

МЕХАНИЗМЫ РЕНОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА ЛОЗАРТАНА ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ УРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

*И. Н. Хворостов, С. Н. Зоркин, С. А. Борисова,
Т. Н. Гусарова, И. В. Дворяковский, Л. Е. Скутина*

Кафедра детской хирургии ВолгГМУ

Применение ренопротекции предусматривает использование ряда мер сопроводительной терапии, способствующих возможно более долгому сохранению функции почек, а в случае развившейся хронической почечной недостаточности (ХПН) – поддержанию их остаточной функции. Для обеспечения высокой эффективности ренопротекторная терапия должна быть направлена на основные звенья патофизиологических механизмов, происходящих в почках при обструктивных уропатиях (ОУ).

Успехи иммунологии, клеточной и молекулярной биологии последних лет способствовали прогрессу в изучении и понимании патофизиологических механизмов, ведущих к прогрессированию хронических заболеваний почек [1, 10]. Независимо от вида первичного поражения, почки подвергаются адаптивным гемодинамическим, биохимическим, клеточным и молекулярным изменениям, которые ведут к ремоделированию тубулоинтерстициальной ткани с возможным исходом в нефросклероз [1, 13]. В настоящее время выделяют 5 основных причин или условий, способствующих развитию склеротических изменений в почке при ОУ: 1) повышение внутриуретерального давления; 2) редукция внутривисцерального кровотока; 3) перераспределение венозного оттока; 4) инвазия интерстиция почки активированными клетками иммунной системы; 5) бактериальная инфекция [4].

При ОУ первостепенную значимость имеют первые четыре фактора, поскольку инфекция мочевыводящих путей является первым проявлением заболевания только у 25 % детей, и, следовательно, бактериальный фактор является не ведущим, а осложняющим течение ОУ. Пусковым механизмом в этом процессе является нарушение внутривисцеральной гемодинамики под действием вазоконстрикторов и вазодилататоров, регулирующих почечный кровоток, в роли которых выступают простагландины, тромбоксан А₂, оксид азота (NO). Развивающаяся ишемия ведет к повышению активности

ренин-ангиотензин-альдостероновой (РАА) системы, результатом чего является образование ангиотензина II (АТII), что ведет к спазму эфферентной артериолы, повышению внутригломерулярного давления, росту капиллярно-гидростатического давления и, как следствие, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. Но наряду с классическим сосудосуживающим действием, как показывают научные данные последних лет, АТII обладает и рядом негемодинамических эффектов, способствуя развитию профибротических реакций [12]. В частности, провоспалительные эффекты АТII включают регуляцию синтеза ряда просклеротических цитокинов: трансформирующий фактор роста (ТФРбета1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), остеопонтина, молекула межклеточной адгезии (ICAM-1), ядерный фактор кВ (NF-карраВ), фактор роста фибробластов (ФРФ), инсулиноподобный фактор роста (ИФР) [7, 11]. Основную роль в формировании нефросклероза в условиях обструкции играет ТФРбета1, увеличение его продукции вызывает каскад сложных взаимодействий, конечным результатом которых является формирование интерстициального фиброза. В частности, он стимулирует выработку эндотелина – мощного стимулятора фиброгенеза, пролиферацию фибробластов и рост эпителиальных клеток канальцев, оказывает антимиотическое действие на дифференцированные клетки, способствует хемоаттракции макрофагов и фибробластов, которые главным образом вовлечены в процессы формирования фиброза [13, 15]. Таким образом, почка при ОУ является органом-мишенью для активированных клеток иммунной системы, цитокинов, факторов роста, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, которые принимают участие в ремоделировании тканей поврежденной почки. В свете вышеизложенного следует, что способы ренопротекции необходимо искать в расширении возможностей восстановления внутривисцерального кровотока, то есть воздействии на компоненты ренин-ангиотензиновой системы,

