

# СОДЕРЖАНИЕ РЕНИНА И АЛЬДОСТЕРОНА У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ И РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЕЙ

Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик, РФ

**Проведена оценка содержания ренина и альдостерона, состояния электролитного баланса (натрий и калий) у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) без структурно-функциональных изменений и рефлюкс-нефропатией (РН) и установлено, что у 69% больных с ПМР и РН, несмотря**

***Контактная информация:***

***Мамбетова Анета Мухамедовна*** – к.м.н., докторант кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии КБГУ, зав. детским нефрологическим отделением ГКБ № 1

**Адрес:** 360000 г. Нальчик, ул. Головки, 7

**Тел.:** (8662) 42-11-86, **E-mail:** amm-0007@rambler.ru

Статья поступила 7.09.10, принята к печати 26.01.11.

на устранение отрицательной уродинамики, имеется гиперпродукция ренина и альдостерона, т.е. сохраняются условия для развития и прогрессирования нефросклероза. Выявлены различия в частоте и степени гиперрениемии и гиперальдостеронизма в зависимости от наличия структурно-функциональных изменений и артериальной гипертензии (АГ). Установлен гиперренинемический характер АГ. Гиперпродукция ренина и альдостерона сопровождается гипернатриемией и гипокалиемией у большинства больных.

*Ключевые слова:* дети, ренин, альдостерон, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия.

---

Authors determined serum renin and aldosterone, mineral balance (sodium and potassium) in children with vesicoureteral reflux (VUR) without structural and functional changes and with reflux-nephropathy (RN). 69% of patients with VUR and RN had increased production of renin and aldosterone even after elimination of reverse urodynamic, so, conditions for development and progress of nephrosclerosis persisted. Examination showed differences in frequency and in degree of hyperreninemia and hyperaldosteronism in dependence on presence of structural and functional changes and arterial hypertension (AH). Renin and aldosterone hyperproduction was accompanied by hypernatremia and hypokalemia in majority of patients.

*Key words:* children, renin, aldosterone, vesicoureteral reflux, reflux-nephropathy.

Рефлюкс-нефропатия (РН) занимает в структуре причин хронической почечной недостаточности (ХПН) одно из первых мест [1, 2].

Исследования последних лет свидетельствуют о фундаментальном значении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в склерозировании почечной ткани у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) [2].

РААС – комплекс вазоактивных соединений, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, системной и местной гемодинамики, артериального давления (АД) [3]. Ангиотензин II – основной эффектор РААС – оказывает влияние на многие физиологические системы, в том числе систему регуляции АД, функцию почек, обладает собственной мощной прессорной активностью [4]. Функциональная активность РААС регулируется ангиотензином на основе механизма отрицательной обратной связи. Если этот механизм нарушается, то продуцируется избыточное количество ренина и, как следствие, ангиотензина II, что сопровождается вазоконстрикцией, повышением синтеза альдостерона и задержкой натрия в организме. Последствия активации РААС – стабильное повышение АД, гипернатриемия, склонность к гиперкалиемии, повышение объема циркулирующей жидкости. Артериальная гипертензия (АГ) может носить как гиперрениновый, так и гипорениновый характер, при чем эти различия не рассматриваются в качестве разных вариантов гипертензии, а квалифицируются как разные фазы течения болезни [4, 5]. По данным [6], при хронических заболеваниях почек значительно повышена секреция альдостерона, при этом активность ренина плазмы остается нормальной или оказывается сниженной.

Согласно экспериментальным и клиническим данным, ангиотензин II, помимо классического сосудосуживающего действия, оказывает ряд неге-

модинамических эффектов, способствуя развитию профибротических реакций [7]. Ангиотензин II подавляет синтез оксида азота, стимулирует экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия с последующим привлечением мононуклеаров в интерстиций, способствует развитию оксидативного стресса, служащего универсальным патологическим механизмом прогрессирования ХПН [8–10]. Альдостерон не только регулирует объем внеклеточной жидкости и гомеостаз калия, но и способствует гиперэкспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  и ДНК коллагена I типа [11, 12].

