

# Микроальбуминурия при рефлюкс-нефропатии у детей

Т.В. Лепаева<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>1</sup>, И.В. Казанская<sup>1</sup>, Н.Н. Погомий<sup>1</sup>,  
Т.С. Окунева<sup>1</sup>, Д.К. Фомин<sup>2</sup>, Н.М. Зайкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»;

<sup>2</sup> ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий»,  
г. Москва;

<sup>3</sup> НИИ охраны здоровья матери и ребенка РМ, г. Кишинев (Молдова)

## Microalbuminuria in children with reflux nephropathy

T.V. Lepaeva, V.V. Dlin, I.V. Kazanskaya, N.N. Pogomy,  
T.S. Okuneva, D.K. Fomin, N.M. Zaikova

*Ключевые слова:* рефлюкс-нефропатия, протеинурия, микроальбуминурия, дети.

В связи с сохраняющимся интересом к проблеме рефлюкс-нефропатии (РН), обусловленным высокой распространенностью патологии и тем, что заболевание занимает одно из ведущих мест в структуре хронической почечной недостаточности, проведено исследование значения микроальбуминурии (МАУ) для ранней диагностики и прогрессирования РН.

Обследовано 45 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Определялась частота и уровень функциональных нарушений (61%), артериальной гипертензии (АГ) (21%), протеинурии (ПУ) (14%), МАУ (61%). У пациентов с повышенной экскрецией микроальбумина достоверно чаще отмечалась хроническая болезнь почек 2-й степени. У детей с более тяжелым поражением почечной паренхимы выявлен наиболее высокий уровень МАУ.

Высокая частота выявления МАУ позволяет рекомендовать его для диагностики РН на ранних стадиях развития, а также для мониторинга прогрессирования поражения почечной паренхимы.

Potential use of microalbuminuric test for early diagnostics of reflux nephropathy and its follow up was studied in 45 children with vesico-ureteral reflux (VUR). A decrease of renal functions was found in 61% of patients, 21% had hypertension, 14% had proteinuria, and 61% had microalbuminuria. Children with microalbuminuria had stage 2 of chronic kidney disease significantly more often than those without microalbuminuria. Children with most severe renal scarring had highest level of microalbuminuria.

High frequency of microalbuminuria allows us to recommend this test for early diagnostics of reflux nephropathy and for monitoring of its progression.

Рефлюкс-нефропатия (РН) – заболевание, возникающее при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), часто сочетающегося с инфекцией мочевой системы (ИМС), характеризующееся развитием фокального склероза в почечной паренхиме в результате внутривисцерального рефлюкса. Внимание к проблеме обусловлено высокой распространенностью данной патологии [2, 4, 11]. По данным J.M. Smellie et al. (1975) [28] и D. Bourchier et al. (1984) [8], РН встречается в 10% случаев у новорожденных, в 26% – у детей до 8 лет и в 47% – у детей старше 8 лет, а у взрослых с ПМР в 94% случаев. Еще в 1975 г. С.Д. Hodson [17] выделил факторы, способствующие развитию и прогрессированию РН и отражающие тяжесть заболевания: 3–4-й степени ПМР, двусторонний процесс, появление персигирующей протеинурии более 1 г/24 часа, развитие ренальной гипертензии. В исследованиях S. Ota et al. (1996) [21] и M.J. Dillon (1998) [11] были выделены факторы риска развития РН, такие, как: мужской пол, ранний возраст ребенка, высокие степени ПМР, сочетание

его с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, рецидивы инфекции мочевой системы.

Проблема ранней диагностики поражения почечной паренхимы и прогрессирования склеротических процессов в ней при обструктивных уропатиях у детей является важной для разработки и обоснования современных методов терапии, в том числе ренопротективной, так как уропатии занимают в структуре хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей одно из ведущих мест [6, 16, 20]. Однако до настоящего времени не имеется достоверных маркеров ранней диагностики РН и прогнозирования ее течения [21].