и такими свойствами обладают ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов к АП. Основным недостатком ингибиторов АПФ как средств ренопротекции, является недостаточно полная блокада АП и низкое угнетающее влияние на синтез ТФРбета1, что свидетельствует о большей перспективности блокаторов АП (АТ1-рецепторов) [14]. Но сосудистые эффекты АП реализуются посредством обратимой стимуляции специфических рецепторов АТ1 и АТ2. В свете разбираемой проблемы чрезвычайно важно, что активация АТ2-рецепторов на фоне обратимой блокады АТ1-рецепторов предотвращает развитие нефросклероза, в то время как селективная блокада АТ2, напротив, ведет к профибротическим эффектам (yin-yang effect) [13]. Таким образом, в клинической практике используются только блокаторы АП (подтип АТ1-рецепторов), например лозартан. По механизму действия препарат является непептидным блокатором рецепторов АП, имеющим высокое сродство и избирательность в отношении рецепторов подтипа АТ1. Препарат подвергается интенсивному метаболизму в печени и имеет короткий период полувыведения (1,5–2,5 ч). Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 ч, что определяется действием его активного метаболита, который в 10–40 раз более активен, чем сам лозартан, и имеет более продолжительный период полувыведения (6–7 ч). Важной особенностью Лозартана является отсутствие влияния на скорость клубочковой фильтрации в интактной почке, устранение всех гемодинамических эффектов АП и практически полное отсутствие побочных эффектов. Имеются сведения о применении Лозартана в качестве средства ренопротекции, вследствие его угнетающего влияния на экспрессию mRNA ТФРбета1, в том числе и у детей с протеинурией без артериальной гипертензии [5, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности применения препарата «Лозартан» в качестве ренопротектора у детей с ОУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 45 детей в возрасте от 1 до 15 лет с различными формами ОУ (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер, гидронефроз), получавших лозартан

в дозе 0,8 мг/кг один раз в сутки (после получения информированного согласия родителей) в течение 6–24 месяцев. Всем детям до назначения ренопротективной терапии проводили пробу с Лозартаном для определения динамики внутривисочечного кровотока (патент № 2270608 от 02.07.2004).

Результаты проводимой терапии оценивали на основании следующих данных: 1) доплерографическое исследование сосудов почек; 2) структурно-функциональное состояние почек по данным радиоизотопного исследования; 3) уровень сывороточного креатинина, клубочковой фильтрации и протеинурии, как маркера начального нарушения почечной функции; 4) цитокиновый статус (ТФРбета1, оксида азота).

Оценку внутривисочечного кровотока проводили в соответствии с разработанной в нашей клинике классификацией, основанной на сопоставлении результатов доплерографии и статической нефросцинтиграфии (DMSA-сцинтиграфия), которая выделяет три основных патологических варианта нарушения внутривисочечной гемодинамики.

1. *Компенсированные нарушения внутривисочечной гемодинамики* – ранние стадии нефросклероза, сопровождающиеся адаптивными изменениями ренальной гемодинамики, которые проявляются повышением периферического сопротивления преимущественно на уровне дуговых сосудов. Происходит перераспределение внутривисочечного кровообращения с обеднением коркового вещества вследствие роста периферического сопротивления, возможно, вследствие выработки ряда активных веществ, обладающих преимущественно прессорным действием на сосуды почек. Считаем, что выявленные нами изменения количественных показателей доплерографии у детей этой группы являются ранними, потенциально корригируемыми нарушениями внутривисочечной гемодинамики, что подтверждается отсутствием значимого снижения накопления радиофармпрепарата (РФП) и визуальных признаков нефросклероза (уменьшение размеров и искажения контура почки).