Частота АГ при почечных заболеваниях различна и зависит от генеза ее развития. Наиболее частыми причинами ренальной гипертензии у детей являются приобретенные заболевания почечной паренхимы (41,96%) и врожденные аномалии мочевой системы (33,6%) [13]. Развитие ренальной гипертензии является одним из факторов развития и прогрессирования РН [14]. АГ приводит к повышению внутривенного давления, гиперперфузии оставшихся нефронов и продолжению склерозирования почечной паренхимы [4].

Цель исследования – оценить содержание ренина и альдостерона у детей с ПМР без структурно-функциональных изменений и РН; выявить вклад ренина и альдостерона в развитие АГ; оценить состояние электролитного баланса (натрий и калий) в зависимости от содержания ренина и альдостерона.

#### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 42 больных с ПМР в возрасте от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 12 здоровых детей аналогичного возраста.

Клиническое обследование больных проводилось на базе детского нефрологического отделения ГКБ № 1 г. Нальчика.

Таблица 1

## Содержание ренина и альдостерона у наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=15)	Контрольная группа (n=12)
Ренин, нг/мл	1,51±0,31	1,5±0,25	6,0±1,76*	0,9±0,02
Альдостерон, пг/мл	116,1±27,0	185,4±35,2*	360,7±79,5*	91,3±12,1

\* $p < 0,001$  при сравнении с показателями контрольной группы.

Всем больным проведено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ органов мочевой системы, ЭХО-кардиография, суточное мониторирование АД (СМАД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с DMSA.

Статическая скintiграфия выполнена не менее чем через 6 месяцев после обострения пиелонефрита. СМАД проводили на аппарате BP Lab 2.0. a20W. АД измеряли 1 раз в 30 мин в дневное время и 1 раз в 45 мин в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За АГ приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребенка, латентную АГ диагностировали при повышении индекса времени по гипертензии более 25. Расчет величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по формуле Шварца.

Содержание ренина и альдостерона оценивали на основании определения их концентрации в плазме (в положении лежа) иммуноферментным методом. Исследования проводили на кафедре патологической физиологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии с использованием набора реагентов фирмы RUO (США). Согласно методическим рекомендациям данной фирмы, нормой концентрации ренина является диапазон 0,08–1,13 нг/мл, альдостерона – 10–160 пг/мл при заборе крови в положении лежа.

Статистическая обработка выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77.

В зависимости от наличия структурно-функциональных изменений при ПМР на основании рентгенологических, эхографических и радиологических данных выделены 3 группы больных. В 1-ю группу включены 15 детей с ПМР без структурно-функциональных изменений; 2-ю группу составили 12 детей с РН без синдрома АГ. В 3-ю группу вошли 15 больных с РН и АГ.

У всех больных на основании клинических проявлений и данных лабораторных показателей определена стадия клинко-лабораторной ремиссии вторичного пиелонефрита. В момент включения в исследование ПМР был устранен у всех детей: у 86% – хирургически (эндоскопическая и оперативная коррекция), у 14% – консервативно (курсы физиотерапии на область мочевого пузыря и мочеточников, противорецидивное лечение пиелонефрита). Давность коррекции ПМР в

1-й группе составила в среднем 12 месяцев, во 2-й группе – 23 месяца, в 3-й группе – 22 месяца.

## Результаты и их обсуждение

Во всех группах больных преобладали девочки, преимущественно возраст постановки диагноза составил от 3 до 7 лет. Односторонний ПМР чаще диагностирован в 1-й группе больных (у 80%), двусторонний – во 2-й и 3-й группах (у 58,3 и 86,7% соответственно). Во всех группах больных преобладал ПМР III степени, ПМР IV степени выявлен только во 2-й и 3-й группах у 1/3 больных. У больных 2-й и 3-й групп преобладали частые рецидивы пиелонефрита.

Таким образом, развитие РН чаще ассоциируется с двусторонним ПМР и его высокими степенями, частыми рецидивами пиелонефрита. Приведенные данные соответствуют данным литературы о факторах, способствующих развитию и прогрессированию РН [14, 15].