Одним из предикторов прогрессирования нефропатий является нарастающая протеинурия. Повышенная реабсорбция белка канальцевым эпителием стимулирует выработку фиброзирующих цитокинов и факторов роста в клетках канальцевого эпителия и мезангиоцитах, которые активируют образование почечных фибробластов и нарушение их дифференциации, что приводит к усиленному накоплению ком-

понентов внеклеточного матрикса и, в конечном итоге, определяет степень выраженности нефросклероза [19, 22, 24]. По мере увеличения протеинурии происходит и изменение состояния подоцитов, так как отмечается увеличенная кумуляция белка в них, оказывающая токсическое действие [9]. Развитию явной или протеинурической стадии РН предшествует так называемая скрытая стадия болезни, когда показатели функционального состояния почек (креатинин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации) существенно не изменены и не позволяют судить о выраженности изменений почечной ткани.

Экскреция белков с мочой у здоровых людей, как известно, составляет минимальное количество – от 40 до 100 мг. Причем через гломерулярную базальную мембрану могут проходить белковые молекулы с молекулярной массой не более 45 000 Да. Часть из них затем реабсорбируется в канальцах нефрона и снова возвращается в кровь, а часть попадает в мочу и выводится из организма. При патологии почек картина изменяется, и в моче могут появиться белки, отсутствовавшие в норме. За микроальбуминурию (МАУ) принимается экскреция альбумина с мочой в пределах 30–300 мг/сут или более 1,17 мг/ммоль креатинина (МАУ/Cr) и рассматривается в настоящее время как доступный и ранний маркер патологических изменений гломерулярной базальной мембраны [1, 5, 29]. Диагностическое значение повышенной экскреции низкомолекулярных белков установлено при многих патологических состояниях: при тубулярных заболеваниях за счет поражения тубулоинтерстициальной ткани, в качестве ранних маркеров поражения почек при сахарном диабете и прогнозировании острой почечной недостаточности (ОПН) у новорожденных с асфиксией [15, 23, 27].

Работы по изучению МАУ при обструктивных нефропатиях немногочисленны, причем не выяснено до конца ее диагностическое и прогностическое значение при РН. P. Valles et al. (1993) [29] показали, что у пациентов с различной степенью РН наблюдалось нарастание МАУ даже после хирургического устранения ПМР высокой степени, что явилось неблагоприятным симптомом прогрессирующего снижения функции почек. D.C. Hanbury et al. (1992) [15] установили большую диагностическую значимость МАУ у детей с РН. Аналогичные данные получены и другими исследователями [10, 26, 30], однако некоторыми авторами такой взаимосвязи не обнаружено [14, 21].

**Целью исследования** явилось определение диагностического значения микроальбуминурии для выявления степени рефлюкс-нефропатии (РН) у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР).

### Материалы и методы

На базе отделения нефрологии ФГУ «МНИИП и ДХ Росмедтехнологий» было обследовано 45 больных с ПМР в возрасте от 2 до 16 лет, из них 82% девочек, 18% мальчиков. Всем больным было проведено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование, микцион-

ную цистографию, цистоскопию, экскреторную урографию, уродинамическое обследование.

Наряду с общепринятыми лабораторными методами исследования (общие анализы крови и мочи, определение степени протеинурии (ПУ), определение мочевины и креатинина, общего белка крови, скорость клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу эндогенного креатинина, концентрационная способность почек определялась по пробе Зимницкого) проводили и специальные методы исследования: динамическая и статическая сцинтиграфия, суточное мониторирование артериального давления и оценка уровня микроальбуминурии (МАУ/Cr). Уровень МАУ/Cr определялся в утренней моче методом конкурентного иммуноферментного анализа на анализаторе «Униплан» (США) с наборами фирмы Randox, оценивалось соотношение экскреции микроальбумина к креатинину мочи. Статическую сцинтиграфию выполняли не менее чем через 6 месяцев после обострения пиелонефрита с использованием РФП Технеций-99м-технемек (ДМСА) активностью 100–150 МБк в зависимости от возраста и веса ребенка. Исследование выполняли через 2 часа после внутривенной инъекции препарата. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось на аппарате АВРМ-0,2/М (фирма «Медитех», Венгрия). АД измерялось 1 раз в 15 мин в дневное время (с 06.00 до 24.00 часов) и 1 раз в 30 мин в ночное время (с 00.00 до 06.00). При анализе данных СМАД оценивались: средние значения АД, индексы времени по гипертензии, суточный индекс АД. За артериальную гипертензию (АГ) принимали значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребенка согласно нормативам СМАД, латентная АГ диагностировалась при повышении индекса времени по гипертензии более 25.

