

РЕНОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье проанализировано влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла) на степень выраженности протеинурии у детей с заболеваниями почек. Исследование проводилось на базе Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии г. Минска.

Использование ИАПФ у детей с протеинурической нефропатией в дозе 0,1-0,25 мг/кг/сут привело к достоверному снижению уровня протеинурии через 3 месяца приема эналаприла, что было обусловлено ренопротективным эффектом у ИАПФ. После отмены препарата ренопротективное действие достоверно сохранялось в течение трех месяцев.

Ключевые слова: дети, нефропатия с протеинурией, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, заболевания почек, ренопротективный эффект.

I.I. Zaitcev, D.A. Alexandrov

RENOPROTECTIVE EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR IN CHILDREN WITH RENAL DISEASES

The paper analyzes the effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (enalopril) on the level of proteinuria in children with kidney disease. The study was conducted at the National Center of Pediatric Nephrology and renal replacement therapy in Minsk.

The use of ACE inhibitors in children with proteinuric nephropathy in a dose of 0.1-0.25 mg / kg / day resulted in a significant reduction in proteinuria after 3 months of enalapril, driven renoprotective effect of ACE inhibitors have. After drug withdrawal renoprotection reliably maintained for three months.

Key words: children, nephropathy with proteinuria, angiotensin converting enzyme inhibitors, renal disease, renoprotective effect.

Важное социально-экономическое и медицинское значение заболеваний почек, сопровождающихся протеинурией, определяют их высокая распространённость, тенденция к хронизации, недостаточная эффективность терапии и формирование почечной недостаточности [4,10,11].

Физиологические процессы, лежащие в основе формирования патологических изменений в ткани почек, на сегодняшний день недостаточно изучены. Тем не менее, в последние годы намечились определенные позитивные сдвиги в понимании сути данной проблемы. Тонус сосудов определяется балансом прессорной и депрессорной систем, находящихся в состоянии динамического равновесия. Одной из важнейших прессорных систем является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1]. Ее функция заключается в регуляции баланса жидкости, электролитов и, как следствие, уровня артериального давления. Пусковым моментом для активации РААС является снижение давления в системе кровообращения, в первую очередь в приносящих артериолах клубочков почки, что запускает каскад ферментативных реакций, приводящих к повышению уровня ангиотензина II (АТ2) и нормализации кровяного давления путем повышения общего периферического сопротивления сосудов, стимуляции секреции альдостерона, который усиливает реабсорбцию натрия и воды, стимуляции центра жажды, активации процессов синтеза и дифференцировки соединительной ткани, что способствует ремодуляции сосудистой стенки [1]. Все вышеописанные эффекты присущи АТ2 в норме, но в ряде случаев активация РААС теряет свою компенсаторно-приспособительную направленность и срывает во вред организму.

Если давление в приносящих артериолах нефрона снижается по причине гемодинамических нарушений, связанных с патологическими процессами в самой почке (гломерулонефрит, васку-

лит, аномалии сосудов почек, аномалии развития почки), то активация РААС становится не только физиологически бесполезной, но и вредной. Это приводит к формированию почечных порочных кругов, функционирование которых негативно сказывается как на организме в целом, так и на самой почке. Первый порочный круг формируется на уровне первичного приложения АТ2: активация РААС, приводящая к вазоконстрикции, ухудшает перфузию почек, что в свою очередь приводит к дополнительной активации РААС [17]. Второй порочный круг: ухудшение гемодинамики в почке приводит к ишемии, которая нарушает структурную организацию почечной паренхимы. Это сказывается на процессах фильтрации и реабсорбции, в частности почечный фильтр становится проницаемым для белков крови. Следовые количества профильтрованного белка в норме способны реабсорбироваться эпителиоцитами проксимальных канальцев почки, но в условиях превышения физиологического порога внутриклеточные ферментные системы легко перенасыщаются, что приводит к «засорению» канальцев белком. Это создаёт препятствие току первичной мочи и приводит к нарушению региональной микроциркуляции, в результате чего нарастает гипоксия и развиваются дистрофические изменения. Такие условия способствуют активации РААС и стимуляции фибробластов почечной стромы ангиотензином II, что стимулирует развитие склеротических изменений и ещё больше ухудшает состояние почечной паренхимы [17]. Формирование третьего порочного круга начинается, когда склеротические и дистрофические изменения тубулоинтерстициальной ткани переходят на клубочки. Нарушение функционирования гломерулярного фильтра приводит к прогрессированию уже имеющейся протеинурии. Массивная протеинурия ведёт к проградентному склерозообразованию и формированию почечной недостаточности [17]. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о месте и роли протеинурии в

