

особенно в субпопуляции Т-хелперов (gate CD4+), непосредственно отвечающих за развитие активного иммунного ответа. Такую реакцию опережающей экспрессии рецептора клеточной памяти можно отнести к наиболее ранним проявлениям физиологического ответа иммунной системы на инфекционный процесс. У обследованных нами недоношенных детей, имеющих клинические проявления внутриутробных инфекций, реакция опережающего появления антигена клеточной памяти на Т-хелперах отсутствовала.

Таким образом, у недоношенных детей 1-го месяца жизни, имеющих клинические проявления внутриутробных инфекций, выявлена недостаточность компенсаторных функций системы клеточного иммунитета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семикина Е.Л., Зиновьева Т.Е., Копыльцова Е.А., Давыдова И.В., Симонова О.И., Мигали А.В. и др. Возрастная динамика уровня В<sub>1</sub>-лимфоцитов крови у детей. Российский педиатрический журнал. 2008; 4:20-3.
2. Bona C. Neonatal Immunity. Humana Press, USA; New York, 2005: 179-80.
3. Яцък Г.В., Самсыгина Г.А., Стерлигов Л.А. Клиника, диагностика и лечение сепсиса новорожденных и детей грудного возраста. Метод. рекомендации. М.; 1987.
4. Шабалов Н.П., Марков И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. СПб.; 1997.
5. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.Л., Алешкин В.А. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей // Медицинская иммунология. – 2012, Т.14,4-5, 289-94.

#### REFERENCES

1. Semikina E.L., Zinov'eva T.E., Kopyl'cova E.A., Davydova I.V., Simonova O.I., Migali A. V. i dr. Age dynamics of the B1-limffotsitov blood of children. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2008;4: 20-3 (in Russian).
2. Bona C. Neonatal immunity. Humana Press, New York, USA; 2005: 179-80.
3. Jacyk G.V., Samsygina G.A., Sterligov L.A. Clinical features, diagnosis and treatment of neonatal sepsis and infants. Metod. Rekomendacii. M.; 1987 (in Russian).
4. Shabalov N.P., Markov I.V. Antibiotics and vitamins in the treatment of newborns. Spb.; 1997 (in Russian).
5. Topotygina A.P., Semikina E.L., Kopyl'cova E.L., Aleshkin V.A. Age features of the formation of humoral immune response in children. Medicinskaja immunologijaю 2012;14, (4-5): 289-94 (in Russian).

Поступила 07.12.12

Сведения об авторах:

**Сметанина Ольга Юрьевна**, аспирант ФГБУ НИЦЗД РАМН, e-mail: insanebaby@bk.ru; **Беляева Ирина Анатольевна**, д-р мед. наук, зав. отд-нием для недоношенных и новорожденных детей, e-mail: irinaneo@mail.ru; **Копыльцова Елена Анатольевна**, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. централизованной клинко-диагностической лаб., e-mail: Kgemlab@yandex.ru; **Закиров Рустам Шакирович**, д-р мед. наук, врач централизованной клинко-диагностической лаб., e-mail: Kgemlab@yandex.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-02:616.62-008.17-032:611.617]-073.916

**И.Н. Хворостов<sup>1</sup>, И.Е. Смирнов<sup>2</sup>, А.Г. Кучеренко<sup>2</sup>, Н.П. Герасимова<sup>2</sup>, О.В. Комарова<sup>2</sup>, С.Н. Зоркин<sup>2</sup>**

## НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ И ЦИТОКИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОМ РЕФЛЮКСЕ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; <sup>2</sup> ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

*Представлены данные обследования 76 детей в возрасте от 2 до 16 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) различной степени выраженности, одно- и двустороннее поражение выявлялось в соотношении 52,6 и 47,3% соответственно. Определение объема функционирующей почечной ткани проводили при статической нефросцинтиграфии с радиофармпрепаратом технецием-99м – технемом (димеркаптаютантарная кислота, DMSA) активностью 80-600 мегабеккерель, определенной с помощью дозкалибратора. При проведении статической нефросцинтиграфии повреждения почек различной степени выраженности были выявлены у всех обследованных больных. Уменьшение в 2 раза объема функционирующей паренхимы в пораженной почке наблюдалось у больных, начиная с III степени ПМР. Установленные закономерности свидетельствуют, что ведущими факторами нарушений функционального состояния почек является не только степень рефлюкса, но и тип нефросклероза или их сочетание особенно при двустороннем ПМР у детей. Полученные данные свидетельствуют, что ПМР у детей вызывает изменения структурно-функционального состояния почек. При этом нефросцинтиграфия позволяет адекватно оценивать функциональное состояние и резервы почечной паренхимы у детей с ПМР.*

