beta_2$ -микроглобулина. Больные были разделены на три группы в зависимости от степени рефлюкс-нефропатии по данным ДМСА-сцинтиграфии: 2-я группа — без рефлюкс-нефропатии ( $n=9$ ), 3-я группа — с легкой степенью рефлюкс-нефропатии ( $n=41$ ), 4-я группа — с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии ( $n=21$ ). Первую группу составили здоровые дети ( $n=20$ ) без почечной патологии в анамнезе. Микроальбумин и  $\beta_2$ -микроглобулин определяли в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа ELISA и пересчитывали на креатинин мочи. Выявлена зависимость между уровнем белков в моче и тяжестью рефлюкс-нефропатии. Установлено достоверное повышение уровня мочевого экскреции микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина при тяжелой степени рефлюкс-нефропатии. Это позволяет использовать данное исследование у пациентов с рефлюкс-нефропатией в качестве диагностического маркера ее тяжести.

*Ключевые слова:* дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия,  $\beta_2$ -микроглобулинурия, микроальбуминурия, диагностика.

The urinary levels of microalbumin and  $\beta_2$ -microglobulin were determined in 71 patients aged 1 to 14 years with vesicoureteral reflux. According to the degree of reflux nephropathy as evidenced by dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy, the patients were divided into 3 groups: 9 patients without reflux nephropathy (Group 2); 41 with mild reflux nephropathy (Group 3); and 21 with severe reflux nephropathy (Group 4). A control group (Group 1) consisted of 29 healthy children without a history of kidney disease. Microalbumin and  $\beta_2$ -microglobulin from the morning urine portions were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and recalculated with reference to urinary creatinine. A relationship was found between the urinary levels of proteins and the severity of reflux nephropathy. There was a significant rise in urinary microalbumin and  $\beta_2$ -microglobulin excretion levels in severe reflux nephropathy. This permits the use of this study in patients with reflux nephropathy as a diagnostic marker of its severity.

*Key words:* children, vesicoureteral reflux, reflux nephropathy,  $\beta_2$ -microglobulin, microalbuminuria, diagnosis.

Современная тенденция работы лабораторной службы характеризуется поиском ранних диагностических критериев заболеваний органов мочевой системы на этапе, когда только начинается формиро-

вание патологических процессов с прогрессирующим расстройством функций почек. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике почечных заболеваний, хроническая болезнь почек продолжает оставаться важной клинической проблемой [1–3].

Использование неинвазивных маркеров для ранней диагностики почечного повреждения дает возможность выявить скрытые функционально-морфологические нарушения, установить критерии неблагоприятного течения нефропатии и обосновать раннее назначение терапии для предупреждения дальнейшего прогрессирования патологии и профилактики развития конечной стадии почечной недостаточности [4, 5]. Доказано, что ведущими факторами прогрессирования повреждения почечной паренхимы является клубочковая гипертензия и гиперфилтрация [6, 7] Одним из лабораторных маркеров канальцевого повреждения служит определение экскреции с мочой таких низкомолекулярных

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:69–76*

Адрес для корреспонденции: Зайкова Наталья Михайловна — к.м.н., врач нефролог отделения нефрологии Института матери и ребенка

Сеницына Лилия Алексеевна — к.м.н., доц., зав. научным отделением морфопатологии того же учреждения

Гудумак Валентин Семенович — д.м.н., проф., рук. биохимической лаборатории того же учреждения

Гаккан Штефан Георгиевич — к.м.н., доц., директор того же учреждения 2060 Молдова, Кишинев, ул. Бурбиста, д. 93

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского института педиатрии, зам. директора института по науке 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Корсунский Анатолий Александрович — д.м.н., проф., зав. каф. Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

119991 Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

белков, как микроальбумин и  $\beta_2$ -микроглобулин. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что микроальбуминурия в пределах 20—200 мг/сут является ранним маркером нефропатии на доклиническом этапе [8, 9].  $\beta_2$ -Микроглобулин — низкомолекулярный белок, на 99,9% фильтруется в клубочках и реабсорбируется в клетках проксимальных канальцев. У здоровых людей скорость продукции этого белка и элиминация постоянны. При нарушении процессов клубочковой фильтрации и канальцевых дисфункциях содержание в моче  $\beta_2$ -микроглобулина увеличивается намного раньше, чем изменение уровня креатинина. Поэтому повышение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина является одним из специфических маркеров повреждения почек, который используют для ранней диагностики почечной патологии [10—13].

