

правой почки для обследования и лечения. Впервые гидро-нефроз правой почки выявлен при ультразвуковом исследовании по месту жительства в 9-летнем возрасте. По данным экскреторной урографии – гидронефротическая трансформация правой почки III степени. Функция почки резко снижена (рис. 3, а, см. на вклейке). Паренхима истончена. Учитывая резкое снижение функции почки и истончение паренхимы до 3–5 мм, для решения вопроса об органосохраняющей или органоуносящей операции больному провели трансуретральное стентирование правой лоханки. На экскреторной урограмме через 12 мес после удаления стента отмечено восстановление функции почки, увеличение толщины паренхимы до 8–10 мм и уменьшение ретенции ЧЛС в 2,5 раза (рис. 3, б, см. на вклейке).

На всех этапах эндохирургического лечения с целью профилактики воспалительных осложнений всем больным с обструктивной уропатией (ОУ) назначали антибиотики и уросептики. Продолжительность пребывания больных в стационаре составила 6–7 дней с учетом сроков обследования. После выписки все пациенты наблюдались амбулаторно. Амбулаторное наблюдение включало ультразвуковой контроль размеров собирательных систем почек, мочевого пузыря и лабораторное исследование мочи через 1, 3 и 6 мес после выписки из стационара.

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику эндохирургических методов лечения ОУ показало их высокую эффективность, что позволяло применять их у детей всех возрастных групп. Преимуществами эндохирургических операций яв-

ляются сокращение длительности наркоза, снижение до минимума травматичности вмешательства, минимальный риск осложнений, короткий госпитальный период, возможность повторных эндоскопических и хирургических вмешательств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю. Ф., Дронов А. Ф., Поддубный И. В. // Материалы симпозиума «Эндоскопическая хирургия у детей». – Уфа, 2002. – С. 3–8.
2. Маслов С. А. Комбинированное лечение двухстороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
3. Поляков Н. В. Оценка эффективности реконструктивно-пластических операций на пузырно-уретеральном сегменте у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
4. Расулов Н. С., Бабанин И. Л., Казанская И. В. и др. // Материалы II съезда детских урологов-андрологов. – Павловская слобода. – 2011. – С. 72–73.
5. Ростовская В. В., Бабанин, И. Л. // Материалы науч.-практ. конф. «Детская урология и перспективы ее развития». – М., 1999. – С. 108.
6. Румянцева Г. Н., Карташев В. Н., Аврасин А. Л., Садами В. // Материалы 1-го Российского конгресса по эндоурологии. – М., 2008. – С. 234–235.
7. Салихар Ш. Б. Выбор метода временного отведения мочи при реконструктивно-пластических операциях на верхних мочевых путях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
8. Сапаев О. К. Хирургическое лечение врожденной суправезикальной обструкции у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2009.

Поступила 16.01.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.613-007.63-053.3-008.1-07

В. В. Ростовская<sup>1,2</sup>, К. М. Матюшина<sup>1</sup>, И. В. Казанская<sup>1,2</sup>, И. Л. Бабанин<sup>1,2</sup>, Н. С. Расулов<sup>1</sup>, А. Л. Воронцов<sup>3</sup>

## ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ТУБУЛЯРНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧКИ ПРИ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

<sup>1</sup>Отделение урологии (руководитель – проф. В. Г. Гельдт) ФГУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России (дир. – проф. А. Д. Царегородцев), <sup>2</sup>центр «Патология мочеиспускания» (руководитель – проф. Е. Л. Вишневский) детской городской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва, <sup>3</sup>лаборатория Московского детского центра диагностики и лечения им. Н. А. Семашко

Вера Васильевна Ростовская, д-р мед. наук, гл. научный сотрудник отделения урологии, rostovskaya\_vera@mail.ru

*Для оценки «здоровья» почечной паренхимы у 31 ребенка в возрасте от 2 до 36 мес с односторонним гидронефрозом разной степени выраженности исследовали активность уроэнзимов (4 фермента) и показатели уропротеинограммы (10 белков). Получены достоверные данные о повреждении структурных элементов нефронов: повышении проницаемости гломерулярного фильтра и цитомембран эпителия проксимальных канальцев с нарушением транспортных процессов, что выражается в повышении уровня экскреции с мочой тубулярных ферментов и белков. Выраженность функциональных нарушений канальцево-клубочкового аппарата нефронов почки не связана со степенью гидронефротической трансформации, установлена зависимость от характера уродинамических изменений на уровне лоханка–мочеточник. Детям с разной степенью гидронефроза рекомендуется проводить исследования ферментного и белкового состава мочи для ранней диагностики изменений состояния функционально значимых отделов нефронов при данной патологии и выбора правильной тактики ведения.*

Ключевые слова: гидронефроз, уродинамика, капиллярные дисфункции, уропротеины, уроферменты, дети

*The state of renal parenchyma in 31 children aged 2-36 mo with unilateral hydronephrosis of varied severity was estimated from the activity of 4 uroenzymes and uroproteinogram patterns (10 proteins). The data obtained suggest structural changes in nephrons, enhanced permeability of the glomerular filter and epithelial cytomembranes of proximal tubules, and compromised transport processes apparent as increased excretion of tubular enzymes and proteins. The severity of malfunction was unrelated to the degree of hydronephrotic transformation but depended on the urinary dynamic changes at the pelvis-ureter level. It is concluded that children with hydronephrosis should regularly undergo urinary enzyme and protein tests for early diagnostics of functionally significant changes in nephrons and the choice of optimal therapeutic strategies.*

Key words: hydronephrosis, urodynamics, tubular dysfunction, uroproteins and enzymes, children

## Введение

Следствием широкой распространенности ультразвукового скрининга мочевыделительной системы плода явилось увеличение числа младенцев с пренатально диагностированной гидронефротической трансформацией (ГНТ), исходом которой в 35% случаев является гидронефроз [1, 8, 14, 24]. Только в 11% наблюдений ГНТ определяет обструкцию пиелoureтерального сегмента (ПУС) мочеточника, в остальных случаях дилатация собирательной системы почки может произойти из-за недостаточного созревания тканей ПУС/лоханки [3, 5, 6, 24]. Спонтанное разрешение ГНТ с улучшением/стабилизацией функции почки в постнатальном периоде отмечается у 87% пациентов с I–II степенью ГНТ (SFU) и у 51% с III–IV степенью [14, 20].