**Ключевые слова:** нефросцинтиграфия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей, цитокины, нефросклероз

*I. N. Khvorostov<sup>1</sup>, I. E. Smirnov<sup>2</sup>, A. G. Kucherenko<sup>2</sup>, N. P. Gerasimova<sup>2</sup>, O. V. Komarova<sup>2</sup>, S. N. Zorkin<sup>2</sup>*

NEPHROSCINTIGRAPHY AND CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF KIDNEY LESIONS IN VESICO-URETERAL REFLUX IN CHILDREN

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Volgograd State Medical University", 1, Pavshikh Bortsov Sq. Volgograd, 400131; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991

*There presented data of the examination of 76 children aged 2 to 16 years, with different grades of vesicoureteral reflux (VUR), one and bilateral lesions were detected in the ratio of 52.6% and 47.3%, respectively. The detection of a functioning renal tissue was performed with static nephroscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceutical Technemek  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$  labeled dimercaptosuccinic acid, ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA), having activity of 80-600 megabecquerel (MBq), determined with dose calibrator. During static nephroscintigraphy kidney damage of varying severity were observed in all patients. 2-fold reduction of functioning parenchyma in the affected kidney was observed in patients beginning from VUR grade  $\geq 3$ . The found evidences show that main factors of renal function disorders are not only the reflux grade, but also the type of nephrosclerosis, or their association, especially in bilateral VUR in children. The obtained data indicate that VUR in children causes changes in the structural and functional state of the kidneys. In this nephroscintigraphy allows to adequately assess functional status and renal parenchyma reserve in children with VUR.*

**Key words:** *nephroscintigraphy, vesicoureteral reflux in children, cytokines, nephrosclerosis*

Возросший интерес к оценке функционального состояния почек при обструктивных уропатиях (ОУ) у детей связан с расширением возможностей раннего выявления пороков развития мочевой системы и появлением новых технологий диагностики и лечения ОУ. Анализ отдаленных результатов лечения свидетельствует, что у 16–40% детей течение ОУ осложняется присоединением пиелонефрита, формированием нефросклероза, развитием артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности (ХПН) [1,2]. Неоднозначная трактовка результатов лечения ОУ связана с отсутствием единых представлений о механизмах развития нефросклероза и использованием различных методов его выявления. Знание патогенеза склеротических изменений позволит практическому врачу выработать индивидуальную тактику ведения пациента на этапе консервативного лечения или после оперативного устранения обструкции, что может существенно улучшить результаты лечения [3,4].

В настоящее время признается, что повреждение почек при ОУ является непрерывным процессом ремоделирования тубулоинтерстициальной ткани, в котором выделяют несколько стадий формирования нефросклероза: активацию клеток, повреждение ткани почек, фиброгенные изменения и деструктивные реакции. Следствием обструкции является рост активности ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ММП) - ТМР-1, угнетение трансформации плазминогена в плазмин, снижение активности ММП (преимущественно ММП-2 и ММП-9) и избыточное накопление белков внеклеточного матрикса (ВКМ) [5,6,7]. Рост объема интерстиция ведет к развитию гипертрофии мышечного слоя и сужению просвета сосудов, потере эластичности сосудистой стенки, способствуя дальнейшему ограничению органного кровотока с формированием паренхиматозно-капиллярного блока, характерного для ХПН [8,9].

При этом сохраняющиеся нарушения уродинамики и снижение внутривисцеральной гемодинамики являются ведущими факторами, определяющими направленность и скорость развития склеротических изменений, которые пока еще недостаточно изучены при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР).