**Цель работы** — установить клиническое значение микроальбуминурии и  $\beta_2$ -микроглобулинурии у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом для ранней диагностики повреждения почечной ткани и определения степени тяжести рефлюкс-нефропатии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 71 ребенок (основная группа) в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст  $5,69 \pm 0,44$  года) с различной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса. Девочек было 52 (73,2%), мальчиков — 19 (26,8%). Контрольную (1-ю) группу составили 20 детей (8 мальчиков, 12 девочек, средний возраст  $6,24 \pm 0,31$  года) без почечной патологии, в том числе в анамнезе; дети готовились к плановым операциям по поводу невоспалительных хирургических заболеваний (грыжи, искривление носовой перегородки) и проходили обследование при подготовке к оперативным вмешательствам. Основная и контрольная группы по полу и возрасту детей достоверно не различались.

Программа исследования включала ультразвуковое исследование органов мочевой системы с доплерографией, микционную цистографию, экскреторную урографию и динамическую нефросцинтиграфию, клинические анализы крови и мочи, определение уровня мочевины и креатинина в крови, бактериологическое исследование мочи, разовое измерение артериального давления; скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле Шварца, концентрационная функция почек — в пробе Зимницкого.

Степень пузырно-мочеточникового рефлюкса оценивали по результатам микционной цистографии согласно принятой в 1985 г. Международной классификации [14]. Для выявления рефлюкс-нефропатии и определения ее степени всем детям с пузырно-мочеточниковым рефлюксом была проведена

статическая сцинтиграфия с димеркаптосукциновой кислотой (ДМСА) в отделении ядерной медицины Республиканской клинической больницы (Кишинев, Молдова), но не ранее чем через 3 мес после последнего эпизода инфекции мочевой системы. Степень рефлюкс-нефропатии определялась согласно классификации A. Piepsz и соавт. (2001) [15]: 1-я степень — 1—2 рубца, 2-я степень — 2—3 рубца с сохраненной почечной паренхимой, 3-я степень — очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохраненным почечным контуром, 4-я степень — «маленькая», или атрофированная почка.

Ультразвуковая доплерография проводилась на ультразвуковом сканере «Voluson 730» pro DE. Для количественной характеристики почечного кровотока использовали показатель периферического сосудистого сопротивления (IR) на всех уровнях почечных сосудов. Оценку IR проводили по нормативным показателям М. И. Пыкова (2007) [16].

Уровень микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина определялся в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «Униплан» (США) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием наборов фирмы «MAU/ALBELISakit» (Великобритания) и «Tina-quant  $\beta_2$ -microglobulin» (фирма BoehringerMannheim) соответственно. Мочевые уровни микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина пересчитывались на уровень креатинина в данной порции мочи. Обследование проводилось у детей в стадии клинико-лабораторной ремиссии инфекции мочевой системы в течение 3 мес и более.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. с определением  $\chi^2$  и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследования односторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс установлен у 39 (54,9%) детей, двусторонний — у 32 (45,1%) пациентов ( $\chi^2=1,97$ ;  $p > 0,05$ ). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс I степени выявлялся у 17 (23,9%) детей, II степени — у 15 (21,1%) детей, III степени — у 14 (19,7%), IV—V степени — у 25 (35,2%).

По данным статической нефросцинтиграфии с ДМСА, рефлюкс-нефропатия диагностирована у 62 (87,3%) детей с различной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса. При I—II степени рефлюкса рефлюкс-нефропатия легкой степени выявлялась у 51,2%, а тяжелой степени — у 48,8%. При рефлюксе III—V степени тяжелая степень рефлюкс-нефропатии была обнаружена в 71,4% случаев, рефлюкс-нефропатия I—2-й степени — в 28,6% ( $\chi^2=3,34$ ;  $p > 0,05$ ). При двустороннем пузырно-мочеточниковом реф-

люксе в 57,1% случаев установлена тяжелая степень рефлюкс-нефропатии, причем одностороннее поражение было у 11 (34,4%), двустороннее — у 7 (21,9%) пациентов ( $\chi^2=1,84$ ;  $p>0,05$ ).

В зависимости от наличия и степени выраженности рефлюкс-нефропатии дети были разделены на три группы (табл. 1). В группу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом без рефлюкс-нефропатии (2-я группа) вошли 9 детей (1 мальчик, 8 девочек, средний возраст  $1,78\pm 0,36$  года), у которых по данным ДМСА-сцинтиграфии отсутствовали очаги склероза; 3-ю группу с 1—2-й (легкая) степенью рефлюкс-нефропатии составил 41 пациент (7 мальчиков, 34 девочки, средний возраст  $6,17\pm 0,55$  года), 4-ю группу с 3—4-й (тяжелая) степенью рефлюкс-нефропатии — 21 пациент (11 мальчиков, 10 девочек, средний возраст  $6,43\pm 0,86$  года).