Гидронефротическая почка обычно имеет нормальную функцию при рождении без ухудшения в течение длительного времени, и обструкция мочеточника, которая может казаться несущественной, в конечном счете предопределяет развитие обструктивной нефропатии и потерю функции развивающейся почки при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства [12, 21, 27]. Поэтому главными задачами уролога в лечении пренатально диагностированного гидронефроза является сохранение функции почки, выделение детей с высоким риском возникновения и прогрессирования структурно-функциональных изменений почечной паренхимы для проведения ранних лечебных мероприятий (в том числе эндохирургических) с целью создания условий для нормального развития почек с продолжающимся нефрогенезом [12, 20, 27, 30].

Наиболее доступные методы исследования (ультрасонография, экскреторная урография и реносцинтиграфия) не позволяют выявить причину развития ГНТ и прогнозировать вероятность снижения функции гидронефротической почки [1, 22, 23].

В настоящее время доказана патогенетическая взаимосвязь между изменениями уродинамики (внутрилоханочной гипертензией), снижением почечной перфузии (уменьшением кровотока в перитубулярных капиллярах) и развитием канальцевой дисфункции [7, 21, 23, 25, 28]. Важность оценки функционального состояния канальцевого аппарата нефрона подтверждают результаты исследований последних лет, показавшие, что тубулярный эпителий, продуцируя провоспалительные и профибротические медиаторы тканевого повреждения, играет важную роль в механизме формирования интерстициального фиброза и прогрессировании ренальной дисфункции [7, 9, 12, 16, 21, 25]. Поэтому наиболее правильный подход к ведению детей с пренатально выявленным гидронефрозом заключается в использовании для оценки текущего состояния почки неинвазивных маркеров патологического ответа тубулоинтерстициальных структур паренхимы на обструкцию мочеточника [7, 9, 19, 24]. Одним из распространенных методов лабораторной диагностики канальцевых дисфункций является определение уровня экскреции с мочой ферментов и низкомолекулярных белков [10, 11, 15, 17, 18, 29].

Настоящее исследование посвящено изучению клинического значения изменений ферментного и

белкового состава мочи в оценке степени повреждения структурно-функциональных элементов нефрона у детей первых лет жизни с разной степенью ГНТ и функциональным состоянием почки по данным визуализирующих методов исследований.

## Материалы и методы

Исследование мочевой экскреции маркеров дисфункции нефротелия проксимальных отделов канальцев и клубочков было выполнено у 31 ребенка в возрасте от 2 до 36 мес с односторонним гидронефрозом разной степени выраженности. В исследование не включали пациентов с двусторонним гидронефрозом, аномалиями развития контралатеральной почки, клинико-лабораторными проявлениями мочевой инфекции, а также детей, имеющих хронические очаги инфекции и острые респираторные заболевания.

Для оценки функционального состояния почек проводился комплекс общеклинических, биохимических анализов крови и мочи, рентгенорадиологических (статическая нефросцинтиграфия (СНСГ) с определением отдельной функции почек по индексу интегрального захвата (ИИЗ) тубулотропного радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  [13]), ультразвуковых исследований с оценкой состояния интратенального кровотока по индексу резистентности на сосудах разного порядка и определением варианта нарушения уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) методом диуретической пиелосонаграфии (ДУП) с вычислением транзитного коэффициента пиелoureтерального сегмента ( $K_{\text{pus}}$ ) и коэффициентов эффективности опорожнения ( $K_{\text{o}}$ ) и адаптации ( $K_{\text{a}}$ ) лоханки к повышенному потоку мочи [2]. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Для диагностики состояния функции разных отделов нефронов в утренней порции мочи [26] определяли уровень экскреции ряда ферментов, концентрацию общего белка и его спектра с выделением различных по молекулярной массе (мол. масса) белковых фракций. Изучали активность (в МЕ/ммоль креатинина) щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), связанных с краевой щеточной каемкой и плазматической мембраной тубулярного эпителия, цитозольного фермента –ЛДГ, локализованной в цитоплазме клеток проксимальных канальцев и нисходящей части петли Генле, и холинэстеразы (ХЭ) маркера нарушения проницаемости клубочкового фильтра. По общему содержанию ферментов в моче определяли показатель ферментативной активности (ПФА), характеризующий изменение структурно-функциональных свойств цитомембран разных отделов нефронов.