ухудшении функционирования нефронов: протеинурия – не только маркер состояния состоятельности почечного фильтра, но и прямой повреждающий фактор, формирующийся в результате функционирования трёх патологических почечных кругов [4,17].

Как видно, прервав патологическую активацию РААС можно предупредить прогрессирование заболеваний почек и ухудшение состояния пациента. Ключевым ферментом РААС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Его ингибирование позволяет значительно снизить уровень АТ2 [6].

Одним из чрезвычайно важных, но мало изученных эффектов ИАПФ является его антипролиферативное действие в отношении структур соединительной ткани, проявляющееся положительным ремоделированием гипертрофированного миокарда и стенок сосудов, подавлением пролиферации экстрацеллюлярного матрикса, предотвращением апоптоза кардиомиоцитов при перегрузке [6,14].

В настоящее время ИАПФ нашли широкое применение как средство для лечения артериальной гипертензии у детей и взрослых, проводятся исследования на предмет наличия кардиопротекторного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца и ренопротекторного компонента у больных с сахарным диабетом [5,6,7,9,12,13,14]. Взрослые пациенты с заболеваниями почек кроме базисной терапии дополнительно получают ИАПФ для предупреждения развития артериальной гипертензии и защиты сердечно-сосудистой системы на фоне патологической активации РААС [6,7,11,13]. В доступной нам литературе не отражена информация о ренопротективном эффекте ИАПФ у детей с заболеваниями почек в Республике Беларусь.

Всё вышесказанное побудило нас к проведению исследования, которое позволило бы обосновать и предложить патогенетический подход использования ИАПФ у пациентов с протеинурической нефропатией.

Цель: определить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла) на степень выраженности протеинурии у детей с заболеваниями почек.

Задачи исследования: 1. Установить частоту нефропатии с протеинурией в структуре нефрологической патологией по данным архива 2-й ГДКБ г. Минска за 2007-2011 год. 2. Проследить динамику изменения степени протеинурии под влиянием ингибитора АПФ эналаприла в течение 6 месяцев. 3. Оценить сохранность антипротеинурического эффекта после отмены ингибитора АПФ.

Материалы и методы

На базе Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии г. Минска проанализировано 85 историй болезни пациентов с заболеваниями почек, сопровождающимися протеинурией за период 2010-2011 год. Возраст наблюдаемых детей – 10-17 лет, средний возраст – $12,8 \pm 2,6$ лет. По полу и возрасту основная и контрольная группы были сопоставимы. В исследование в основную и контрольную группу не включались пациенты, у которых протеинурия была проявлением микробно-воспалительного процесса (пиелонефрит) или аутоиммунного поражения почек (люпус-нефрит), так как базисная терапия этой группы заболеваний почек (антибиотики, глюкокортикостероиды, цитостатики) направлена на подавление воспаления и косвенно устраняет симптом протеинурии [4,10]. Для исследования ренопротективного эффекта ИАПФ была подобрана выборка пациентов, у которых протеинурия была следствием ухудшения гемодинамики при врожденных аномалиях сосудов почек, нефроптозе, синдроме Фрейли, поликистозе взрослого типа и неполной клинико-лабораторной ремиссии гломерулонефрита с минимальными изменениями. Основная группа: 46 детей - нефропатии с протеинурией без уточнения морфологической картины заболевания (N39.1). Среди этих пациентов у 27 протеинурия носила ортостатический характер как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани с нефроптозом 1-й и 2-й степеней. У 11 детей протеинурия была обусловлена синдромом Фрейли, у троих – поликистозом почки взрослого типа и у 5 – врожденными аномалиями мочевой системы [10]. 25 детей – изолированная протеинурия с уточненной морфологией (гломерулонефрит с минимальными изменениями, неполная клинико-лабораторная ремиссия – N06.3), после завершения курса патогенетической

