

© Коллектив авторов, 2010

О.Б. Кольбе, А.Б. Мусеев, А.В. Труфанова, М.Н. Зубавина, С.А. Багяева

## ВОЗМОЖНОСТИ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЯМИ ПОЧЕК И КОРРЕГИРОВАННЫМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ УРОПАТИЯМИ

ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Измайловская ДГКБ, Москва

Обследованы 32 ребенка с аномалиями почек и коррегированными обструктивными уропатиями в возрасте от 4 до 17 лет. У всех имелись нарушения почечной гемодинамики при доплерографическом исследовании почек в виде обеднения кровотока у 20 детей, изменений индексов резистентности – повышения у 22 (1-я группа), понижения у 10 (2-я группа). Повторное доплерографическое исследование проводилось после 3-дневного приема Капотена, через 6 месяцев лечения и через 6 месяцев после его окончания. Положительная «капотеновая проба» отмечалась у 23 (71,9%) детей, причем во 2-й группе – у 100%. У 3 пациентов (9,4%) сосудистая реакция на Капотен отсутствовала, у 6 (18,8%) – регистрировалось ухудшение почечной гемодинамики. Среди детей, отобранных по положительной «капотеновой пробе» для нефропротективной терапии, через 6 месяцев лечения нормализация гемодинамики или улучшение по сравнению с исходными данными наблюдали у 78% (у 85% – в 1-й и у 70% – во 2-й группах) детей. Через 6 месяцев после окончания лечения нормальные показатели почечной гемодинамики сохранялись у 50% пациентов.

*Ключевые слова:* дети, аномалии органов мочевой системы, внутрпочечный кровоток, нефропротективная терапия, капотеновая проба.

32 children with urinary tract malformations and obstructive uropathies after surgical correction aged 4–17 years were examined. Doppler US examination showed disorders of renal circulation in all the patients presented as depletion of circulation in 20 patients and as changes of resistance index (RI) – increased RI in 22 patients (1<sup>st</sup> group) and decreased RI in 10 patients (2<sup>nd</sup> group). Repeated US Doppler examination performed 3 days after Capoten usage, after 6 month of ACE inhibitors and 6 month after the end of treatment. «Capoten test» was positive in 23 children (71,9%), including 10 patients (100%) of 2<sup>nd</sup> group. Vascular reaction on Capoten was absent in 3 patients (9,4%), 6 patients (18,8%) demonstrated deterioration of renal circulation. Normalization of renal circulation or improvement in comparison with initial state after 6 month of treatment occurred in 78% of children with positive «Capoten test», selected for nephroprotective therapy (85% – in 1<sup>st</sup> group and 70% – in 2<sup>nd</sup> group). Parameters of circulation remained normal 6 months after the end of treatment in 50% of patients.

*Key words:* children, urinary tract malformations, intrarenal circulation, nephroprotective therapy, Capoten test.

Аномалии органов мочевыделительной системы (ОМС) составляют около 40% врожденных пороков развития человека и являются основной причиной инвалидизации детей с заболеваниями почек [1–3]. Даже при отсутствии дисплазии

почечной ткани, при многих пороках развития ОМС создаются условия для нарушения оттока мочи, рецидивирования микробно-воспалительного процесса, что приводит к прогрессирующему снижению функции почек, вплоть до развития

### *Контактная информация:*

*Кольбе Ольга Борисовна* – к.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

Адрес: 105077 г. Москва, ул. 13-я Парковая, 15/48

Тел.: (495) 465-08-64, E-mail: mos-109@yandex.ru

Статья поступила 30.06.10, принята к печати 26.01.11.

хронической почечной недостаточности (ХПН). Как показывает практика, этиотропная и патогенетическая терапия осложнений и сопутствующих нарушений при аномалиях ОМС (противовоспалительная терапия, оперативная коррекция, лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и др.), не всегда сопровождается стабилизацией почечных функций.