Методом электрофореза в градиентном полиакриламидном геле (SDS-PAGE) исследовали качественный состав белка мочи (по уротеинограмме – УПГ), включающий «канальцевые» низкомолекулярные преальбумины мол. массой 12–65 кДа, «клубочковые» среднемолекулярные протеины мол. массой от 69 до 110 кДа (альбумин, постальбумины, трансферрин, посттрансферрины, уромукоид) и высокомолекулярные фракции мол. массой от 110 до 400 кДа. Количественный анализ УПГ проводили с учетом физиологически допустимого содержания отдельных белковых фракций, экскретируемых с мочой в норме, используя только величину (в мг/л) их фактического отклонения от нормативных значений [4]. В соответствии со скорректированными данными строили индивидуальную кривую патологического «протеинового профиля» мочи (патоуротеинограмма) и по суммарному соотношению клубочковых/канальцевых протеинов рассчитывался индекс белковых фракций (ИБФ), определяющий в каждом случае тип протеинурии. Увеличение экскреции с мочой низкомолекулярных преальбуминов и низкие значения ИБФ  $\leq 0,5$  определяют преимущественно канальцевый тип протеинурии, ИБФ  $\geq 0,5$  свидетельствует о повышении содержания в моче

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование (n = 31)

Показатель	n
Девочки/мальчики	8/23
Возраст, мес:	
3–6	11 (35,4)
6–12	7 (22,6)
12–24	7 (22,6)
24–36	6 (19,4)
Период выявления ГНТ:	
пренатальный	18(58,0)
I триместр беременности	1
II триместр беременности	10
III триместр беременности	7
постнатальный	13(42,0)
Степень ГНТ (SFU):	
I	4 (12,9)
II	15 (48,4)
III	9 (29,0)
IV	3 (9,7)
Объем функционирующей паренхимы (СНСГ):	
не снижен (ИИЗ = 46–70)	26 (83,9)
снижен (ИИЗ ≤ 45)	5 (16,1)
Степень нарушения ренальной гемодинамики (УЗИ):	
не изменена	3 (9,7)
легкая	17 (54,8)
умеренная	8 (25,8)
выраженная	3 (9,7)
Вариант нарушения уродинамики ВМП (ДУПГ), n = 26:	
обструктивно-гипертензионный	13 (50,0)
обструктивный	9 (34,6)
дезадаптационный	4 (15,4)

Примечание. В скобках указан процент.

маркеров клубочковой протеинурии (белков мол. массой от 69 кДа), а промежуточные значения  $0,5 < \text{ИБФ} < 1,5$  указывают на смешанный характер протеинурии. Величина фракционного преобладания ( $\sum \text{lpf}$  – leading protein fractions) в УПГ «тубулярных» ( $\sum \text{ltf}$ ) и/или «гломерулярных» ( $\sum \text{lgf}$ ) белковых фракций определяла распространенность патофизиологического процесса с нарушением функционирования относительно большей ( $\sum \text{lpf} > 20$  мг/л) или меньшей ( $\sum \text{lpf} < 20$  мг/л) части нефронов, а также степень дисфункции канальцев и/или клубочков: минимальную ( $\sum \text{lpf} < 10$  мг/л), умеренную ( $\sum \text{lpf} 10–20$  мг/л) и выраженную ( $\sum \text{lpf} > 20$  мг/л).

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета программ Statistica 6,0. В тексте и таблицах значения показателей, имеющих нормальное распределение, представлены как  $M \pm \sigma$  ( $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение), при ненормальном распределении –  $Me \pm \text{IQR}$  ( $Me$  – медиана,  $\text{IQR}$  – межквартильный размах). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществляли при помощи критерия Вилкоксона, при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По общеклиническим анализам мочи белок отсутствовал у 25 детей, у 6 (19,8%) содержание белка было в пределах 25–50 мг/л. При исследовании мочи пирогалловым методом у 17 (55%) пациентов концентрация общего белка в исследуемой утренней порции мочи составила 33–99 мг/л.

Оценка белкового состава мочи по УПГ показала, что у всех детей с гидронефрозом имел место патологический протеиновый профиль, представленный разным качественным и количественным соотношением белковых фракций, что указывало на неблагоприятное в функциональном состоянии нефронов вне зависимости от степени ГНТ.

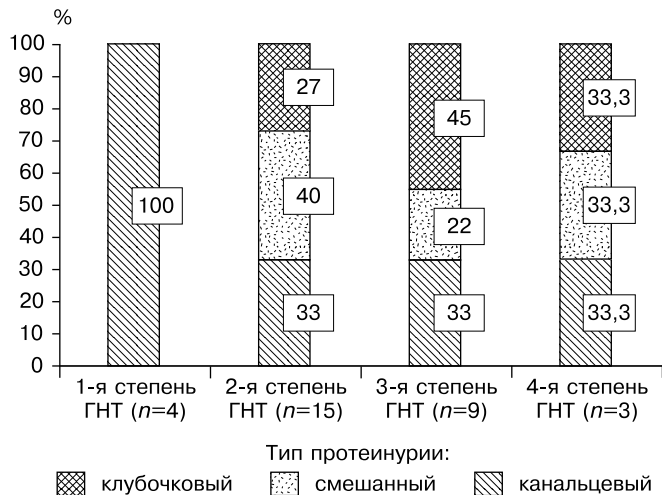
Признаки функциональных нарушений клубочковой фильтрации выявили у 21 (68%) ребенка на фоне физиологической экскреции альбумина: фракционный уровень белков мол. массой более 69 кДа у 11 был в пределах 2,27–8,27 мг/л ( $6,02 \pm 1,77$  мг/л), у 7 – 10,59–17,74 мг/л ( $13,83 \pm 2,68$  мг/л), у 3 – более 20 мг/л ( $30,45 \pm 10,33$  мг/л). У остальных 10 детей превышение нормативных значений уровня альбуминовой фракции на  $10,53 \pm 7,30$  мг/л определяло более глубокие нарушения транспортных функций мембран поврежденных нефронов и отражало нарушение равновесия между проницаемостью гломерулярного фильтра и канальцевой реабсорбцией данного белка.