Особенности течения ПМР состоят в том, что ранние клинические проявления из-за неспецифичности могут быть не распознаны до момента развития почечных осложнений, особенно при одностороннем поражении. Структурные нарушения долгое время компенсируются гиперфильтрацией оставшихся нефронов, несмотря на продолжающееся повреждение клеток канальцев и клубочков в случае сохраняющейся обструкции. Поскольку почка не обладает способностью к регенерации, изучение механизмов повреждения клеток и поиски методов их эффективного предотвращения при ПМР являются важной задачей. В этом плане особую роль могут играть скинтиграфические исследования функционального состояния почек у детей [10,11,12], что определило цель данной работы.

#### Материалы и методы

В клинических условиях было комплексно обследовано 76 детей с ПМР в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст  $9,8 \pm 4,1$  лет). Девочек было в 1,7 раза больше (63,1%), чем мальчиков (36,9%). Большинство (51,2) больных было обследовано в возрасте старше 7 лет. Все обследованные больные были распределены на группы: 17 детей с ПМР I – II степени составили 1А группу, из них односторонний ПМР был диагностирован у 9, двусторонний – у 8 детей. С ПМР III степени (1Б группа) было обследовано 40 больных, у них в равном соотношении (50%) обнаруживали одно и двустороннее поражение. ПМР IV-V степени (1В группа) был диагностирован у 19 детей (односторонний у 11, двусторонний у 8 детей). В целом по группе одно- и двустороннее поражение выявлялось примерно в равном соотношении (52,6 и 47,3% соответственно). Референтную группу составили 15 условно здоровых детей того же возраста. Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Перед проведением исследований у всех больных было получено информированное согласие. Для получения сопоставимых результатов были соблюдены следующие условия: стационарное обследование; использование комплексного подхода с целью установления точного диагноза; применение стандартных методов сбора, хранения, обработки образцов исследуемого материала (крови, мочи).

Концентрации трансформирующего фактора роста (ТФР- $\beta_1$ ) в сыворотке крови и моче измерялись методом твердофазного энзим-связанного им-

Для корреспонденции: Хворостов Игорь Николаевич, д-р мед. наук, доц. каф. детской хирургии Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: khvorostov@yandex.ru

муносорбентного анализа (ELISA) на анализаторе ELISAMat 3000 ("DRG", США) с использованием коммерческих наборов. Определение концентрации оксида азота (NO) в сыворотке крови и моче проводили аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (США) при длине волны 520 нм. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кунахана – Баррата:  $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 40 \cdot \text{рост} (см) / \text{креатинин сыворотки} (мкмоль/л)$  и по стандартной клиренс-методике [8]. Изменения СКФ оценивали по классификации хронических болезней почек (NKF, США): 1 стадия – случаи с выявленными признаками заболевания почек при сохранной их функции ( $СКФ \geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 2-я стадия – легкое снижение ( $СКФ \geq 60 - 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 3-я стадия – умеренное снижение ( $СКФ - \text{до } 30 - 59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 4-я стадия – тяжелое повреждение функции почек ( $СКФ - 15 - 29$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 5-я стадия – терминальная ХПН ( $СКФ < 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [13].

Рентгенологическое обследование больных (экскреторная урография, микционная цистоуретрография, антеградная и ретроградная уретеропиелогграфия) проводилось согласно общепринятым стандартам с использованием йодсодержащих контрастных соединений [14].

При наличии противопоказаний к проведению рентгенологических методов обследования для оценки функционального состояния почек применяли радионуклидные исследования [11,15]. Для определения объема функционирующей почечной ткани выполняли статическую нефросцинтиграфию с радиофармпрепаратом (РФП) технецием-99м – технеком (димеркаптоянтарная кислота, DMSA) активностью 80-600 мегабеккерель (МБк), определенной с помощью дозкалибратора. Высокая информативность радионуклидного исследования позволяла не проводить экскреторную урографию [14]. Метод не требует специальной подготовки больного. Дополнительным преимуществом нефросцинтиграфии является профилактика побочных действий йодсодержащих препаратов и низкая лучевая нагрузка на гонады (по сравнению с урографией) [15]. На основании данных нефросцинтиграфии можно судить о степени снижения функционирующей паренхимы, характере,

размере и локализации очага нефросклероза по снижению накопления РФП в паренхиме почки. Технеком избирательно захватывается проксимальными почечными канальцами и удерживается в них в течение 4-6 ч. Запись скинтиграмм производили в двух проекциях (передней и задней) или в нескольких проекциях через 2-4 ч (в зависимости от выраженности почечной недостаточности) после внутривенного введения РФП с помощью гамма-камеры Millennium MG.