Результаты оценки продукции ренина и альдостерона у наблюдаемых детей представлены в табл. 1.

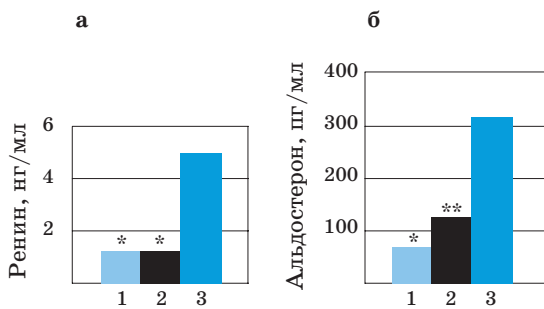
Анализ полученных данных выявил значительное повышение ренина ( $p < 0,001$ ) и альдостерона ( $p < 0,001$ ) у больных с РН, сочетающейся с АГ (3-я группа) в сравнении с контрольной группой. Так, уровень ренина превышал показатель контрольной группы в 6,7 раз, а уровень альдостерона – в 3,9 раз. Во 2-й группе выявлено только повышение концентрации альдостерона ( $p < 0,001$ ). Концентрация ренина плазмы не отличалась от группы контроля ( $p > 0,05$ ). В 1-й группе больных достоверных отличий по концентрации ренина и альдостерона не было обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Выявлена зависимость концентрации ренина и альдостерона от наличия структурно-функциональных изменений почек и АГ (рис. 1).

Так, концентрация ренина в 3-й группе в 4,5 раза была выше, чем в 1-й и во 2-й группах, а уровень альдостерона – в 3 и 2 раза выше показателей в 1-й и 2-й группах соответственно.

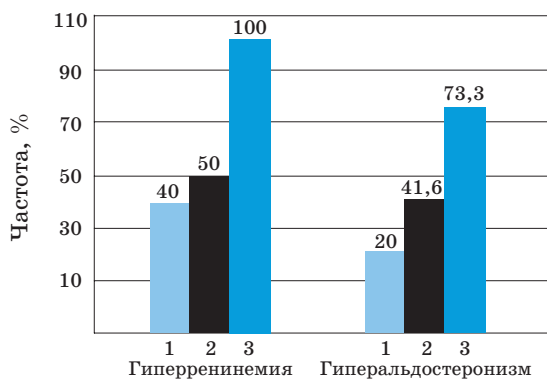
Частота гиперренинемии и гиперальдостеронизма также оказалась различной (рис. 2).

В 3-й группе РН сопровождалась гиперренинемией у всех больных, а гиперальдостеронизм был отмечен у значительного большинства пациентов. Во 2-й группе частота гиперренинемии и гиперальдостеронизма был в 2 и в 1,7 раза ниже, чем в



**Рис. 1.** Зависимость концентрации ренина (а) и альдостерона (б) от наличия структурно-функциональных изменений почек и АГ.

Здесь и на рис. 2: 1 – 1-я группа, 2 – 2-я группа, 3 – 3-я группа; \* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,05$  при сравнении с показателями 3-й группы.



**Рис. 2.** Частота гиперрениемии и гиперальдостеронизма у наблюдаемых детей.

3-й группе. В 1-й группе гиперренинемия отмечена у 40%, а гиперальдостеронизм – у 20%, что в 2,5 и в 3,5 раза ниже, чем в 3-й группе.

Как видно из табл. 2, при РН с АГ имела стимуляция продукции ренина и альдостерона у всех детей, при РН без АГ – у 58,3%, при ПМР без структурно-функциональных изменений – только у 46,7% больных.

В исследовании, проведенном Пауновой С.С. [2], выявлено повышение уровня ренина плазмы и продукции альдостерона у всех больных с ПМР, свидетельствующее об ишемии почки в условиях отрицательной гидродинамики, при котором ишемия, являясь частью типового нарушения микроциркуляции, приводит к гипоксии и оксидативному стрессу.