Повышенный уровень креатинина крови определялся у 5 (23,8%) детей с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии, причем у всех пациентов была высокая степень пузырно-мочеточникового рефлюкса. У этих детей сывороточный уровень креатинина был более чем в 1,5 раза выше по сравнению с детьми с легкой степенью рефлюкс-нефропатии ( $0,106\pm 0,026$  и  $0,062\pm 0,002$  мкмоль/л соответственно;  $p<0,05$ ). У остальных детей уровень креатинина крови не отличался от референсных значений.

Среднее значение скорости клубочковой фильтрации у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в целом по группе составило  $100,2\pm 2,43$  мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ , в том числе у детей с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии —  $84,63\pm 4,43$  мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ , что достоверно ниже по сравнению с остальными группами ( $p<0,01$ ): у детей без рефлюкс-нефропатии —  $100,04\pm 3,28$  мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ , у детей с рефлюкс-нефропатией 1—2-й степени —  $97,97\pm 2,44$  мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ .

Скорость клубочковой фильтрации более 90 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$  (хроническая болезнь почек 1-й стадии) была у всех детей без почечного повреждения, у 36 (87,8%) детей с 1—2-й степенью рефлюкс-нефропатии и у 10 (47,6%) пациентов с 3—4-й степенью рефлюкс-нефропатии. Скорость клубочковой фильтрации от 89 до 60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$  (хроническая болезнь почек 2-й стадии) выявлена у 5 (12,2%) детей с рефлюкс-нефропатией 1—2-й степени и у 6 (28,6%) — при рефлюкс-нефропатии 3—4-й степени. Ско-

рость клубочковой фильтрации 60—30 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$  (хроническая болезнь почек 3-й стадии) отмечена у 5 (23,8%) пациентов с 3—4-й степенью рефлюкс-нефропатии ( $p<0,05$ ).

Уровень мочевой экскреции микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, осложненным рефлюкс-нефропатией, представлен на рис. 1. Установлено, что высокий уровень экскреции микроальбумина выявляется прежде всего у детей с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии, отличия от показателей контрольной группы, больных без признаков рефлюкс-нефропатии и с легкой степенью рефлюкс-нефропатии достоверны ( $p<0,05$ ). Уровень микроальбинурии при тяжелой рефлюкс-нефропатии (4-я группа) был в 3 раза выше, чем в других группах ( $p<0,05$ ). Достоверной разницы в уровне микроальбинурии между контрольной группой и группой детей без рефлюкс-нефропатии и с легкой степенью рефлюкс-нефропатии не выявлено ( $p>0,05$ ).

За верхнюю границу микроальбинурии принято значение, равное  $M+1\delta$ , которое составило 17,3 мг/ммоль Сг. Частота повышенного мочевого уровня микроальбумина в группе детей без рефлюкс-нефропатии составила 33,3%, при рефлюкс-нефропатии 1—2-й степени — 22% и при рефлюкс-нефропатии 3—4-й степени — 42,9%.

Установлено, что у всех детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом независимо от наличия и степени почечного повреждения мочевого уровня  $\beta_2$ -микроглобулина был достоверно выше, чем у детей контрольной группы ( $10,38\pm 1,84$  мг/ммоль Сг;  $p<0,05$ ). У пациентов с легкой степенью рефлюкс-нефропатии этот показатель был недостоверно ( $p>0,05$ ) ниже ( $22,47\pm 3,85$  мг/ммоль Сг), чем у лиц с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии ( $24,31\pm 5,71$  мг/ммоль Сг). В группе детей без признаков рефлюкс-нефропатии экскреция с мочой  $\beta_2$ -микроглобулина ( $12,96\pm 5,23$  мг/ммоль Сг) была достоверно ниже ( $p<0,05$ ), чем у пациентов с легкой и тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии.

За верхнюю границу  $\beta_2$ -микроглобулинурии принято значение, равное  $M+1\delta$ , которое составило 16,2 мг/ммоль Сг. Частота повышенной экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина в группе детей без рефлюкс-нефропатии составила 22,2%, при рефлюкс-нефропа-

Таблица 1. Распределение детей по обследуемым группам в зависимости от пола и возраста

| Параметр           | Контрольная группа (1-я группа, $n=20$ ) | Дети с ПМР без РН (2-я группа, $n=9$ ) | РН 1—2-й степени (3-я группа, $n=41$ ) | РН 3—4-й степени (4-я группа, $n=21$ ) | Итого в основных группы ( $n=71$ ) | $p$                              |
|--------------------|--|--|--|--|------------------------------------|----------------------------------|
| Возраст, годы      | $6,24\pm 0,31$                           | $1,78\pm 0,36$                         | $6,17\pm 0,55$                         | $6,43\pm 0,86$                         | $5,69\pm 0,44$                     | $p_{2-3}<0,05$<br>$p_{2-4}<0,05$ |
| Мальчики, абс. (%) | 8 (40)                                   | 1 (11,1)                               | 7 (17,1)                               | 11 (52,4)                              | 19 (26,8)                          | $p_{2-3}<0,05$                   |
| Девочки, абс. (%)  | 12 (60)                                  | 8 (88,9)                               | 34 (82,9)                              | 10 (47,6)                              | 52 (73,2)                          | $p_{2-3}<0,05$                   |

Примечание. ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; РН — рефлюкс-нефропатия.