Длительность временного промежутка от момента выявления ПМР до включения в исследование составляла от 2 до 172 месяцев (в среднем  $40,2 \pm 6,2$  мес.). В большинстве случаев поводом к обследованию послужила ИМС – у 88% детей, в остальных случаях (12%) отмечались: энурез, пиелозктазия по данным УЗИ, уменьшение размеров почки или артериальная гипертензия. Инфекция ОМС с часто рецидивирующим течением наблюдалась у 7,5% больных (более 3 рецидивов в год). У остальных пациентов были редкие рецидивы болезни.

По данным микционной цистографии односторонний ПМР диагностирован у 60% детей, двусторонний – у 40%. ПМР I степени имели 13% детей, ПМР II степени – 38%, ПМР III степени – 42%, ПМР IV степени – 7%. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу диагностирована у 80% больных. Признаки РН по данным ДМСА-сцинтиграфии имели 43 больных с ПМР (95,6%), из них у 4 детей (9%) поражение отмечалось в одной почке (чаще слева) и у 39 (91%) – в обеих почках, в том числе: у 24 детей – РН 1–2-й степени (по классификации N. Goldraich et al. (1984) [12]), у 19 детей отмечались признаки РН 3–4-й степени.

### Результаты

В зависимости от степени РН дети были разделены на 2 группы: 1-я группа – 24 ребенка (56%) с РН

1–2-й степени, в данной группе были только девочки, 2-я группа – 19 детей (44%) с РН 3–4-й степени, мальчиков и девочек было 42 и 58% соответственно. Средний возраст в 1-й группе составил  $7,5 \pm 0,6$  года, во 2-й группе –  $10,5 \pm 0,98$  года ( $p < 0,05$ ).

Явная артериальная гипертензия определялась только у 2 пациентов 2-й группы; латентная – у 6 человек из 1-й группы и у 3 – из 2-й группы с РН 3–4-й степени (табл. 1). Не отмечалось достоверных различий в частоте функциональных нарушений – тубулярных (никтурия, гипоизостенурия) и гломерулярных. Частота детей с хронической болезнью почек (ХБП) 2-й стадии была одинаковой, а детей с 3-й стадией ХБП не было в обеих группах.

В 1-й группе ПУ более  $0,033$  г/л была выявлена у 2 детей (8,3%), а средний уровень составил  $0,013 \pm 0,004$  г/сут. В то же время повышенный уровень МАУ/Сг определялся у 12 из 20 обследованных детей (60%), причем у 9 из них (45%) вдвое превышал верхнюю границу нормы (более  $2,34$  мг/ммоль Сг). Средний уровень МАУ/Сг в этой группе составил  $2,02 \pm 0,4$  мг/ммоль Сг.

Во второй группе ПУ более  $0,033$  г/л была выявлена у 4 детей (21,1%), а средний уровень составил  $0,035 \pm 0,015$  г/сут. В то же время повышенный уровень МАУ/Сг определялся у 10 из 16 обследованных детей (62,5%), причем у 8 из них (50%) вдвое превышал верхнюю границу нормы (более  $2,34$  мг/ммоль Сг). Средний уровень МАУ/Сг в этой группе составил  $1,98 \pm 0,5$  мг/ммоль Сг и достоверно не отличался от второй группы.

Для уточнения клинко-функциональных особенностей у детей с повышенной и нормальной экскрецией МАУ/Сг проведено сравнение в соответствующих группах детей (табл. 2, 3). В каждой из групп детей (1-я с РН 1–2-й степени и 2-я с РН 3–4-й степени) выделены по 2 подгруппы: 1а и 2а – с нормальным уровнем экскреции МАУ/Сг и 1б и 2б – с повышенным уровнем МАУ/Сг. Количество пациентов в 1а подгруппе составило 8, а в 1б подгруппе – 10 детей. Аналогично были выделены подгруппы 2а – 6 детей и 2б – 10 детей.

При анализе клинко-функциональных нарушений в подгруппах 1а и 1б выявлены различия только в частоте снижения СКФ. Достоверно чаще ХБП 2-й стадии выявлялась в подгруппе детей с повышенной экскрецией микроальбумина с мочой.