Таблица 2

**Частота выявления гиперпродукции ренина и альдостерона у наблюдаемых детей**

Группы больных	Частота повышенного содержания одного или обоих гормонов, %
1-я (n=15)	46,7
2-я (n=12)	58,3
3-я (n=15)	100,0

Наше исследование показало, что, несмотря на устранение отрицательной уродинамики, стимуляция продукции ренина и альдостерона имеется у 69% больных. РН в сочетании с АГ сопровождается повышенным содержанием одного или обоих гормонов у всех больных с преимущественной гиперпродукцией ренина. Активация РААС у больных в отдаленном периоде после операции по поводу устранения ПМР связана с сохраняющейся ишемией почечной ткани у ряда больных, что согласуется с данными литературы [16].

При отрицательной уродинамике повышение давления в мозговом слое почки нарушает реабсорбцию натрия в восходящем сегменте петли Генле и соответственно стимулирует продукцию ренина через осморецепторы плотного пятна. В условиях сниженной СКФ продукция ангиотензина II, вызывающего преимущественную констрикцию отводящей артериолы [17], может рассматриваться на ранних этапах нарушения уродинамики как приспособительный механизм, способствующий повышению фильтрации. Однако высокие концентрации ангиотензина II приводят к прегломерулярной вазоконстрикции [4, 18], вторичной стимуляции РААС через барорецепторы юктагломерулярного аппарата и к повторному снижению СКФ. Таким образом формируется порочный круг.

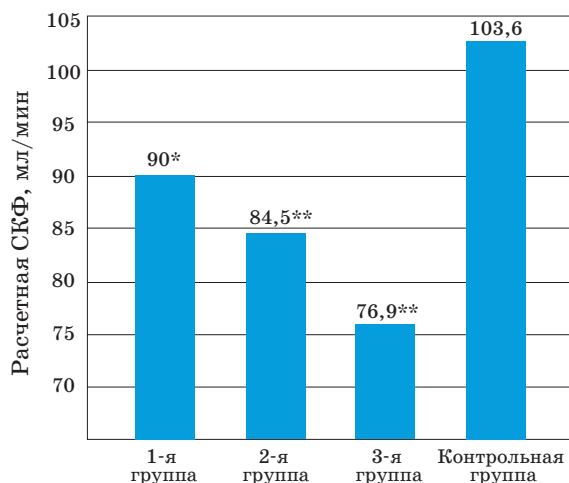
Активация РААС не всегда сопровождается синдромом АГ. По данным МНИИ педиатрии и детской хирургии [5], при разовых измерениях артериального давления АГ выявлена у 8% детей с РН, по данным СМАД, явная АГ диагностирована в 8% случаев, латентная – у 2/3 детей. В отличие от этого у больных с ПМР, но без признаков РН, явная АГ не выявлена ни в одном случае, латентная – менее чем у 1/3 детей.

Нами при разовых измерениях артериального давления АГ диагностирована только у 11,1% больных с РН, при СМАД явная АГ выявлена у 11,1% больных, латентная – у 33,3%. У больных с ПМР без структурно-функциональных изменений явная АГ не выявлена ни в одном случае, а латентная АГ при СМАД диагностирована у 20% больных. У этих 20% больных имела активацию РААС (у 13,3% были повышены оба гормона, у 6,7% был повышен только ренин).

РН, сочетающаяся с АГ (3-я группа), ассоциируется с более низкой СКФ, что свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях (рис. 3).

Анализ электролитного баланса у детей обследованных групп представлен в табл. 3.

Из всех обследованных больных гипокалиемия отмечена всего у 19% детей, гипернатриемия – у 33,3%. Однако, частота гипокалиемии и гипернатриемии зависела от наличия структурно-функциональных изменений и АГ. Частота выявления гипокалиемии увеличивалась от 13,3% в



**Рис. 3.** Расчетная СКФ по формуле Шварца у наблюдаемых больных.

\* $p=0,001$  при сравнении с показателями 3-й группы, \*\* $p<0,001$  при сравнении с показателями контрольной группы.

*Таблица 3*

**Частота выявления гипокалиемии и гипернатриемии у наблюдаемых детей**

Группы больных	Гипокалиемия, %	Гипернатриемия, %
1-я (n=15)	13,3	13,3
2-я (n=12)	16,7	26,7
3-я (n=15)	26,7	53,3

1-й группе до 27% в 3-й группе, гипернатриемии – от 13,3 до 53,3%.