2. *Субкомпенсированные нарушения ренальной гемодинамики* – развивающиеся дистрофические процессы в стенке сосудов, которые обуславливают перестройку внутривисочечной гемодинамики по патологическому типу, что проявляется появлением участков

неадекватного кровообращения в поврежденных сегментах почки, совпадающим с проекцией зон сниженного накопления РФП на DMSA-сцинтиграммах. Наблюдается повышение периферического сопротивления, снижение диастолической и систолической скоростей кровотока на дуговых и сегментарных сосудах, при сохранении нормального кровообращения в неповрежденных сегментах. Установлено, что формирование очагов нефросклероза не всегда сопровождается уменьшением размеров почки, то есть сохранение нормальных размеров не исключает повреждения органа. В паренхиме развиваются склеротические процессы, что подтверждается снижением показателя индекса интегрального захвата (ИИЗ) до нижней границы нормы.

3. *Декомпенсированные нарушения ренальной гемодинамики* – характерно значительное повышение периферического сопротивления, снижение скоростных параметров внутривисочечного кровотока на фоне высокого периферического сопротивления в сочетании с выраженным очаговым поражением паренхимы. Обнаруженные изменения свидетельствуют о далеко зашедших склеротических изменениях, когда восстановление функции пораженной почки сомнительно. Интересно, что у 21,8 % больных, несмотря на снижение показателя ИИЗ в среднем в 1,5–2 раза, размер почки как основной показатель далеко зашедших фибросклероти-

ческих изменений в почках не изменялся, что наряду с характерной «мозаичной» доплерографической картиной позволяет расценить обнаруженные изменения как признак тяжелой дисплазии почечной паренхимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с первым вариантом нарушения внутривисочечной гемодинамики ($n = 15$) на фоне приема лозартана выявлено снижение первоначально повышенной систолической скорости на дуговых и повышение на сегментарных артериях, нормализация показателей диастолической скорости кровотока на обоих сосудах, что отразилось на показателе индекса резистентности (ИР) в виде его снижения до нормальных величин ($p < 0,05$). Установлено снижение периферического сопротивления и восстановление скоростных параметров внутривисочечной гемодинамики, что выражалось в нормализации показателей ИР и PS/ED (соотношение систолической и диастолической скорости кровотока) как на дуговых, так и на сегментарных сосудах ($p < 0,05$). Обратимость выявленных ранее изменений на доплерограммах свидетельствует о сохранности эластогенных свойств сосудов почки и умеренных изменениях гемодинамики с хорошими резервными возможностями внутривисочечного кровотока (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей доплерографии на фоне терапии лозартаном

Сосуд	Показатель	Норма	До лечения			После лечения лозартаном		
			1 вариант	2 вариант	3 вариант	1 вариант	2 вариант	3 вариант
Дуговой	Индекс резистентности	0,63 ± 0,05	0,69 ± 0,04*	0,72 ± 0,08*	0,79 ± 0,04*	0,64 ± 0,02	0,68 ± 0,01	0,77 ± 0,01
Сегментарный		0,67 ± 0,02	0,74 ± 0,06	0,74 ± 0,06*	0,83 ± 0,04*	0,66 ± 0,01*	0,73 ± 0,02	0,79 ± 0,01
Дуговой	Максимальная систолическая скорость	24,4 ± 3,9	22,4 ± 2,1	16,8 ± 1,7*	16,9 ± 2,2*	25,4 ± 1,6*	21,7 ± 2,3*	19,2 ± 1,9
Сегментарный		39,1 ± 3,4	35,6 ± 2,4	21,20 ± 4,03*	26,3 ± 1,3*	36,8 ± 2,1	31,4 ± 3,4*	30,9 ± 2,7
Дуговой	Минимальная диастолическая скорость	9,2 ± 0,6	6,7 ± 1,9*	4,6 ± 1,1*	4,0 ± 0,1*	7,2 ± 1,1	6,8 ± 2,1	4,4 ± 0,8
Сегментарный		10,8 ± 2,0	9,6 ± 4,2	6,1 ± 0,6*	4,5 ± 1,2*	9,5 ± 3,4	8,4 ± 0,6	6,4 ± 1,0
Дуговой	Индекс Стюарта (PS/ED)	2,6 ± 0,3	3,3 ± 0,5*	3,8 ± 0,4*	4,5 ± 0,8*	3,0 ± 0,6*	3,1 ± 0,6	4,3 ± 0,4
Сегментарный		3,6 ± 0,8	3,6 ± 1,2	3,6 ± 0,2*	5,9 ± 1,0*	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,3	4,8 ± 0,8

* Достоверно при $p < 0,05$.