Мы не отметили достоверных различий по встречаемости типов протеинурии и выраженности дисфункции нефронов между пациентами с разной степенью ГНТ (см. рисунок). Только для 4 детей с пиелэктазией (I степень ГНТ) была характерна тубулярная протеинурия (ИБФ 0,01–0,43), у 2 из них качественный состав белка был представлен только низкомолекулярными фракциями преальбуминов, содержание которых у одного ребенка определял минимальную ( $\sum \text{ltf}$  5,19 мг/л), у другого – умеренную ( $\sum \text{ltf}$  11,64 мг/л) дисфункцию эпителия проксимальных канальцев. У остальных 2 детей тубулярная протеинурия с минимальными ( $\sum \text{ltf}$  1,49 мг/л) и умеренными ( $\sum \text{ltf}$  15,60 мг/л) изменениями реабсорбционной функции нефротелия канальцев имела клубочковый компонент ( $\sum \text{gf}$  0,64, 6,39 мг/л), который оценили как незначительную дисфункцию отдельных клубочков.

Протеинурия у пациентов со II, III и IV степенью ГНТ была представлена тремя типами патоуропрограмм (канальцевым, смешанным и клубочковым), которые определяли разную выраженность дисфункции структурных составляющих большего или меньшего количества нефронов (см. рисунок).

При II степени ГНТ ( $n = 15$ ) с сохранной функцией почек по данным СНСГ наиболее часто (40%;  $n = 6$ ) выявлялся смешанный тип (ИБФ 0,83–1,36) УПГ с минимальной ( $\sum \text{tf} + \sum \text{gf}$  2,59–8,88 мг/л;  $n = 4$ ), умеренной ( $\sum \text{tf} + \sum \text{gf}$  10,74 мг/л;  $n = 1$ ) и выраженной ( $\sum \text{tf} + \sum \text{gf}$  54,06 мг/л;  $n = 1$ ) дисфункцией канальцево-клубочкового аппарата нефронов. Тубулярный тип УПГ (ИБФ 0,27–0,42) с минимальной ( $\sum \text{tf}$  4,21–9,68 мг/л;  $n = 3$ ) и умеренной ( $\sum \text{tf}$  10,68–14,49 мг/л;  $n = 2$ ) дисфункцией канальцев наблюдали у 5 (33%) пациентов. У остальных 4 (27%) больных отметили клубочковый тип протеинурии (ИБФ 2,76–28,4) с минимальными ( $\sum \text{gf}$  5,42–8,57 мг/л;  $n = 2$ ) и умеренно выраженными





Распространенность (в %) патологических типов протеинурии среди детей с разной степенью ГНТ.

( $\Sigma gf$  12,51–18,43 мг/л;  $n = 2$ ) проявлениями изменениями функции гломерул.

Среди 9 больных с III степенью ГНТ клубочковую протеинурию (ИБФ 1,52–40,9) с минимальной ( $\Sigma gf$  3,66–9,17 мг/л;  $n = 3$ ) и умеренной ( $\Sigma gf$  13,85 мг/л;  $n = 1$ ) дисфункцией гломерул определили у 4 (45%). Тубулярный тип УПГ (ИБФ 0,20–0,41) с умеренно выраженной ( $\Sigma ltf$  14,40–19,08 мг/л;  $n = 2$ ) и выраженной ( $\Sigma ltf$  27,43 мг/л;  $n = 1$ ) дисфункцией канальцев установлен у 3 (33%) больных. Смешанный характер УПГ (ИБФ 0,82–1,38) с минимальными нарушениями функции разных отделов нефрона ( $\Sigma tf$  1,5–2,13 и  $\Sigma gf$  1,75–2,07 мг/л) выявили у 2 (22%) детей.

У 3 больных с IV степенью ГНТ со сниженной функцией почки (СНСГ), признаками сонографических изменений структуры почечной паренхимы и интраренального кровотока наблюдали все три патологических типа протеинурии с минимальным смешанным ( $\Sigma tf + \Sigma gf$  6,40 мг/л) и умеренными функциональными нарушениями канальцевого ( $\Sigma ltf$  14,62 мг/л) и клубочкового ( $\Sigma lgf$  16,11 мг/л) отделов нефронов.

Из приведенных данных становится очевидным, что степень ГНТ не является свидетельством функциональных изменений почек. Так, при достаточно выраженной ГНТ имеют место минимальные нарушения функции нефронов по УПГ, а при рентгенологически невыраженной ГНТ с отсутствием отклонений в почечной функции по данным

СНСГ определяются достаточно выраженные изменения функционирования канальцево-клубочкового аппарата нефронов.

В то же время представленные результаты демонстрируют, что, несмотря на отсутствие достоверной взаимосвязи изменений белкового состава мочи со степенью ГНТ, наблюдалась тенденция к повышению частоты встречаемости патологических (смешанных и клубочковых) типов УПГ с преобладанием (качественно и количественно) средне- и высокомолекулярных белковых фракций, а также низкомолекулярных канальцевых уропротеинов (количественно) с возрастанием эктазии чашечно-лоханочной системы почки.

При изучении характера энзимурии у детей с разным типом протеинурии и дисфункцией структурных составляющих нефронов установили статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение активности всех исследуемых уроферментов по сравнению с нормативными значениями (табл. 2), что является прямым подтверждением нарушения нормального функционирования канальцево-клубочкового аппарата почек у детей с гидронефрозом, который выявлен при исследовании белкового профиля мочи.

Согласно данным табл. 2, для пациентов с тубулярным типом протеинурии и минимальной дисфункцией канальцевого эпителия (КД1) было характерно преимущественное повышение активности только мембранно-вязанных ферментов (ЩФ и ГГТ), а при умеренной дисфункции (КД2) отмечали увеличение активности как ферментов канальцевого (ЩФ, ГГТ, ЛДГ), так и клубочкового (ХЭ) происхождения.