В последние годы большое внимание уделяется проблеме прогрессирования нефропатий и возможностям ренопротекции. Основная задача ренопротективной терапии – максимальное подавление неиммунных механизмов прогрессирования ХПН [4, 5]. Среди механизмов прогрессирования почечной недостаточности ведущая роль принадлежит гемодинамическим нарушениям – гиперперфузии почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации. Поэтому с целью ренопротекции должны использоваться препараты, способные воздействовать на механизмы ауторегуляции почечного кровотока. Особое внимание уделяется препаратам, устраняющим неблагоприятные почечные эффекты системной и/или локальной почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Главным эффекторным пептидом РАС является ангиотензин II (АТII). В норме АТII модулирует тонус приносящей и выносящей артериол, вызывая констрикцию преимущественно выносящей артериолы и способствуя тем самым поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне. При заболеваниях почек усиливается внутривисцеральная продукция АТII, что приводит к повышению внутриклубочкового давления и гиперфльтрации. Эти гемодинамические сдвиги сопровождаются образованием клетками нефрона факторов роста и цитокинов, индуцирующих формирование нефросклероза [6–8]. В настоящее время уже накопилось большое число исследований, показывающих эффективность ренопротекторов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов АТII у взрослых больных с диабетической и недиабетической нефропатией. Результаты использования указанных препаратов в детской практике малочисленны, особенно это касается детей с аномалиями ОМС [9–11]. В лечении используют только иАПФ, так как в нашей стране ограничена возможность применения блокаторов рецепторов АТII в детском возрасте. Не определена и длительность ренопротективной терапии. Эффективность иАПФ у детей оценивается по динамике протеинурии, артериальной гипертензии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина крови. В литературе отсутствуют работы по исследованию ренопротективного действия иАПФ у детей с пороками ОМС, в том числе коррегированными, на доклиническом этапе нарушения почечных функций с применением доплерографического исследования.

Почка – сосудистый орган, постоянно контролируемый и регулируемый артериальный поток. Высокоинформативным, неинвазивным и доступным методом оценки почечной гемодинамики является доплерографическое исследование. Дуплексное доплеровское сканирование и доплерография позволяют не только визуализировать сосуды почек до кортикального слоя паренхимы, но и провести количественную оценку ренального кровотока. Сопоставление диагностического значения дуплексной сонографии в сочетании с доплерометрией сосудов почек с рентгенологическими и радиоизотопными методами исследования показало, что данные доплерографии прямо коррелируют с результатами экскреторной урографии, ретроградной уретеропиелогграфии, нефросцинтиграфии и отражают степень функциональных нарушений с высокой точностью. По данным разных авторов, одним из наиболее объективных показателей состояния тонуса почечных сосудов при импульсной доплерометрии (ИДМ) является индекс резистентности (IR) [12]. У детей, за исключением периода новорожденности, IR в стволе почечной артерии составляет 0,6–0,72, в остальных артериальных ветвях – от 0,6 до 0,7, при этом одинаков у здорового ребенка во всех внутривисцеральных артериях с обеих сторон или колеблется в очень малых пределах 0,02–0,03 [13].

По данным отделения нефрологии Измайловской ДГКБ, у 40% детей с пороками ОМС диагностируются изменения почечной гемодинамики при доплерографическом исследовании почечных сосудов.

Цель работы – оценка состояния почечной гемодинамики у детей с аномалиями ОМС и коррегированными обструктивными уропатиями при применении иАПФ с целью отбора детей для лечения и мониторинга эффективности ренопротективной терапии.

#### Материалы и методы исследования

За период с 2008 по 2010 гг. обследованы 32 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет с аномалиями почек и коррегированными обструктивными уропатиями, из них 19 девочек и 13 мальчиков. В исследование включены дети, имевшие изменения почечной гемодинамики.