терапии глюкокортикоидами. Контрольная группа – 14 детей: 7 пациентов с протеинурией (3 – нефроптоз, 3 – синдром Фрейли, 1-ремиссия гломерулонефрита с минимальными изменениями), не получавших ИАПФ, и 7 детей с аналогичной патологией, у которых препарат был отменён в виду гипотензии в течение первых дней приема препарата.

Влияние проведенного лечения эналаприлом в дозе 0,1-0,25 мг/кг/сут оценивалось в динамике по показателям: степень протеинурии в утренней порции (общий анализ мочи); потери белка в течение суток; артериальное давление по данным суточного мониторинга артериального давления или суточному профилю АД; уровень калия в сыворотке крови; скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина [2,3,10].

Для исключения влияния физической нагрузки на степень протеинурии все пациенты в ходе наблюдения соблюдали режим ограничения физической активности. Показатели общего анализа крови у всех наблюдаемых пациентов не имели признаков воспаления. Биохимические показатели азотывделительной функции почек были в пределах возрастной нормы. Все анализы выполнялись в динамике в рамках диспансерного осмотра на базе 2-й ГДКБ г. Минска.

Полученные результаты исследований были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента и определением степени достоверности (P) для сравниваемых групп при уровне значимости $P < 0,05$. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета прикладных программ «Statistica» [8].

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ данных архива 2-й ГДКБ г. Минска за 2007-2011 г. показал, что в среднем за год в отделении нефрологии проходили лечение 1677 пациентов. Из них в среднем 57 имели нефропатию с протеинурией, что составило 3,4 % от общего числа пациентов в отделении нефрологии за год.

В детской нефрологической практике пациентам с заболеваниями почек ИАПФ назначаются с целью предупреждения развития артериальной гипертензии. Препараты данной группы действуют мягко, без резкого развития гипотензивного эффекта и последующего синдрома «рикошета» [6,7,15].

В течение шести месяцев приема эналаприла в основной группе отмечалось незначительное снижение систолического давления с 127 до 117 мм.рт.ст и диастолического давления с 78 до 69 мм.рт.ст. Учитывая тот факт, что ИАПФ назначены не для лечения артериальной гипертензии, а для предупреждения её развития, подобное мягкое воздействие крайне благоприятно [6,7,15]. В контрольной группе отмечались незначительный рост систолического давления со 127 до 129 мм.рт.ст и незначительные колебания диастолического давления.

Как указывалось выше, показатель протеинурии является маркером функционального состояния почек. Информативным и доступным лабораторным методом является определение уровня белка в общем анализе мочи [2,3]. По данным динамического наблюдения за шесть месяцев приёма препарата в основной группе уровень протеинурии в разовой порции мочи снизился с 2,3 до 0,4 г/литр, изменение степени протеинурии по сравнению с контрольной группой было достоверно на третьей и шестой месяцах терапии ($P < 0,05$). Среди пациентов контрольной группы в течение 6 месяцев протеинурия нарастала с 2,3 до 2,45 г/литр. Данные о снижении протеинурии в основной группе свидетельствуют об улучшении функционального состояния почек, в то время как в контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика. Это позволяет сделать вывод о наличии у ИАПФ ренопротекторного действия. Известно, что более объективным показателем протеинурии по сравнению с данными в разовой порции мочи является показатель суточной потери белка [2,3]. Уровень суточной протеинурии в основной группе снизился к 6 месяцу приема ИАПФ с 0,86 до 0,15 г/сутки, изменения были значимы на третьем и шестом месяцах применения ИАПФ ($P < 0,05$). В контрольной группе отмечался рост суточных потерь белка с мочой от 0,89 до 0,95 г/сутки. Значимая положительная динамика, выявленная при анализе суточной потери белка, еще раз подтверждает описанную