При смешанном и клубочковом характере протеинурии выявили более высокий уровень экскреции фермента ХЭ (маркера нарушений гломерулярного фильтра), а также цитозольного канальцевого энзима (ЛДГ) по сравнению с таковым у пациентов с тубулярным типом ( $p < 0,05$ ), что указывает на более выраженные нарушения в функциональных структурах нефрона.

Таблица 2

Активность ферментов (в МЕ/ммоль креатинина) в моче у детей с гидронефрозом в зависимости от выраженности дисфункции нефронов почечной паренхимы ( $n = 31$ )

Фермент мочи	Нормативные значения ферментов, МЕ/ммоль креатинина	Канальцевый тип протеинурии ( $n = 13$ )		Клубочковый тип протеинурии ( $n = 9$ )		Смешанный тип протеинурии ( $n = 9$ )
		степень дисфункции канальцев		степень дисфункции клубочков		степень дисфункции канальцев/клубочков
		КД1 ( $n = 5$ )	КД2 ( $n = 8$ )	ГД1 ( $n = 5$ )	ГД2 ( $n = 4$ )	СД1 ( $n = 9$ )
ЩФ	До 1,38	$3,35 \pm 1,82$ ( $p = 0,06$ )	$4,71 \pm 2,04$ ( $p = 0,73$ )	$5,48 \pm 4,62$ ( $p = 0,07$ )	$2,77 \pm 1,27$ ( $p = 0,76$ )	$3,15 \pm 2,25$ ( $p = 0,04$ )
ГГТ	До 2,14	$6,22 \pm 4,38$ ( $p = 0,18$ )	$10,58 \pm 7,58$ ( $p = 0,50$ )	$10,33 \pm 8,02$ ( $p = 0,33$ )	$8,31 \pm 4,50$ ( $p = 0,32$ )	$10,10 \pm 4,53$ ( $p = 0,29$ )
ЛДГ*	До 2,44	$2,86 \pm 2,36$ ( $p = 0,19$ )	$5,15 \pm 2,11$ ( $p = 0,99$ )	$5,69 \pm 3,19$ ( $p = 0,06$ )	$8,43 \pm 2,04$ ( $p = 0,07$ )	$5,52 \pm 3,56$ ( $p = 0,15$ )
ХЭ	До 0,9	0,20	$9,18 \pm 5,48$ ( $p = 0,46$ )	$7,24 \pm 4,28$ ( $p = 0,01$ )	$31,25 \pm 13,68$ ( $p = 0,50$ )	$12,24 \pm 7,42$ ( $p = 0,56$ )
ПФА	До 6,86	$14,57 \pm 13,53$ ( $p = 0,03$ )	$25,78 \pm 15,42$ ( $p = 0,85$ )	$21,27 \pm 11,73$ ( $p = 0,90$ )	$45,93 \pm 22,31$ ( $p = 0,41$ )	$30,57 \pm 25,47$ ( $p = 0,001$ )

Примечание. КД1, КД2 – минимальная и умеренная степень дисфункции канальцев; ГД1, ГД2 – минимальная и умеренная дисфункции клубочков; СД1 – минимальная дисфункция канальцев/клубочков; \* – достоверность отличия с соответствующим показателем нормы ( $p < 0,05$ );  $p$  – показатель нормальности распределения значений отдельных ферментов мочи среди детей с одинаковым типом протеинурии.

Таблица 3

Показатели ДУПГ у детей с разным вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей ( $n = 26$ )

Коэффициент ДУПГ	Нормативные значения коэффициентов	Вариант нарушения уродинамики ВМП		
		обструктивно-гипертензионный ( $n = 13$ )	обструктивный ( $n = 9$ )	дезадапционный ( $n = 4$ )
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки ( $K_e$ )	$1,00 \pm 0,31$ (0,93–1,07)	$0,44 \pm 0,23$ (0,02–0,75)	$0,14 \pm 0,02$ (0,07–0,26)	$0,76 \pm 0,19$ (0,54–0,95)
Коэффициент адаптации лоханки ( $K_a$ )	$1,00 \pm 0,31$ (0,93–1,07)	$0,40 \pm 0,21$ (0,03–0,72)	$1,93 \pm 0,68$ (1,06–2,91)	$3,36 \pm 1,83$ (1,68–5,49)
Транзиторный коэффициент ПУС ( $K_{pus}$ )	$1,00 \pm 0,31$ (0,93–1,07)	$0,32 \pm 0,22$ (0,01–0,85)	$0,32 \pm 0,16$ (0,18–0,66)	$3,07 \pm 1,80$ (1,43–4,76)

Статистически значимой разницы в средних значениях активности мембранно-связанных (ЩФ и ГГТ) и цитозольного (ЛДГ) ферментов у детей с разными типами протеинурии не отметили, так как содержание отдельных урозимов, как и белковых фракций, экскретируемых с мочой, может значительно варьировать и определяться различной степенью изменения функции и структуры цитомембран отдельных составляющих нефронов почечной паренхимы у каждого ребенка. Среди детей с одинаковым типом протеинурии, имеющих разную дисфункцию канальцево-клубочкового аппарата нефрона, установили различия в средних показателях активности ферментов (КД1 ↔ КД2, ГД1 ↔ ГД2), которые также не достигали статистически достоверной значимости из-за большого разброса данных.