Всем проведено ультразвуковое исследование почек в режимах В-, ЦДК (цветовое доплеровское картирование), энергетического картирования и ИДМ на ультразвуковом сканере «Voluson 730» pro DE. Использовали конвексный датчик с частотой сканирования 3–7 МГц. Дуплексное доплеровское сканирование и ИДМ проводили на всех уровнях почечных сосудов. Для количественной характеристики почечного кровотока использовали показатель периферического сосудистого сопротивления – IR. Оценку IR проводили по нормативным показателям М.И. Пыкова (2007). Вычисления проводили автоматически при обработке доплерогра-

фических кривых. Так как при поражении почечной паренхимы в первую очередь нарушается кровоток в мелких артериях, в исследовании представлена динамика IR на уровне междолевых (МА) и дуговых (ДА) артерий. В стволе магистральной почечной артерии IR у всех детей не превышал норму. Допплерографическое исследование проводили до и после 3-дневного приема каптоприла (Капотена) в дозе 0,5–1 мг/кг/сут («капотеновая проба»). Препарат в дозе 1 мг/кг/сут назначался детям, имевшим артериальную гипертензию. В дальнейшем оценку почечной гемодинамики проводили через 6 месяцев приема Капотена и через 6 месяцев после прекращения нефропротективной терапии.

Наряду с этим обследование пациентов включало общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей, отражающих функциональное состояние почек, СКФ, пробу Зимницкого, посев мочи на стерильность, биохимический анализ мочи, рентгеноурологическое обследование (внутривенная экскреторная урография, микционная цистография), нефросцинтиграфию, уродинамическое обследование (ритмы спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрия, по показаниям – цистометрия, фармакопробы), по показаниям – цистоскопию.

У обследованных детей имелись следующие anomalies ОМС: коррегированный гидронефроз – у 8 (25%), коррегированный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – у 6 (18,8%), гипопластическая дисплазия почки – у 9 (28,1%), единственная функционирующая почка – у 4 (12,4%), тазовая дистопия почки у 2 (6,3%), синдром Фрейли – у 3 (9,4%) (см. таблицу).

У каждого четвертого ребенка имелось двустороннее поражение почек, а у 4 – единствен-

ная функционирующая почка. 14 (44%) детям с обструктивными уропатиями ранее проведена соответствующая оперативная коррекция (пластика прилоханочного отдела мочеточника, антирефлюксная операция) в сроки от 2 до 13 лет до настоящего исследования. 2 детям с гипопластической дисплазией почек проводилась коллагенизация устьев мочеточников по поводу ПМР с положительным эффектом. По результатам нефросцинтиграфии у всех отмечалось снижение накопительно-выделительной функции почки на стороне поражения, преимущественно средней степени – у 24 (75%), тяжелой – у 2 (6%), умеренной – у 6 (19%). У 8 (25%) детей по результатам ультразвукового, рентгенологического и радиологического исследований диагностировано вторичное сморщивание почки. В основном это были дети с гипопластической дисплазией почки и коррегированным ПМР (рефлюкс-нефропатией). Anomalies ОМС были осложнены пиелонефритом у 25 (78%) детей. Из них на момент обследования стойкая ремиссия (в среднем около 5 лет) отмечалась у 8, у остальных продолжительность ремиссии пиелонефрита была от 2 месяцев до года. Таким образом, показатели почечной гемодинамики не зависели от активности микробно-воспалительного процесса в почках. Артериальная гипертензия диагностирована у 9 (28%), умеренная протеинурия – у 8 (25%) пациентов. У всех обследованных пациентов азотвыделительная функция почек была сохранной, уровень креатинина в крови в пределах нормы. Снижение СКФ менее 80 мл/мин отмечалось у 3 (9%), снижение концентрационной функции почек – у 4 (12%) детей.