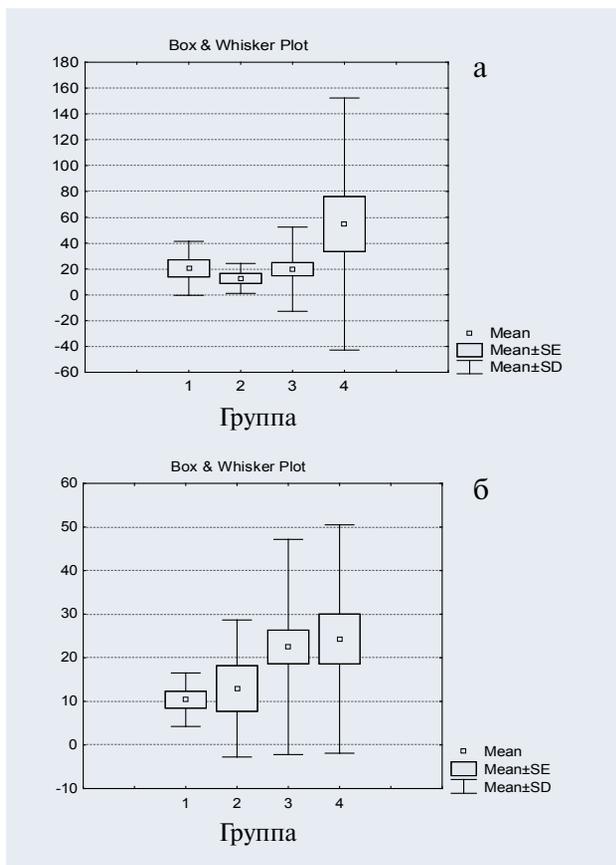


Рис. 1. Уровень микроальбумина (а) и  $\beta_2$ -микроглобулина (б) в моче (в мг/ммоль Cr) в изучаемых группах.

1 — контрольная группа; 2 — дети без рефлюкс-нефропатии; 3 — пациенты с 1–2-й степенью рефлюкс-нефропатии; 4 — пациенты с 3–4-й степенью рефлюкс-нефропатии.

тии 1–2-й степени — 36,6% и при рефлюкс-нефропатии 3–4 степени — 42,9%. Установлена умеренной силы положительная корреляционная связь степени тяжести рефлюкс-нефропатии с мочевым уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) и микроальбумина ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ).

У 61 (85,9%) пациента с пузырно-мочеточниковым рефлюксом проведен анализ экскреции микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой, с одной стороны, и концентрационной функцией почек в пробе Зимницкого, с другой. У 42 детей по данным пробы Зимницкого была выявлена нормостенурия, в том числе у 9 — без рефлюкс-нефропатии, у 25 — с легкой степенью рефлюкс-нефропатии и у 8 — с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии. Гипостенурия

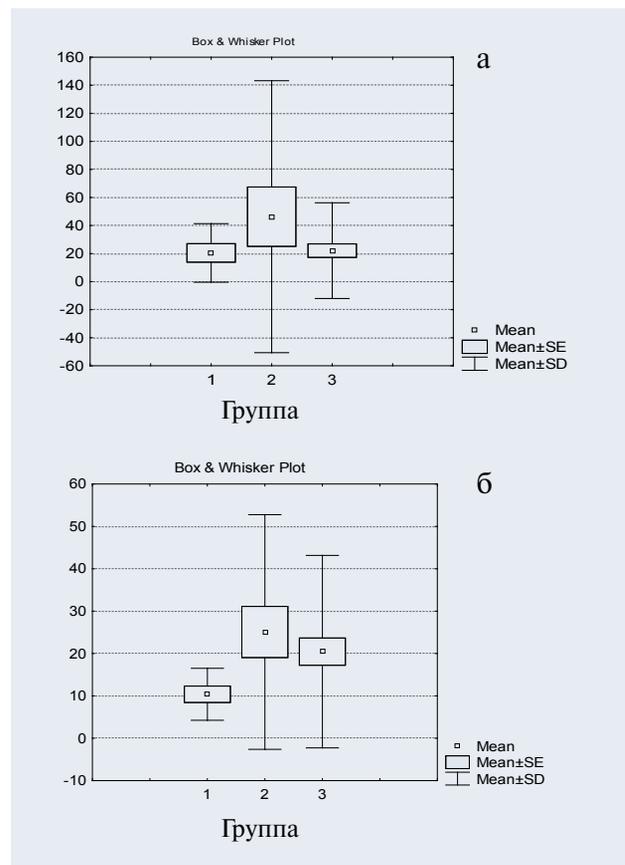


Рис. 2. Уровень микроальбумина (а) и  $\beta_2$ -микроглобулина (б) в моче (в мг/ммоль Cr) в зависимости от концентрационной функции почек.