При этом обнаружили, что по мере утяжеления степени дисфункции нефронов при разных типах протеинурии наблюдается закономерное изменение в сторону постепенного нарастания ферментурии, совпадающей с повышением уровня экскреции уропротеинов. Так, средний ПФА повышался, составляя у пациентов с минимальной тубулярной (КД1) и умеренно выраженной гломерулярной (ГД2) протеинурией соответственно  $14,57 \pm 13,53$  и  $45,93 \pm 22,31$  МЕ/ммоль креатинина. Более высокий уровень ( $\Sigma pf > 10$  мг/л) экскреции мочевых маркеров тубулярной (низкомолекулярных протеинов) или клубочковой (средне- и высокомолекулярных белков) дисфункции отметили соответственно при КД2- и ГД2-степени повреждения нефронов.

Результаты корреляционного анализа связей между тубулярной дисфункцией (фракционным уровнем тубулярных белков по  $\Sigma ltf$ ) и активностью ферментов канальцевого эпителия ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), а также между клубочковой дисфункцией (фракционным уровнем гломерулярных белков по  $\Sigma lgf$ ) и содержанием фермента ХЭ в моче ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ) подтверждают согласованность изменений в ферментном и белковом составе мочи у детей с гидронефрозом. О сочетанном повреждении разных отделов нефрона при ГНТ свидетельствует и достоверная связь как между изменениями активности различных ферментов проксимальных канальцев, так и между уровнем экскреции канальцевых ферментов с клубочковым энзимом ХЭ: ЩФ и ГГТ ( $r = 0,72$ ), ЩФ и ЛДГ ( $r = 0,67$ ), ГГТ и ЛДГ ( $r = 0,74$ ), ЛДГ и ХЭ ( $r = 0,84$ ).

Полученные данные позволяют констатировать, что

тубулярный тип протеинурии с КД1 по спектру белковых фракций и ферментов самый легкий вариант дисфункции проксимальных отделов нефронов, который обусловлен только повреждением щеточной каемки и изменением проницаемости плазматической мембраны эпителия и отражает начальные отклонения в функции почечных канальцев. Особенности изменения ферментного состава мочи при других степенях дисфункции нефронов, с выходом в мочу цитозольного фермента ЛДГ и клубочкового фермента ХЭ, свидетельствуют о нарушении структурной целостности цитомембран эпителия проксимальных канальцев и гломерулярной базальной мембраны нефронов, что сопровождается снижением канальцевой реабсорбции фильтруемого протеина и повышением его экскреции с мочой. В связи с тем, что расстройства уродинамики являются одним из ведущих патогенетических факторов прогрессирования почечных изменений, мы провели сравнительный анализ белкового и ферментного состава мочи у детей с разными вариантами нарушения уродинамики, каждый из которых определяется состоятельностью адаптационных возможностей лоханки и ПУС мочеточника в обеспечении транспорта мочи в условиях медикаментозной полиурии. Количественная характеристика вариантов нарушения уродинамики ВМП, установленных методом ДУПГ у 26 пациентов с отсутствием признаков нарушения тубулярной функции почечной паренхимы по данным СНСГ, представлена в табл. 3.

Обструктивно-гипертензионный вариант уродинамики с повышением внутрилоханочного давления из-за низкого комплаенса лоханки (в среднем на 60%) возросшему объему мочи и недостаточности ее эвакуаторных возможностей (в среднем на 56%) по преодолению обструкции ПУС установили у 13 детей с I ( $n = 2$ ), II ( $n = 6$ ) и III ( $n = 5$ ) степенью ГНТ.

Обструктивный вариант уродинамики, при котором нарушения проходимости ПУС определяли снижение эффективности опорожнения лоханки (в среднем на 86%) при отсутствии нарушений ее резервуарной способности, диагностировали у 9 детей со II ( $n = 6$ ) и III ( $n = 3$ ) степенью ГНТ.

Деадапционный вариант с нарушением сократительной функции лоханки в среднем на 24% при адекватной ее реакции на повышенный поток мочи и отсутствии обструкции мочеточника имели 4 ребенка со II степенью ГНТ.

Из данных, приведенных в табл. 4, видно, что у детей с гидронефрозом направленность изменений (по частоте выявления патологических типов УПГ со смешанным и клубочковым характером белка мочи) и степень выраженности дисфункции нефронов были сопряжены с усилением тяжести расстройств уродинамики ВМП.

Умеренную и выраженную дисфункцию канальцев и/или клубочков наиболее часто (46,2%) регистрировали среди 13 пациентов с обструктивно-гипертензионным вариантом уродинамики. При обструктивном варианте у большинства (66,7%;  $n = 6$ )

Таблица 4

**Типы протеинурии и степень дисфункции нефронов у детей с разным вариантом нарушения уродинамики гидронефротической почки (n = 26)**

Вариант нарушения уродинамики ВМП	Тип протеинурии и степень дисфункции нефронов									Число детей (n = 26)
	канальцевый			смешанный			клубочковый			
	мд	уд	вд	мд	уд	вд	мд	уд	вд	
Обструктивно-гипертензионный	2	2	1	3	–	1	2	2	–	13
Обструктивный	–	–	–	3	–	–	4	2	–	9
Деадаптационный	2	1	–	1	–	–	–	–	–	4

Примечание: мд – минимальная, уд – умеренная, вд – выраженная дисфункция канальцев и/или клубочков

больных имела место клубочковая протеинурия с минимальной и умеренной дисфункцией гломерул. Деадаптационные расстройства уродинамики сопровождались в основном функциональными изменениями эпителиальных клеток проксимальных канальцев, что проявилось нарушением реабсорбции низкомолекулярных протеинов.