Таблица

## Характер anomalies ОМС у обследованных детей

| Вид anomalies                                    | Количество детей |
|--|------------------|
| Коррегированный гидронефроз:                     |                  |
| • односторонний                                  | 3                |
| • в сочетании с anomalies контрлатеральной почки | 5                |
| <b>Всего</b>                                     | <b>8</b>         |
| Коррегированный ПМР:                             |                  |
| • односторонний                                  | 5                |
| • двусторонний                                   | 1                |
| <b>Всего</b>                                     | <b>6</b>         |
| Гипопластическая дисплазия почки:                |                  |
| • односторонняя                                  | 7                |
| • двусторонняя                                   | 2                |
| <b>Всего</b>                                     | <b>9</b>         |
| Единственная почка:                              |                  |
| • агенезия                                       | 1                |
| • состояние после нефрэктомии                    | 3                |
| <b>Всего</b>                                     | <b>4</b>         |
| Тазовая дистопия почки                           | 2                |
| Синдром Фрейли                                   | 3                |
| <b>Итого</b>                                     | <b>32</b>        |

## Результаты и их обсуждение

При проведении ультразвукового обследования почек у 20 (62,5%) детей наблюдалось обеднение почечного кровотока, преимущественно в подкапсульной зоне (рис. 1).

При ИДМ у всех детей выявлены изменения IR на уровне как междолевых, так и дуговых артерий. В зависимости от характера изменений IR пациенты были разделены на две группы. 1-ю группу составили 22 (68,8%) ребенка, у которых отмечалось повышение IR: на МА – в среднем до  $0,78 \pm 0,03$ , на ДА – до  $0,76 \pm 0,02$  (рис. 2); 2-ю группу – 10 (31,2%) детей, у которых IR были снижены: на МА – до  $0,57 \pm 0,015$ , на ДА – до  $0,55 \pm 0,02$  (рис. 3).

Согласно миогенной гипотезе саморегуляции почечного кровотока, при повышении давления в афферентной артериоле (повышенное гидростатическое давление в клубочке передается на приносящие сосуды) растягиваются ее гладкомышечные волокна, что тотчас увеличивает их тонус, возрастает напряжение, сосуд суживается и повышается сопротивление току крови. Это обеспечивает какое-то время относительную стабиль-

ность кровотока в мелких афферентных сосудах и препятствует нарастанию внутривенной гипертензии. Поэтому первоначально повышение индексов периферического сопротивления является отражением физиологической компенсаторной реакции почечных сосудов, направленной на ликвидацию внутривенной гипертензии и предотвращение повреждения почечных клубочков. При длительном поддержании повышенного гидростатического давления в клубочках и интраренальных сосудах физиологические компенсаторные механизмы истощаются и гипертрофированная сосудистая стенка начинает дилатироваться. Дилатация приносящего сосуда влечет за собой повышение внутривенной гипертензии. Но помимо миогенного механизма саморегуляции почечного кровотока, существует дополнительный – открытие шунтов между афферентными и эфферентными сосудами. Подключение этого

механизма сопровождается снижением гидростатического давления в клубочках и сосудах, но одновременно ишемией клубочка и углублением его склерозирования. На доплерограмме феномен артериовенозного шунтирования крови проявляется снижением показателей резистивности.

В наших исследованиях характер изменений IR и выраженность кровотока при ЦДК не зависели от вида аномалий ОМС и наличия нефросклероза. В то же время снижение IR отмечалось у каждого второго пациента с артериальной гипертензией.

После проведения «капотеновой пробы» были получены следующие результаты: положительный ответ отмечался у 23 (71,9%) детей. Из них нормализация IR наблюдалась у 21 (65,5%) ребенка с улучшением кровотока при ЦДК в 93% случаев. У 2 детей (6,2%) IR остались без изменений, но восстановился кровоток при ЦДК. Так, у детей 1-й группы IR на МА снизился в среднем до  $0,67 \pm 0,02$ , на ДА – до  $0,65 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе детей IR повысились в среднем на МА до  $0,66 \pm 0,015$ , на ДА – до  $0,65 \pm 0,015$  ( $p < 0,01$ ). Хотя снижение индексов периферического сосудистого сопротивления считается прогностически более неблагоприятным симптомом в отношении развития склеротических процессов в интерстициальной ткани почки, у всех детей 2-й группы был получен положительный ответ после 3-дневного приема Капотена, что свидетельствует об обратимости функциональных нарушений почечной гемодинамики. У 3 (9,4%) детей сосудистая реакция на прием Капотена отсутствовала. При увеличении дозы Капотена и проведении повторной пробы отмечалось ухудшение в виде нарастания IR, в т. ч. и в контрлатеральной почке, сопровождающееся у одного ребенка обеднением кровотока при ЦДК. У 6 (18,8%) пациентов проба была отрицательной: после приема Капотена отмечалось