Учитывая влияние альдостерона на реабсорбцию натрия и секрецию калия, мы сопоставили уровни данных электролитов с концентрацией альдостерона и выявили, что у 62,8% больных

гипокалиемия сочеталась с гиперальдостеронизмом. Гипернатриемия сочеталась с высокой концентрацией альдостерона у 72% больных. То есть, уровни данных электролитов у большинства больных были связаны с уровнями альдостерона.

Согласно данным литературы [18], стимуляция реабсорбции натрия может быть обусловлена и паракринным эффектом ангиотензина II. На уровень натрия в крови также влияют потребление натрия с пищей и СКФ [19]. Даже незначительное снижение СКФ снижает фильтрационный заряд натрия, при этом его реабсорбция возрастает даже при нормальном уровне альдостерона.

**Заключение**

У 69% больных с ПМР и РН, несмотря на устранение отрицательной уродинамики, выявлена гиперпродукция ренина и альдостерона, т.е. сохраняются условия для развития и прогрессирования нефросклероза, что определяет показания для ренопротекции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Выявлены различия в частоте и степени гиперренинемии и гиперальдостеронизма в зависимости от наличия структурно-функциональных изменений и АГ.

Синдром АГ развивается не у всех детей с повышенной продукцией ренина и альдостерона. Частота АГ определяется структурно-функциональными изменениями почечной ткани. Установлен гиперренинемический характер АГ. Гиперпродукция ренина и альдостерона сопровождается гипернатриемией и гипокалиемией у большинства больных. Выявлена зависимость частоты электролитных нарушений от наличия структурно-функциональных изменений и АГ. РН, сочетающаяся с АГ, ассоциируется с более низкой СКФ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Хроническая почечная недостаточность у детей. Под ред. М.С. Игнатовой, П. Гроссман. Совместное издание СССР – ГДР. М.: Медицина, 1986; Georg Thime Leipzig, 1986: 224.
2. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
3. Egidio J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int.* 1996; 49: 578–597.
4. Длин В.В. Артериальная гипертензия при заболеваниях почек у детей. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. Лекция для врачей. М., 2005.
5. Игнатова М.С., Длин В.В. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков, патогенез, диагностика и лечение. М.: Оверлей, 2004: 124.
6. Шулутко Б.И., Балясникова Т.Н. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунологических показателей при эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. *Клин. мед.* 1993; 71 (6): 24–27.
7. Sahai A, Mei C, Schrier RW, Tannen RL. Mechanisms of chronic hypoxia-induced renal cell growth. *Kidney Int.* 1999; 56 (4): 1277–1281.
8. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей. *Вопр. совр. пед.* 2005; 4 (1): 62–66.
9. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern. Med.* 2000; 39 (5): 355–361.
10. Whaley-Connell A, Choudhury NA, Hayden MR, et al. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: the role of the rennin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 291: F1308–F1314.
11. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implication. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37 (4): 677–688.
12. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Green EL, et al. Aldosterone is major factor in the progression of renal disease. *Kidney Int.* 1997; 63 (Suppl.): 115–119.
13. Брызгунов И.П. Симптоматические артериальные гипертензии в практике педиатра. М.: Медпрактика-М, 2003: 112.
14. Hodson C, Maling T, Kanithar M, et al. Chronic renal failure in children. *Indian. Pediatr.* 2003; 40 (1): 1035–1042.
15. Dillon M., Cbulananda G. Reflux Nephropathy. *JASN*, 1998; 9: 2377–2383.
16. Эрман М.В. Нефрология детского возраста: Руководство для врачей. 2-е изд. СПб.: Спец. Лит., 2010: 683.
17. Почечная эндокринология. Пер. с англ. Под ред. М. Дж. Данна; М.: Медицина, 1987: 672.
18. Вандер А. Физиология почек. СПб.: Питер, 2000: 256.
19. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. *Тер. архив.* 2003; 9: 40–47.