При анализе клинко-функциональных нарушений в подгруппах 2а и 2б достоверных различий не выявлено. Имеется только тенденция к более высокой частоте снижения СКФ у детей с микроальбуминурией. В этой подгруппе ХБП 2-й стадии выявлялась у 80% детей.

Анализ степени выраженности РН по данным DMSA показал, что в подгруппе 2б преобладали дети с 3-й степенью РН, только у 3 детей определялось более тяжелое поражение почечной паренхимы (3–4-я степень РН). Анализ МАУ/Сг показал, что именно у этих детей уровень экскреции микроальбуминурии был наиболее высоким и составил  $4,95 \pm 2,07$  мг/ммоль Сг, тогда как у детей с РН 3-й степени этот уровень был более чем в 2 раза ниже ( $2,24 \pm 0,47$  мг/ммоль Сг). При этом 1 сигмальное отклонение составило  $1,25$  мг/ммоль Сг. Следовательно, для выраженного поражения

Таблица 1

**Частота (условно в %) клинко-функциональных нарушений у детей изучаемых групп**

Показатели	1-я группа (РН 1–2-й степени), n = 24		2-я группа (РН 3–4-й степени), n = 19	
	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия явная (>95-го перцентиля)	0	0	3	15,8
Артериальная гипертензия латентная (ИВ >25)	6	25	3	15,8
Никтурия	12	50	13	68,4
Гипоизостенурия	6	25	4	21,1
СКФ менее 90 мл/мин	14	58,3	12	63,2
менее 60 мл/мин	0	0	0	0

Таблица 2

**Частота (условно в %) клинко-функциональных нарушений у детей в группе с РН 1–2-й степени**

Показатели	1а подгруппа n = 8		1б подгруппа n = 12	
	абс.	%	абс.	%
РН двусторонняя	6	75	8	66,7
РН односторонняя	2	25	4	33,3
ПМР односторонний	6	75	8	66,7
ПМР двусторонний	2	25	4	33,3
Гипоизостенурия	2	25	3	25
СКФ менее 90 мл/мин*	2	25	9	75

\* Достоверность между подгруппами  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Частота (условно в %) клинко-функциональных нарушений у детей в группе с РН 3–4-й степени**

Показатели	2а подгруппа n = 6		2б подгруппа n = 10	
	абс.	%	абс.	%
РН двусторонняя	5	83,35	9	90
РН односторонняя	1	16,7	1	10
ПМР односторонний	2	33,3	5	50
ПМР двусторонний	4	66,7	5	50
Гипоизостенурия	1	16,7	2	20
СКФ менее 90 мл/мин*	3	50	8	80

почечной паренхимы характерно повышение уровня МАУ/Сг более  $3,49$  мг/ммоль Сг.

У детей с РН выявляется высокая частота повышения МАУ/Сг (61,1%), что говорит о достаточно высокой специфичности данного метода обследования. Ни протеинурия, ни АГ, ни функциональные тесты, за исключением СКФ (менее 90 мл/мин), не отражают вовлечение в патологический процесс паренхимы почек у детей с ПМР. В то же время необходимо отметить зависимость степени МАУ/Сг от тяжести поражения почечной ткани. При уровне МАУ/Сг более  $3,49$  мг/ммоль Сг относительный риск (RR) тяжелого (3–4-й степени) повреждения почечной паренхимы у ребенка с ПМР составляет 2,11.

Следовательно, микроальбуминурия выявляется почти у 2/3 детей с РН еще до развития явной протеин-

урии. Аналогичные данные были получены и другими авторами [13, 16, 25]. В то же время 3-кратное увеличение МАУ/Сг от верхней границы нормы свидетельствует о тяжелом поражении почечной паренхимы одной или обеих почек (РН 3–4-й степени), что указывает на значимость данного исследования в плане мониторингирования прогрессирования патологического процесса в почечной ткани.

Таким образом, целесообразно у детей с ПМР определять в моче уровень микроальбуминов, что позволит диагностировать РН уже на ранних стадиях развития. Определение МАУ/Сг в динамике даст возможность выделить группу детей с прогрессирующим течением РН. Высокий уровень МАУ/Сг (в 2 и более раз) свидетельствует о тяжелом поражении почечной паренхимы у детей с РН.