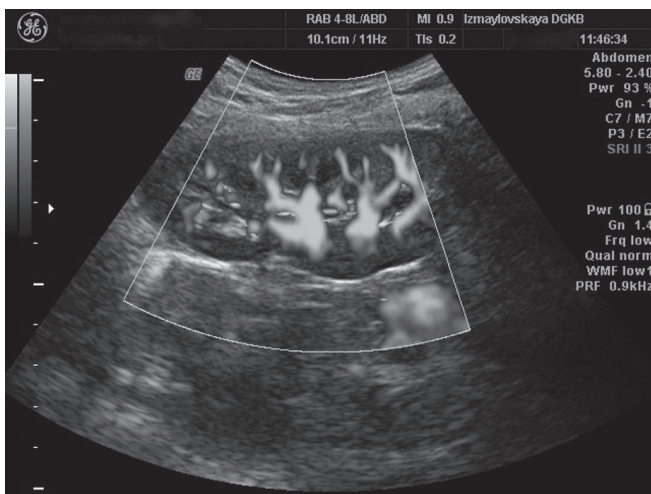


Рис. 1. Девочка 10 лет с коррегированным гидронефрозом.

При энергетическом картировании – обеднение кровотока в подкапсулярной зоне.

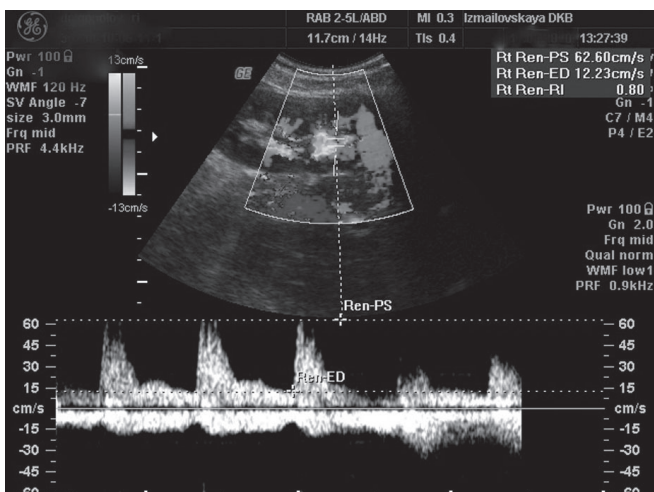


Рис. 2. Девочка 13 лет с агенезией правой почки. При ИДМ показатели периферического сопротивления повышены до IR – 0,8.

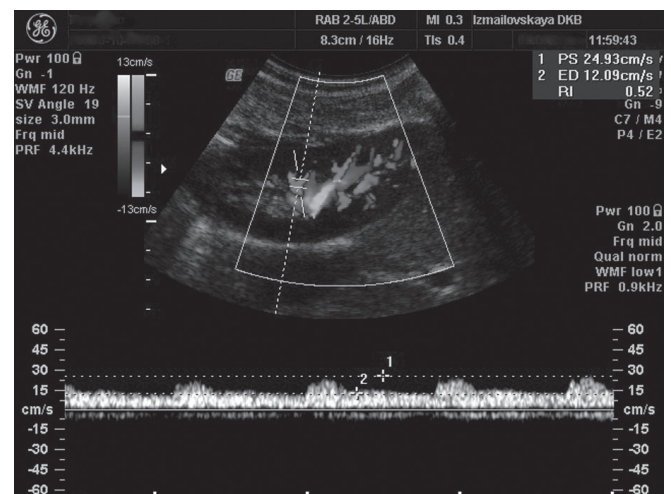


Рис. 3. Мальчик 7 лет с коррегированным ПМП IV степени, рефлюкс-нефропатией.