После проведенной терапии у детей со вторым вариантом нарушения внутривисочечной гемодинамики ($n = 18$) в проекции очагов сниженного накопления РФП выявлено улучшение изучаемых показателей доплерограмм. Гемодинамические изменения носили стойкий характер: ИР оставался высоким, скоростные параметры внутривисочечного кровотока – сниженными. При этом, несмотря на повышение систолической скорости на сегментарных артериях и незначительное увеличение диастолической скорости на дуговых и сегментарных сосудах ($p < 0,05$), не достигающих, однако, нормальных значений, значительного улучшения внутривисочечного кровотока не выявлялось.

Вероятно, обнаруженные изменения свидетельствуют о сниженных компенсаторных возможностях внутривисочечного кровообращения, относительная стабильность которого достигается путем напряжения компенсаторных механизмов, прежде всего повышением периферического сопротивления сосудистого русла почек.

У больных с третьим вариантом нарушения внутривисочечной гемодинамики ($n = 12$) с выраженным поражением почечной паренхимы положительного ответа сосудистого русла почки на введение Лозартана не выявлено. Через 6–8 месяцев терапии сохранялось стойкое повышение периферического сопротивления, стабильно низкие значения диастолической скорости кровотока и снижение ($p < 0,05$) систолической скорости на обоих сосудах, что свидетельствует о резко выраженных гемодинамических нарушениях и отсутствии резервных возможностей внутривисочечной гемодинамики. Вероятно, отсутствие реакции на введение пре-

парата связано с развитием выраженных склеротических изменений в стенке сосудов, потере их эластичности и способности адекватно реагировать на усиление кровотока, вызванного действием лозартана. При анализе полученных результатов обнаружено, что у больных с первым вариантом нарушения почечной гемодинамики улучшение доплерографических характеристик на фоне длительной терапии лозартаном отмечено в 96 % случаев, ухудшение – в 4 %. У 83 % больных с субкомпенсированными нарушениями ренальной гемодинамики эти показатели улучшились, у 10 % – нормализовались, у 7 % – не отмечено положительной динамики.

При обследовании детей с третьим вариантом нарушения почечного кровотока не отмечено отрицательной динамики показателей, что позволяет предположить, что в данном случае удалось остановить процессы прогрессирования нефросклероза у больных с самыми тяжелыми изменениями внутривисочечной гемодинамики.

Изучение цитокинового статуса выявило снижение концентрации NO в сыворотке крови и моче, показатели ТФРβ1 у всех пациентов (табл. 2).

Таким образом, механизм ренопротекции лозартана является комплексным: препарат снижает внутривисочечное давление, не угнетает скорость клубочковой фильтрации, предотвращает протеинурию. Его противофибротическое действие обусловлено снижением продукции ТФРβ1, и, следовательно, ослаблением образования коллагена, а также ингибирующим действием на синтез других цитокинов, хемоаттрактантов, которые играют ключевую роль в активации клеток и развитии нефросклероза при ОУ. Совокупность перечисленных свойств

Таблица 2

Влияние лозартана на уровень просклеротических цитокинов у детей с обструктивными уропатиями