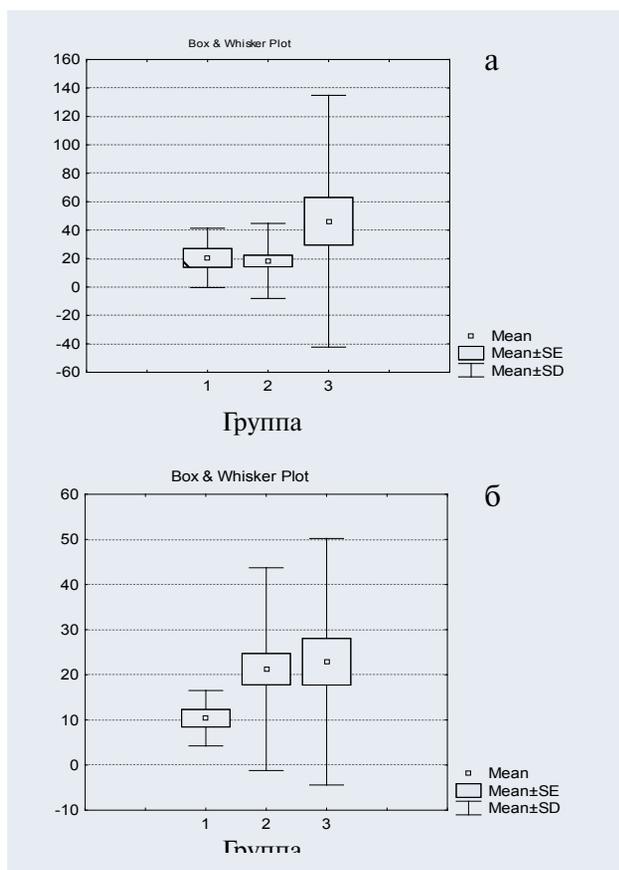
1 — контрольная группа; 2 — дети с гипостенурией; 3 — дети с нормостенурией.

была установлена у 19 детей с рефлюкс-нефропатией, в том числе у 6 с 1–2-й степенью и у 13 — с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии (табл. 2).

Показатели уровня микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина в изучаемых группах соответствовали выявленному ранее закономерностям. Высокий мочевой уровень микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина определялся у детей с гипостенурией и был достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем у пациентов с нормостенурией и детей контрольной группы (рис. 2). Несомненно, что различия в уровне низкомолекулярных белков зависели от тяжести повреждения почек. Так, в группе детей с нормостенурией количество больных с 3–4-й степенью рефлюкс-нефропатии составляло 19%, тогда как в группе с гипостену-

Таблица 2. Частота нарушения концентрационной функции почек у обследованных детей

| Группа больных                          | Нормостенурия |      | Гипостенурия |      |
|---|---------------|------|--------------|------|
|   | абс.          | q    | абс.         | q    |
| Без рефлюкс-нефропатии (n=9)            | 9             | 1,0  | 0            | 0    |
| Рефлюкс-нефропатия 1–2-й степени (n=31) | 25            | 0,81 | 6            | 0,19 |
| Рефлюкс-нефропатия 3–4-й степени (n=21) | 8             | 0,38 | 13           | 0,62 |
| Итого (n=61)                            | 42            | 0,69 | 19           | 0,31 |



**Рис. 3. Уровень микроальбумина (а) и  $\beta_2$ -микроглобулина (б) в моче (в мг/ммоль Сг) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).**

1 — контрольная группа; 2 — дети со СКФ >90 мл/мин; 3 — дети со СКФ <90 мл/мин.

рией — 68,4% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, чем больше была нарушена концентрационная функция почек, а значит и выше степень поражения нефротелия канальцев, тем более высокий уровень микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина определялся в моче.

Снижение скорости клубочковой фильтрации преобладало в группе детей с рефлюкс-нефропатией 3—4-й степени и редко определялось у детей с рефлюкс-нефропатией 1—2-й степени (табл. 3). У больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (менее 90 мл/мин) уровень микроальбуминурии был достоверно выше, чем у детей с нормальной скоростью фильтрации и в контрольной группе ( $43,1 \pm 7,43$ ,  $21,22 \pm 4,1$  и  $19,47 \pm 3,59$  мг/ммоль Сг соответственно;  $p < 0,05$ ). Мочевой уровень  $\beta_2$ -микроглобулина был

также достоверно выше у детей со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, чем у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и нормальной скоростью клубочковой фильтрации и у здоровых детей (рис. 3).