При ИДМ показатели периферического сопротивления снижены до IR – 0,52.

нарастание исходно повышенных ИР с ухудшением кровотока при ЦДК у 2 детей.

23 детям с положительным ответом при проведении «капотеновой пробы» (из них 13 детей 1-й и 10 – 2-й группы) повторное дуплексное сканирование проводилось после 6-месячного приема Капотена. У 11 (85%) из 13 детей 1-й группы ИР были в пределах нормы: на МА – в среднем  $0,66 \pm 0,02$ , на ДА –  $0,64 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), но у каждого пятого ребенка вновь регистрировалось обеднение кровотока при ЦДК. У 7 (70%) детей 2-й группы также были нормальные ИР, а у 3 отмечалось понижение индексов периферического сопротивления (менее 0,6), но по сравнению с исходными показателями ИР были выше. В среднем ИР составили на МА  $0,62 \pm 0,02$ , на ДА –  $0,59 \pm 0,015$  ( $p < 0,05$ ). Т.е. нарушения почечного кровотока в первую очередь наблюдались на уровне мелких артерий. Клинически у всех детей на фоне приема Капотена нормализовалось артериальное давление, купировалась протеинурия.

Таким образом, в группе детей, отобранных для лечения, эффективность 6-месячного курса нефропротективной терапии по результатам исследования почечной гемодинамики составила 78%.

Для оценки стабильности достигнутых результатов через 6 месяцев после окончания приема Капотена проводилось очередное доплерографическое исследование. У 10 (77%) из 13 детей 1-й группы ИР сохранялись в пределах нормы, но у каждого второго ребенка регистрировалось обеднение кровотока при ЦДК. У 3 (23%) детей исходно повышенные ИР снизились до 0,5–0,58. Поэтому нормальные средние показатели ИР на МА  $0,64 \pm 0,02$  и на ДА  $0,62 \pm 0,02$  можно расценить как псевдонорму. Из 10 детей 2-й группы через 6 месяцев после окончания приема Капотена у 4 (40%) вновь отмечалось снижение индексов периферического сопротивления, сопровождающееся обеднением почечного кровотока. Еще у одного ребенка сохранялись нормальные ИР, но появилось обеднение кровотока при ЦДК. В среднем ИР на МА составили  $0,6 \pm 0,02$  и на ДА –  $0,59 \pm 0,015$ .

Таким образом, нормальные показатели почечной гемодинамики через 6 месяцев после прекращения нефропротективной терапии сохранялись только у половины пациентов, что свидетельствует о необходимости увеличения продолжительности и индивидуализации лечения. Динамика изменений ИР до, на фоне «капотеновой пробы», через 6 месяцев приема Капотена и через 6 месяцев после отмены нефропротективной терапии представлена на рис. 4 и 5.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что детям с аномалиями ОМС и обструк-

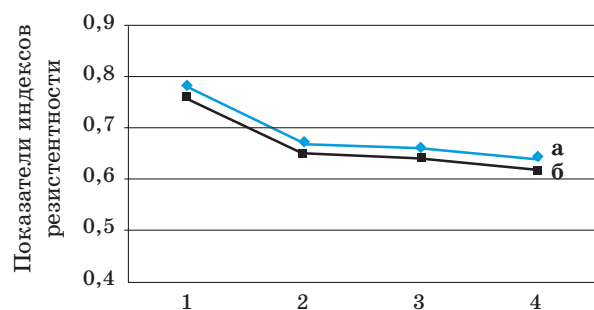


Рис. 4. Динамика ИР у детей 1-й группы с аномалиями ОМС до, на фоне и после приема Капотена.