выше тенденцию нормализации уровня протеинурии по данным исследования разовой порции мочи.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является одним из наиболее точных показателей эффективности работы почечного фильтра и зависит, в том числе, и от состояния почечного кровотока. Определение скорости клубочковой фильтрации имеет большую практическую ценность, так как снижение этого показателя является наиболее ранним признаком снижения фильтрационной способности почек [2,3]. Входе наблюдения пациентов основной группы, получавшей ИАПФ в течение полугода, показатель СКФ возрос с 76 до 84 мл/мин/м², что косвенно свидетельствует о ренопротективном действии ИАПФ эналаприла. В контрольной группе отмечалась противоположная тенденция. За шесть месяцев СКФ снизилась в среднем с 76 до 73 мл/мин/м², что указывает на наличие прогрессирования патологических процессов в почках [1,3].

Весьма важным для оценки функции почек является состояние электролитного гомеостаза плазмы крови. У основной группы, применявшей ИАПФ, отмечался незначительный, но стойкий рост уровня калия в плазме крови с 3,6 ммоль/л до 4,2 ммоль/л в течение 6 месяцев. В контрольной группе концентрация калия в плазме крови в течение всего периода наблюдения находилась на стабильном уровне (3,6 – 3,5 ммоль/л).

Нами была проведена оценка сохранности антипротеинурического эффекта после отмены ингибитора АПФ. У 21-го пациента из основной группы после завершения 6-месячного периода терапии был отменен прием ИАПФ эналаприла. На момент завершения курса терапии уровень протеинурии по данным исследования разовой утренней порции мочи составил 0,4 г/л, а уровень суточных потерь – 0,15 г/сутки. По истечении одного месяца после прекращения приема ИАПФ уровень протеинурии в разовой порции составил 0,6 г/л, уровень суточных потерь – 0,2 г/сутки. Несмотря на появление тенденции к нарастанию уровня протеинурии, достоверных различий полученных данных с уровнем протеинурии на момент прекращения терапии ИАПФ выявлено не было. Значимое увеличение уровня протеинурии наблюдалось по истечении трех месяцев после прекращения приема эналаприла, при этом потери белка по данным разовой порции мочи достигли 0,6 г/л, уровень суточных потерь белка – 0,4 г/сутки (P < 0,05).

Закключение: 1. Частота нефропатии с протеинурией в структуре нефрологической патологии по данным архива 2-й ГКБ г. Минска за 2007-2011 год составила 3,4 %. 2. Применение ИАПФ эналаприла в дозе 0,1-0,25 мг/кг/сут в течение 6 мес. с целью нефропротекции привело к достоверному снижению уровня протеинурии в разовой и суточной порциях мочи. 3. После отмены ИАПФ антипротеинурический эффект сохранялся в течение 3 месяцев после завершения терапии эналаприлом.

Учитывая полученные данные о том, что ренопротективный эффект приема ИАПФ эналаприла у детей с заболеваниями почек угасает в течение трех месяцев с момента отмены ИАПФ, а также принимая во внимание тот факт, что развитие ренопротективного эффекта (по данным контроля уровня протеинурии) тоже потребовалось три месяца, можно предположить, что в основе ренопротективного эффекта ИАПФ эналаприла лежит влияние на некий ультраструктурный процесс в почечной ткани, требующий несколько месяцев для своего развития или регресса [16].