При проведении корреляционного анализа установили отчетливую взаимосвязь выявленных функциональных изменений клубочково-канальцевого аппарата нефронов (по ИБФ;  $\Sigma$ Prf) с выраженностью нарушений уродинамики ВМП. Так, содержание экскретируемых белковых фракций в моче повышалось при наличии внутрилоханочной гипертензии ( $r = 0,82$ ), снижении адаптационной ( $r = -0,75$ ) и резервуарной ( $r = -0,74$ ) функций лоханки, а также при увеличении степени нарушения проходимости мочеточника на уровне ПУС ( $r = 0,70$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе закономерностей изменения маркерных ферментов повреждения отдельных функциональных структур нефрона у детей с разной степенью ГНТ в зависимости от варианта нарушения уродинамики ВМП (табл. 5).

Данные табл. 5 свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в средних значениях активности мембранно-связанных (ЩФ и ГГТ) и цитозольного (ЛДГ) энзимов и наличии достоверного повышения уровня экскреции ХЭ у больных с обструктивно-гипертензионным характером нарушений уродинамики по сравнению с таковым у пациентов, не имеющих выраженных изменений проходимости ПУС и эвакуаторной функции лоханки.

Однако при индивидуальном анализе характера ферментурии установили, что содержание в моче исследуемых ферментов у каждого ребенка (как и соотношение основных белковых фракций) в значительной мере определялось степенью сохранности функциональных возможностей лоханки и мочеточника в отношении транспорта мочи. Это подтверждалось наличием прямой достоверной корреляции между степенью снижения резервуарной функции лоханки ( $K_{\text{л}}$ ) и активностью в моче ЩФ ( $r = 0,67$ ), ГГТ ( $r = 0,62$ ), ЛДГ ( $r = 0,71$ ) и ХЭ ( $r = 0,63$ ), между степенью снижения эвакуаторной функции лоханки ( $K_{\text{о}}$ ) и активностью ГГТ ( $r = 0,40$ ), ЛДГ ( $r = 0,61$ ), ХЭ ( $r = 0,48$ ). Кроме того, активность ферментурии (по ПФА) была опосредованно связана со степенью функциональной недостаточности ПУС ( $K_{\text{пус}}$ ) мочеточника ( $r = 0,41$ ).

Обобщая полученные данные, отметим, что нарушения уродинамики приводят к изменениям структуры отдельных участков нефрона (повреждение щеточной каймы, нарушение целостности базальной мембраны эпителия проксимальных канальцев и/или капилляров клубочков), что сопровождается

повышением проницаемости цитомембран нефротелия и снижением выполняемых ими реабсорбционной либо фильтрационной функций. Это положение согласуется с данными морфологических исследований о наличии ультраструктурных признаков изменений тубулярных и гломерулярных участков нефрона в биоптатах почечной паренхимы при различных видах врожденных обструктивных уропатий [7, 21, 25].

Различия конкретных уродинамических условий течения гидронефроза приводят к проявлению индивидуальных отклонений в формировании и развитии ренальной дисфункции. В каждом конкретном случае направленность и степень выраженности изменений функций проксимальных отделов нефрона определяются тяжестью расстройств уродинамики, индивидуальными адаптационными возможностями лоханки в поддержании адекватной почечной перфузии и защите от возникновения внутрилоханочной гипертензии, что обеспечивает возможную сохранность почечной паренхимы.

Для каждого ребенка характерен свой индивидуальный диагностический белковый и ферментный состав мочи, который, являясь отражением неспецифической клеточной реакции нефротелия на неблагоприятные воздействия уродинамики, может использоваться урологами как показатель «здоровья» гидронефротической почки при выборе оптимальной тактики ведения.

Таблица 5

**Активность ферментов в моче у детей с гидронефрозом в зависимости от варианта нарушения уродинамики ВМП (n = 26)**

Фермент мочи	Нормативные значения ферментов, МЕ/ммоль креатинина	Вариант нарушения уродинамики ВМП			P
		обструктивно-гипертензионный (n = 13)	обструктивный (n = 9)	деадаптационный (n = 4)	
ЩФ	До 1,38	6,01 ± 3,14 (p = 0,18)	2,77 ± 0,32 (p = 0,18)	5,27 ± 4,71 (p = 0,01)	P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>1-3</sub> > 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05
ГГТ	До 2,14	10,94 ± 7,30 (p = 0,03)	8,89 ± 2,79 (p = 0,58)	9,10 ± 3,17 (p = 0,73)	P <sub>1-3</sub> > 0,05
ЛДГ	До 2,44	7,60 ± 1,85 (p = 0,70)	4,72 ± 1,64 (p = 0,31)	5,39 ± 1,18 (p = 0,14)	P <sub>1-2-3</sub> > 0,05
ХЭ	До 0,9	41,03 ± 15,30 (p = 0,23)	16,41 ± 14,08 (p = 0,21)	9,66 ± 3,31 (p = 0,02)	P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05

Примечание. p – достоверность различий в значениях ферментов мочи внутри группы детей; P – достоверность различий в значениях ферментов мочи при разной степени ГНТ.



Наиболее неблагоприятными в отношении естественного течения гидронефроза являются случаи с обструктивно-гипертензионными и обструктивными нарушениями уродинамики ВМП, которые приводят к умеренным и выраженным изменениям функционирования разных отделов нефрона. Пациенты с данной патологией составляют группу высокого риска по прогрессированию структурно-функциональных изменений почечной паренхимы в период наблюдения. Результаты биохимических исследований в динамике (через 6 и 12 мес) свидетельствуют о повышении частоты выявления смешанного и гломерулярного типов белков мочи в УПГ. Полученные данные заставляют рассматривать вопрос о необходимости проведения раннего эндоскопического или открытого хирургического вмешательства у этих детей для предотвращения дальнейшего ухудшения почечной функции.