Выявлена умеренная прямая корреляционная связь между концентрационной функцией почек и мочевым уровнем микроальбумина ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ), а также скоростью клубочковой фильтрации и мочевым уровнем микроальбумина ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным ультразвуковой доплерографии почек ( $n = 71$ ) повышенный почечный кровоток на междольковых и междольковых артериях определялся более чем у половины (у 5 из 9) детей без признаков рефлюкс-нефропатии. Установлено, что чем выше степень почечного повреждения по данным ДМСА-сцинтиграфии, тем чаще наблюдались изменения кровотока на междольковых и междольковых артериях. Так, у 27 (65,9%) больных с 1—2-й степенью рефлюкс-нефропатии отмечалось усиление почечного кровотока и повышение показателя периферического сосудистого сопротивления IR на междольковых артериях. У всех пациентов с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии имело место нарушение кровотока на междольковых и междольковых артериях, причем у 38,1% больных отмечалось снижение IR и почечного кровотока, а у 61,9% — повышение IR. Снижение IR на междольковых сосудах у детей с тяжелой рефлюкс-нефропатией связано, по-видимому, с тяжелым повреждением тубулоинтерстиция и периваскулярным склерозом, что и обуславливает характер изменений почечной гемодинамики на уровне паренхиматозных артерий [17, 18].

При сопоставлении состояния ренальной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии с мочевой экскрецией микроальбумина выявлено, что повышенная экскреция была характерна для пациентов с низким IR (80% случаев), наблюдалась более чем у половины (59%) детей с высоким IR на уровне междольковых артерий и менее чем в  $1/4$  случаев при нормальном IR (рис. 4, а). Эти данные с учетом частоты изменения IR при тяжелой степени рефлюкс-нефропатии также отражают тяжесть поражения паренхимы почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Это положение подтверждается выявленной средней силы обратной корреляционной связью ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ) между уровнем микро-

**Таблица 3. Частота снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у обследованных детей**

| Группа больных                          | Нормальная СКФ |      | Снижение СКФ |      |
|---|----------------|------|--------------|------|
|   | абс.           | q    | абс.         | q    |
| Без рефлюкс-нефропатии (n=9)            | 9              | 1,0  | 0            | 0    |
| Рефлюкс-нефропатия 1—2-й степени (n=41) | 36             | 0,88 | 5            | 0,12 |
| Рефлюкс-нефропатия 3—4-й степени (n=21) | 10             | 0,48 | 11           | 0,52 |
| Итого (n=71)                            | 55             | 0,77 | 16           | 0,23 |

альбумина и сниженным индексом резистентности на междолевых артериях, что характерно для пациентов с высокой степенью рефлюкс-нефропатии и обусловлено тяжелым поражением тубулоинтерстициальной ткани.

Повышенный мочевого уровень  $\beta_2$ -микроглобулина был характерен для пациентов с низким IR (80%), встречался у  $2/3$  больных с высоким IR на уровне междолевых артерий и менее чем в половине случаев при нормальном IR (рис. 4, б). Следовательно, высокий мочевого уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, с учетом частоты изменения IR при тяжелой степени рефлюкс-нефропатии, отражает тяжесть поражения паренхимы почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Это положение подтверждается выявленной сильной обратной корреляционной связью между  $\beta_2$ -микроглобулинурией и сниженным индексом резистентности на междолевых артериях, что характерно для пациентов с высокой степенью рефлюкс-нефропатии и обусловлено тяжелым поражением тубулоинтерстициальной ткани почек ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,001$ ).