Здесь и на рис. 5: а – на уровне МА, б – на уровне ДА; 1 – исходный показатель, 2 – после приема Капотена, 3 – через 6 мес лечения, 4 – через 6 мес после отмены Капотена.

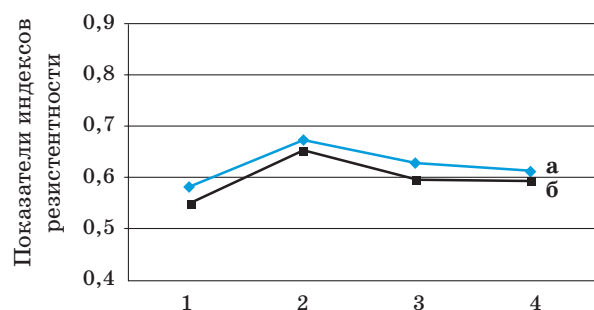


Рис. 5. Динамика ИР у детей 2-й группы с аномалиями ОМС до, на фоне и после приема Капотена.

тивными уропатиями, в т.ч. коррегированными для выявления нарушения почечных функций на ранних стадиях необходимо исследование внутрипочечной гемодинамики для определения группы больных, которым возможно проведение нефропротективной терапии. Для прогнозирования ее эффективности целесообразно проводить ультразвуковую «капотеновую пробу». Продолжительность нефропротективной терапии должна составлять 6 месяцев и более. Необходимо индивидуализировать лечение, определяя дозу иАПФ и продолжительность нефропротективной терапии с учетом показателей почечной гемодинамики. По нашему мнению, у детей с отрицательной «капотеновой пробой» перспективно с нефропротективной целью использование антагонистов рецепторов АТII. Допплерографическое мониторирование, способствуя оптимизации эффективности ренопротекции, позволит отсрочить или отказаться от заместительной терапии у детей с пороками ОМС, угрожаемых по развитию или имеющих нефросклероз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Маковецкая Г.А.* К вопросу о хронических болезнях почек у детей. Педиатрия. 2008; 87 (3): 134–137.
2. *Молчанова Е.А., Валов А.Л., Кабак М.М.* Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ. 2004; 5 (1): 64–68.
3. *Pape L, Offher G, Ehrich J, et al.* A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantation between 1994 and 2002. Pediatric Transplant. 2004; 8: 39–43.
4. *Игнатова М.С., Коровина Н.А.* Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: Гэотар-Медиа, 2007: 242–247.
5. *Brenner B.* The history and future renoprotection. Kidney Int. 2003; 64: 1163–1168.
6. *Esteban V, Ruperez M, Vita JR, et al.* Effect of simultaneous blockade of AT 1 and AT 2 receptors on the NFKB pathway and renal inflammatory response. Kidney Int. 2003; 64 (Suppl. 86): 33–38.
7. *Neilson E.* Mechanism of Disease: fibroblasts – a new look at an old problem. Nephrology. 2006; 2 (2): 101–108.
8. *Fogo A.* Can glomerulosclerosis be reversed? Nephrology. 2006; 2 (6): 290–291.
9. *Леваева Т.В., Конькова Н.Е., Длин В.В.* Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у детей с рефлюкс-нефропатией. IV конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2005: 192.
10. *Taal M, Brenner B.* Renoprotective benefits of RAS: from ACEI to angiotensin II antagonists. Kidney Int. 2000; 57: 1803–1817.
11. *Зоркин С.Н., Хворостов И.Н., Борисова С.А. и др.* Возможности ренопротекторной терапии у больных с обструктивными уropатиями. Педиатрия. 2007; 86 (6): 24–28.
12. *Turcmen M, Kavukcu S, Sarioglu S, et al.* Renal histomorphometry and resistance index in children with renal disease. J. Clin. Ultrasound. 2000; 28 (Suppl. 2): 73–77.
13. *Пыков М.И.* Методика доплерографического исследования сосудов почки. В кн.: Детская ультразвуковая диагностика в уронефрологии. Под ред. М.И. Пыкова и др. М.: Видар-М, 2007: 21–31.