Дети с канальцевым типом невыраженной низкомолекулярной протеинурии и функциональными нарушениями оттока мочи из лоханки нуждаются в активном диспансерном наблюдении с проведением мониторинга мочевых маркеров почечного повреждения для своевременного выявления возможных отрицательных изменений и проведения корригирующих мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедов Ю. М., Шарков С. М., Мавлянов Ф. Ш. // Мед. науч. и учебно-метод. журн. – 2005. – № 29. – С. 57–91.
- Бабанин И. Л., Казанская И. В., Ростовская В. В. // Дет. хир. – 2010. – № 2. – С. 15–20.
- Врублевский С. Г., Гуревич А. И., Севергина Э. С. и др. // Дет. хир. – 2008. – № 6. – С. 28–31.
- Габбасова Н. В. Белковый профиль мочи при нефропатиях у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009.
- Гельдт В. Г., Донгак А. А. // Дет. хир. – 2000. – № 2. – С. 41–44.
- Дерюгина Л. А. // Дет. хир. – 2006. – № 2. – С. 49–51.
- Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей: Метод. рекомендации / Фокеева В. В., Длин В. В., Мищенко Б. П. и др. – М., 1989.
- Леонова Л. В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уратий у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009.
- Лямзин С. И. // Омск. науч. вестн. – 2006. – № 3 (37). – С. 186–188.
- Меновщикова Л. Б., Гуревич А. И., Севергина Э. С. и др. // Научно-мед. вестн. Центрального Черноземья. – 2008. – № 33. – С. 25–31.
- Новоселова О. В., Волынич Е. П., Кононова О. В. и др. // Лаборатория. – 2006. – № 1. – С. 7–9.
- Хворостов И. Н., Зоркин С. Н., Смирнов И. Е. // Вопр. соврем. педиатр. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 62–66.
- Яцък С. П., Зубовский Г. А., Фомин Д. К. Способ оценки жизнеспособности почечной паренхимы. Патент № 2270605 от 27.02.2006.
- Becker A. M. // Curr. Opin. Pediatr. – 2009. – Vol. 21, N 2. – P. 207–213.
- Beckers G., Mann H., Melzer H. et al. // J. Urol. (Baltimore). – 2008. – Vol. 179, N 2. – P. 703–707.
- Chevalier R. L., Thornhill B. A., Forbes M. S., Kiley S. C. // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25, N 4. – P. 687–697.
- Christensen E. I., Gburek J. // Pediatr. Nephrol. – 2004. – Vol. 19, N 7. – P. 714–721.
- D'Amico G., Bazzi C. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2003. – Vol. 12, N 6. – P. 639–643.
- Decramer S., Bascands J. L., Schanstra J. P. // World J. Urol. – 2007. – Vol. 25, N 5. – P. 457–465.
- Karnak I., Woo L. L., Shah S. N. et al. // Pediatr. Surg. Int. – 2009. – Vol. 25, N 1. – P. 61–67.
- Klein J., Gonzalez J., Miravete M. et al. // Int. J. Exp. Pathol. – 2011. – Vol. 92, N 3. – P. 168–192.
- Koff S. A. // Pediatr. Radiol. – 2008. – Vol. 38 (suppl. 1). – P. S41–S48.
- Krzemien G., Roszkowska-Blaim M., Szmigielska A. et al. // Pol. Merkur. Lek. – 2008. – Vol. 24 (suppl. 4). – P. S41–S45.
- Madsen M. G., Norregaard R., Frokiaer J., Jorgensen T. M. // J. Pediatr. Urol. – 2011. – Vol. 7, N 2. – P. 105–112.
- Moller J. E., Skriver E. // Virchows. Arch. – 1985. – Vol. 402, N 3. – P. 389–406.
- National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39, N 2 (suppl. 1). – P. S1–S266.
- Onen A. // J. Pediatr. Urol. – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 469–476.
- Schweitzer F. A. // Br. J. Urol. – 1973. – Vol. 45. – P. 2–7.
- Shokeir A., Taha M. // Urology. – 2009. – Vol. 73, N 5. – P. 1016–1020.
- Zampieri N., Zamboni C., Ottolenghi A., Camoglio F. S. // Minerva Urol. Nefrol. – 2009. – Vol. 61, N 4. – P. 325–329.

Поступила 22.09.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.462.03:616.62-008.17-032:611.617]-089.844

Л. Б. Меновщикова, С. Л. Коварский, С. Н. Николаев, Т. А. Склярова, А. Н. Текотов

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ОБЪЕМООБРАЗУЮЩЕГО СИНТЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ВАНТРИС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

Кафедра детской хирургии РГМУ (зав. – проф. [А. В. Гераськин](#))

Семен Львович Коварский, д-р мед. наук, профессор кафедры, seven3150@mail.ru

Мы сообщаем о предварительных результатах эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, с использованием сополимера полиалкоголя полиакрилата (VANTRIS®).

33 пациента отдела урологии детской городской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова в 2009–2011 гг. подверглись инъекции сополимера полиалкоголя полиакрилата. В эту группу вошли 18 мальчиков и 15 девочек, средний возраст составил 3,5 лет (диапазон от 3 мес до 16 лет). Рефлюкс был двусторонним у 14 (42,4%) пациентов и односторонним у 19 (57,6%). Количество рефлюксирующих мочеточников – 47. Рефлюкс IV степени был у 18 (38,9%) больных, III степени – у 22 (46,2%) и II степени – у 7 (14,9%). В среднем количество введенного вещества составило  $0,76 \pm 0,43$  мл. В среднем наблюдение велось 20 мес. Рефлюкс был устранен в 38 (76,7%) случаев, уменьшился до I–II степени в 9 (19,1%) и сохранился в I (2,2%). Обструкция мочеточника возникла у 1 пациента (2,2%), что потребовало выполнения оперативного вмешательства. Показатель эффективности составил 95,6%.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, эндоскопическая коррекция, Вантрис, дети