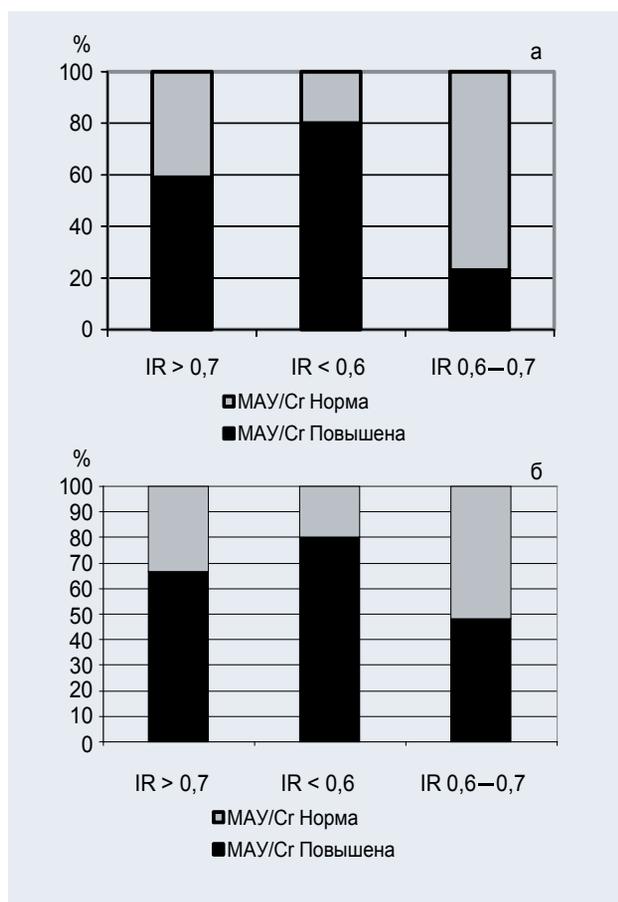


Рис. 4. Частота повышенной микроальбуминурии — МАУ (а) и  $\beta_2$ -микроглобулинурии —  $\beta_2$ -МГУ (б) у обследованных детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в зависимости от индекса резистентности (IR) на уровне междолевых артерий.

Согласно полученным нами результатам, при рефлюкс-нефропатии чаще всего выявлялись нарушения сосудистой резистентности в виде повышения индекса резистентности, а у  $1/3$  больных с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии — снижение индекса резистентности на междолевых артериях. При этом высокий уровень экскреции с мочой микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина был обнаружен соответственно почти у  $1/4$  и у  $1/2$  детей, не имевших нарушения индекса резистентности на междолевых артериях, что свидетельствует о более высокой чувствительности данных показателей для диагностики рефлюкс-нефропатии, чем доплерография. У детей с рефлюкс-нефропатией между показателями мочевого уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и микроальбумина выявлена средней силы прямая корреляционная связь ( $r=0,67$ ;  $p=0,002$ ), что отражает общие механизмы их повышения, связанные с поражением проксимального эпителия при данной патологии.

Таким образом, у большинства (87,3%) детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом выявляется развитие рефлюкс-нефропатии. Данные V. Sali (2007), J. Basic и соавт. (2008) и полученные нами результаты подтверждают, что повышенный уровень  $\beta_2$ -микроглобулина и особенно микроальбумина в моче у детей с рефлюкс-нефропатией отражает выраженность повреждения тубулоинтерстициальной ткани [13, 19]. Усиление протеинурии, в том числе за счет микроальбуминурии и микроглобулинурии, особенно в условиях повреждения нефрона, приводит к усилению реабсорбции белка в проксимальных канальцах и к высвобождению лизосомальных ферментов, комплемента, хемоаттрактантов, цитокинов, профиброзирующих факторов роста и в итоге к прогрессированию рефлюкс-нефропатии [20, 21]. Указанные механизмы развития и прогрессирования нефросклероза, по-видимому, имеют место как в начале развития патологии, так и в последующем, усугубляясь по мере формирования нефропатии [20].

Повышенный мочевого уровень  $\beta_2$ -микроглобулина у пациентов с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии отражает, прежде всего, тяжесть повреждения эпителия проксимальных канальцев и обусловлен как деструкцией эпителия канальцев, так и нарушением в них процессов реабсорбции [21, 22]. Наши данные согласуются с результатами, полученными А. Kaminska и соавт. (2000), согласно которым повышенный уровень микроглобулинов в моче отражает степень интерстициального повреждения у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [23]. В работе Б. М. Махачева и соавт. (2005) показано, что микроальбуминурия может быть использована в качестве маркера снижения почечных функций при развитии рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [10], это было подтверждено и в нашем исследовании.

Таким образом, признаками тяжести рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом является повышение мочевого экскреции микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина, что коррелирует с функциональными нарушениями: снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением концентрационной функции почек и нарушением почечной гемодинамики со сниженными и, особенно, с повышенными резистивными характеристиками на уровне междолевых артерий.

У пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, осложненным рефлюкс-нефропатией, повышенная мочевого экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина выявлялась чаще, чем в группе детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом без рефлюкс-нефропатии, что позволяет использовать этот показатель для раннего выявления среди детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом больных с рефлюкс-нефропатией. Исследование  $\beta_2$ -микроглобулина и микроальбумина в моче у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом целесообразно применять для неинвазивного определения степени рефлюкс-нефропатии, а также в качестве скрининг-теста для ее ранней диагностики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее значимое повышение уровня экскреции микроальбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой наблюдается у детей с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии и отражает наличие тяжелого деструктивного процесса в почечной ткани. Подтверждением чего служит установленная корреляционная связь между этими показателями, с одной стороны, скоростью клубочковой фильтрации и нарушением концентрационной функции почек, с другой.