Известно, что одна из физиологических точек приложения AT₂, связанная с гистологическими процессами, – это регуляция активности фибробластов стромы органов, связанных с циркуляцией крови, особенно в почках. Постоянная стимуляция фибробластов ангиотензином II в условиях ишемии и гипоксии ведет к формированию склероза почечной паренхимы [1,4,11,14]. При-

менение ИАПФ эналаприла позволяет разомкнуть три порочных круга: нормализует кровообращение и трофику, приостанавливает процессы склерозообразования в почке и позволяет отстраиваться паренхиме и улучшать функциональное состояние почек, что проявляется значимым снижением степени протеинурии к третьему месяцу приема препарата [16].

Таким образом, результаты исследования подтверждают наличие ренопротективного эффекта у ИАПФ эналаприла у детей с протеинурической нефропатией. Включение эналаприла в комплекс терапии протеинурических состояний у детей способствует развитию стойкого положительного эффекта и может быть рекомендовано для реабилитации этой группы детей как на стационарном, так и на амбулаторном этапах наблюдения.

Литература

1. *Вандер, А.* Физиология почек. – СПб: Издательство «Питер», 2000. – 256 с.
2. *Камышников, В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Т.1. – 2-е изд. – Минск: Беларусь, 2002. – 495с. ил.
3. *Вебер, В.Р., Швецова, Т.П.* Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 496 с.
4. *Клиническая нефрология* детского возраста. Руководство для врачей. – СПб: «Левша». Санкт-Петербург – 2009 – 600с.
5. *Лапчинская, И.И., Журило, Т.И., Селюк, М.М., Громова, А.И.* Ренопротекторный эффект моноприла у пациентов с диабетом в доклинической стадии диабетической нефропатии // Лик. справа. – 2002. – № 5-6. – С. 91-93.
6. *Машковский, М.Д.* Лекарственные средства : В 2 т. Т.1- 14-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002.- 540 с., 8 с. ил.
7. *Шулутко, Б.И.* Артериальная гипертензия 2000. /Шулутко, Б.И.- СПб.: РЕНКОР, 2001.-382 с.
8. *Юнкеров, В.И., Григорьев, С.Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМЕДА, 2002.- 266 с.
9. *Asselbergs, F.W., Diercks, G.F., Hillege, H.L. et al.* For The Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Interventional Trial (PREVEND IT) Investigators. Effect of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2809-2816.
10. *Barakat, A. Y.* (Ed) Renal disease in children (clinical evaluation and diagnosis). Springer – Verlag. New York. – 2000. – 514p.
11. *Bello, A.K., Nwankwo, E., El-Nahas, A.M.* Prevention of chronic kidney disease: A global challenge // Kidney International. – 2005.– Vol. 68 (Suppl. 94). – P. 811-817.
12. *Gasic, S., Wagner, O.F., Fasching, P. et al.* Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 borderline hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // Amer. J. Hypertension. – 1999. – Vol. 12. – P. 217-222.
13. *He B.X., Yu G.L., Liang X.Q.* Effects of losartan, fosinopril on myocardial fibrosis, angiotensin II and cardiac remodeling in hypertensive rats // Hunan Yi Ke Da XueXueBao. – 2001. – Vol. 26. – P. 118-120.
14. *Ivanov, D., Kushnirenko, S.* The effects of ACE inhibitors and ACE receptor antagonists in children with glomerulonephritis (5 years follow up) / Ivanov D., Kushnirenko S. // Nephrol. Dialysis Transplant.-Vol.18.- Suppl.4.- 2003.- P.528.
15. *Laverman, G.D., Andersen, S., Rossing, P. et al.* Renoprotection with and without blood pressure reduction // Kidney Int. – 2005.– Vol. 67. – P. 854-859.
16. *Mitsuru, O., Yagi, K., Yanagida, H., Takemura, T.* Antiproteinuric and renoprotective effects of combination therapy with an ACEI and ARB for child patients / Mitsuru O., Yagi K., Yanagida H., Takemura T. // Nephrol. Dialysis Transplant.-Vol.18.- Suppl.4.- 2003.- P. 260.
17. *Perico, N., Codreanu, I., Schieppati, A. et al.* Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68 (Suppl. 94). – P. 879-882.