### Литература

1. Аксенова М.Е. Нарушения функционального состояния почек и пути их коррекции у детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами (кадмий, хром): дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 148.
2. Аничкова И.В. Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. С. 33–36.
3. Державин В.М., Казанская И.В., Вишневецкий Е.Л., Гусев Б.С. Диагностика урологических заболеваний у детей. М.: Медицина, 1984. 128 с.
4. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина, 1990. С. 18–39.
5. Приходина Л.С. Клинико-диагностическое значение исследования спектра белков мочи у детей с заболеваниями почек, протекающими с синдромом гематурии: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. С. 27–31.
6. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail*, 1994. Vol. 16. P. 27–35.
7. Barrat M, Avner E, Harmon W. *Pediatric Nephrology*. 4<sup>th</sup> ed. USA, 1999. P. 347, 1412.
8. Bourchier D, Abbott GD, Maling TM. Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child*, 1984. Vol. 59. P. 620–624.
9. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 1983. Vol. 23. P. 647–655.
10. Coppo R, Porcellini MG, Gianoglio B. et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy: microalbuminuria during acute hyperfiltration due to aminoacid infusion. *Clin Nephrol*, 1993. Vol. 40. № 6. P. 299–307.
11. Dillon M, Chulananda G. Reflux Nephropathy. *JASN*, 1998. Vol. 9. P. 2377–2383.
12. Goldraich N, Ramos O, Goldraich I. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 1989. Vol. 3. P. 117–119.
13. Goonasekera C.D., Shab V, Dillon M.J. Tubular proteinuria in reflux nephropathy: post ureteric re-implantation. *Pediatr Nephrol*, 1996. Vol. 10. № 5. P. 559–563.
14. Goonasekera C.D., Dillon M.J. Reflux nephropathy and hypertension. *J Hum Hypertens*, 1998. Vol. 12. № 8. P. 497–504.
15. Hanbury D.C., Calvin J. Proteinuria and enzymuria in vesicoureteric reflux. *Br J Urol*, 1992. Vol. 70. № 6. P. 603–609.
16. Hari P, Singa IK, Mantan M, Kanitkar M, Batra B, Bagga A. Chronic renal failure in children. *Indian Pediatr*, 2003. Vol. 40. № 1. P. 1035–1042.
17. Hodson C, Maling T, McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol*, 1975. Vol. 48. P. 1.
18. Konda R, Sakai K, Ota S. et al. Soluble interleukin-2 receptor in children with reflux nephropathy. *J Urology*, 1998. Vol. 159. № 2. P. 535–539.
19. Messano S, Droguett MA, Burgos ME. et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2000. Vol. 57. P. 147–158.
20. Olbing H, Claesson I. Renal scar and parenchymal thinning in children with VUR. *J Urology*, 1992. Vol. 148. P. 5.
21. Ota S, Konda R, Sakai K. et al. Renal function in children with reflux nephropathy followed up more than 10 years after disappearance of vesicoureteral reflux: usefulness of alpha 1-microglobulin as a marker to predict the prognosis of these children. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1996. Vol. 87. № 11. P. 1236–1242.
22. Remuzzi G, Ruggeneti P, Begnini A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int*, 1997. Vol. 51. P. 2–15.
23. Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN, Turner C. et al. Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1990. Vol. 65. P. 1021–1028.
24. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am J Kidney Dis*, 1999. Vol. 34. № 4. P. 761–767.
25. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol*, 1992. Vol. 6. P. 565–571.
26. Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N. et al. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrology*, 1994. Vol. 8. № 1. P. 21–25.
27. Tucker BJ, Rasch R, Blantz RC. Glomerular filtration and tubular reabsorption of albumin in preproteinuric and proteinuric diabetic rats. *J Clin Invest*, 1993. Vol. 92. P. 686–694.
28. Smellie J, Normand C. Bacteriuria, reflux and renal scarring. *Art Dis Child*, 1975. Vol. 50. P. 581–583.
29. Valles P, Cruzado M. Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction. *Medicina (B Aires)*, 1993. Vol. 53. № 6. P. 507–513.
30. Wang J, Konda R, Sato H. et al. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. *J Urol*, 2001. Vol. 165. № 1. P. 210–214.