Наиболее часто повышенная экскреция низкомолекулярных белков в моче определялась при сниженном индексе резистентности на междолевых артериях, что выявлялось только у пациентов с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии, отражая наиболее выраженное нарушение почечной гемодинамики. Сопоставление уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и микроальбумина в моче с показателями доплерометрии сосудов почек и с данными нефросцинтиграфии является перспективным направлением в оценке степени повреждения почечной ткани и позволит оптимизировать диагностический процесс при динамическом наблюдении больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Peters C., Rushton H.G. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010; 184: 1: e265—273.
2. Brandstrom P., Neveus T., Sixt R. The Swedish reflux trial in children. IV. Renal damage. *J Urol* 2010; 184: e292—297.
3. Massanyi E.Z., Preece J., Gupta A., Lin S.M. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013; 82: 4: e901—905.
4. Coulthard M.G. Vesicoureteric reflux is not a benign condition. *Pediatric Nephrology* 2009; 24: 2: e227—232.
5. Montini G., Rigon L., Zucchetto P. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: e1064—1071.
6. Sandberg K., Ji H. Kidney angiotensin receptors and their role in renal pathophysiology. *Semin. Nephrol* 2000; 20: e402—416.
7. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension* 2007; 50: e474—480.
8. Нежданова М.В., Сергеева Е.Ф., Московская Е.Ф. Диагностические возможности теста на микроальбуминурию у детей с лейкоцитурией. *Нефрология и диализ* 2005; 2: 153—156 (Nezhdanova M.V., Sergeeva E.F., Moskovskaja E.F. Diagnostic opportunities of dough for a microalbuminuria at children with leukocyturia. *Nefrologiya i dializ* 2005; 2: 153—156.)
9. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин нефрол* 2009; 1: 5—10. (Muhin N.A., Arutjunov G.P., Fomin V.V. Albuminuria — a marker of damage of kidneys and risk of cardiovascular complications. *Klin nefrol* 2009; 1: 5—10.)
10. Махачев В.М., Корсунский А.А., Османов И.М., Длин В.В. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии у детей. *Нефрология и диализ* 2005; 1: 41—45. (Mahachev V.M., Korsunskii A.A., Osmanov I.M., Dlin V.V. Clinical value of definition of proteins in urine for early diagnostics of reflux nephropathy at children. *Nefrologiya i dializ* 2005; 1: 41—45.)
11. Гостюхова О.Г., Дадова Л.В., Преображенский Д.В. Клиническое и прогностическое значение микроальбуминурии при сахарном диабете I типа. *Клин геронтол* 2003; 1: 38—42. (Gostjuhova O.G., Dadova L.V., Preobrazhenskij D.V. Clinical and predictive value of a mikroalbuminuriya at diabetes of the I type. *Klin gerontol* 2003; 1: 38—42.)
12. Chiou Y.Y., Chiu N.T., Chen M.J. Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection. *Acta Paediat Taiwan* 2001; 42: 2: e84—89.
13. Sali V. Importanța diagnostică a determinării  $\alpha$ -glicozidazei neutre și a  $\beta_2$ -microglobulinei în pilonefrita cronică. *Arta Medică* 2007; 5: 26: e41—44.
14. Lebowitz R.L., Olbing H., Parkkulainen K.V. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediat Radiol* 1985; 15: e105—109.
15. Piepsz A., Colarinha P., Gordon I., Hahn K. Pediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: e37—41.
16. Пыков М.И. Методика доплерографического исследования сосудов почки. В кн: *Детская ультразвуковая диагностика в уронефрологии*. Под ред. М.И. Пыкова и др. М: Видар 2007; 21—31. (Pykov M.I. Technique of Doppler research of vessels of a kidney. *Children's ultrasonic diagnostics*

- in an uronefrologiya. M.I. Rykov (ed.). Moscow: Vidar 2007; 21—31.)
17. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004; 38. (Paunova S.S. Pathogenetic bases of formation a reflux nephropathy at children: Avtoref. Dis. ... d.m.n. Moscow 2004; 38.)
  18. Ольхова Е.Б. Современные методы диагностики рефлюкс-нефропатии у детей. Педиатрия 2001; 6: 94—98. (Ol'хова Е.В. Modern methods of diagnostics a reflux nephropathy at children. Pediatriya 2001; 6: 94—98.)
  19. Basic J., Golubovic E., Miljkovic P. Microalbuminuria in children with vesicoureteral reflux. Ren Fail 2008; 30: 6: e639—643.
  20. Lee R.S. Biomarkers for peadiatric urological disease. Curr Opin Urol 2009; 19: 4: e397—401.
  21. Liang X.L. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury. Hong Kong J Nephrol 2010; 12: 2: e45—49.
  22. Klabr S., Morrissey J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. Kidney Int 2000; 57; 75: e7—14.
  23. Kaminska A., Jung A., Olszewski S.  $\beta_2$ -microglobulinuria in children with vesico-ureteral reflux and recurrent urinary tract infections. Pol Merkuriusz Lek 2000; 8: 46: e240—241.

Поступила 14.05.14