Вариант нарушения почечной гемодинамики		НОк, мкМ/л	НОм, мкМ/л	ТФРβ1, нг/мл
I	до лечения	62,8 ± 19,7	92,8 ± 45,5	6,2 ± 0,4
	после лечения	59,8 ± 18,4	80,1 ± 23,7	5,28 ± 0,7
II	до лечения	68,0 ± 21,4	129,2 ± 30,9	6,7 ± 0,3
	после лечения	61,3 ± 15,5	112,6 ± 32,5	6,91 ± 0,2
III	до лечения	69,4 ± 20,0	105,1 ± 19,8	7,1 ± 0,4
	после лечения	66,8 ± 19,2	104,6 ± 19,2	7,0 ± 0,6
Контроль		39,9 ± 3,8	24,2 ± 2,4	4,1 ± 0,06

лозартана приводит к торможению склеротических процессов в почках, сохраняет почечные функции и удлиняет срок до развития терминальной стадии ХПН. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать назначение лозартана детям с ОУ при наличии микропротеинурии, при выявлении первого и второго вариантов нарушения внутрпочечной гемодинамики (после проведения фармакологической пробы) и при явлениях нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии.

О чрезвычайно благоприятном влиянии лозартана на функцию почек свидетельствует вызываемое им снижение уровня протеинурии на 35 % ($p < 0,01$). Кроме этого, препарат не снижал степень скорости клубочковой фильтрации и темпы ослабления почечной функции по сывороточной концентрации креатинина на 24 %.

Важно отметить хорошую переносимость лозартана при длительном его применении. Все пациенты хорошо переносили препарат, побочных эффектов отмечено не было.

Литература

1. Игнатова М. С. Прогрессирование нефропатий и возможные пути ренопротекции. 3-й Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – P. 213–218.
2. Картамышева Н. Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. – Автореф. дис. ... к. м. н. – М., 2002. – 24 с.
3. Пальцев М. А., Иванов А. А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Арх. пат. – 1994. – № 56. – Т. 6. – С. 13–16.
4. Переверзев А. С. Обструктивная уронефропатия у детей. 8-й Международный конгресс урологов «Актуальные проблемы детской урологии». – Харьков, 2000. – С. 3–28.
5. Томилина Н. А., Багдасарян А. Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек и почечного трансплантата // Нефрология и диализ. – 2004. – № 6. – Т. 3. – С. 226–234.
6. Chevalier R. L. Effects of ureteral obstruction on renal growth // *Semin. Nephrol.* – 1995. – Vol. 15. – № 4. – P. 353–360.
7. Chevalier R. L., Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropath // *Semin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 18. – № 6. – P. 652–658.
8. Docherty N. G., Perez-Barriocanal F., Balboa N. E., et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney // *Ren. Fail.* – 2002. – Vol. 24. – № 4. – P. 391–406.
9. Ellis D., Vats A., Moritz M. L., et al. Long term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuri // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143. – № 1. – P. 89–97.
10. Mene P., Polci R., Festuccia F. J. Mechanisms of repair after kidney injury // *Nephrol.* – 2003. – Vol. 16. – № 2. – P. 186–195.
11. Nacajama M., Hutchinson H. G., Fujinaga M., et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptors antagonizes the growth effects of the AT1-receptor: gain of function study using gene transfer // *Proc. Natl. Acad. USA.* – 1996. – Vol. 92. – P. 10663–10667.
12. Sahai A., Mei C., Schrier R. W., et al. Mechanisms of chronic hypoxia induced renal cell growth // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – № 4. – P. 1277–1281.
13. Von Kooten C., Daha M. R., Van Es L. A. Tubular epithelial cells: A critical cell type in the regulation of renal inflammatory processes // *Exp. Nephrol.* – 1999. Vol. 7. – № 5. – P. 429–437.
14. Wen J. G., Frokiaer J., Jorgensen T. M. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research // *Urol. Res.* – 1999. – Vol. 27. – № 1. – P. 29–39.
15. Wolf G. Link between angiotensin II and TGF beta in the kidney // *Miner Electrolyte Metab.* – 1998. – Vol. 24. – № 2. – P. 174–180.