На скинтиграммах определяли захват РФП каждой почкой путем подсчета количества импульсов, исходящих из почки, и вычитания импульсов, исходящих от окружающих тканей. Оценивали величину и количество очагов нефункционирующей паренхимы, степень снижения накопления РФП в очаге, сравнивая захват РФП одной почкой относительно обеих почек, принимая захват РФП обеими почками за 100% [15].

В некоторых случаях, при несимметричном поражении, для оценки вклада каждой почки в суммарное накопление рассчитывали индекс интегрального захвата (ИИЗ) [11,15]. Значения ИИЗ в интервале 45-70 усл. ед. указывали на нормальную жизнеспособность почечной паренхимы. При значении ИИЗ менее 45 диагностировали снижение объема функционирующей ткани почек. Для определения состояния замыкательной способности уретрального сфинктера, слизистой мочевого пузыря и детрузора, уточнения места расположения устьев мочеточников проводили цистоскопию с помощью эндоскопического педиатрического набора ("Storz", Germany).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы SPSS for Windows. Достоверность различий показателей в группах оценивалась с помощью непараметрического теста Уилкоксона-Манна-Уитни и считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При проведении статической нефросцинтиграфии повреждения почек различной степени выраженности были выявлены у всех обследованных больных (табл.1). Как видно из представленной таблицы, у детей с двусторонним ПМР, начиная с 1Б группы,

Таблица 1

Структурно-функциональное состояние почек у детей с двусторонним ПМР ( $M \pm m$ )

Группа	ИИЗ <sub>с</sub> (усл.ед)	ИИЗ <sub>л</sub> (усл.ед)	ИИЗ <sub>п</sub> (усл.ед)	СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	1/Сг, мг%
1А группа (n=8)	100,0± 18,7	44,0± 5,9	61,3± 5,6	87,7±5,8	5,5±0,2	45,4±13,5	1,5± 0,1*
1Б группа (n=20)	81,6± 7,4	38,6± 7,1	44,8± 11,2	73,0±5,2*	4,6±0,3	60,0±4,9	1,5±0,1*
1В группа (n=8)	69,7± 11,7**	21,6±15,1**	38,3± 16,4	58,2±12,2*	7,0±1,03*	88,2±10,7*	1,0± 0,1*
Контроль	92-140	46-70	46-70	95,8±7,6	4,2±0,2	54,4± 7,9	1,8±

Примечание. Здесь и в табл. 2-5: ИИЗ<sub>с</sub> - суммарный индекс интегрального захвата, ИИЗ<sub>п</sub> - индекс интегрального захвата правой почкой, ИИЗ<sub>л</sub> - индекс интегрального захвата левой почкой; 1/Сг - показатель индекса, обратного креатинину. Контрольные величины ИИЗ<sub>с</sub> представлены по данным Яцык С.П с соавт. (2004); \* - звездочкой отмечены уровни значимости различий показателей по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), \*\* - уровни значимости по сравнению с 1А группой.

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния почек у детей односторонним пузырно-мочеточниковым рефлюксом ( $M \pm m$ )

Группа	ИИЗ <sub>с</sub> (усл.ед)	ИИЗ <sub>п</sub> (усл.ед)	ИИЗ <sub>з</sub> (усл.ед)	СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	1/Сг, мг%
1А (n=9)	130,5±9,1	63,0±10,1	63,1±14,1	100,0±7,0	5,3±0,4	47,1±1,3	1,6±0,09*
1Б (n=20)	104,7±10,9	36,8±12,3**	67,8±7,1	84,0±4,2	5,6±0,8	63,0±7,4	1,5±0,1*
1В (n=11)	79,6±10,5^	23,3±13,3**	56,3±11,9	62,7±10,2*	4,8±1,0	56,0±8,3	1,34±0,09*
Контрольная	92-140	46-70	46-70	95,8±7,6	4,2±0,2	54,4±7,9	1,8±0,1

Примечание. Сокращения: ИИЗ<sub>п</sub> - индекс интегрального захвата поврежденной почкой, ИИЗ<sub>з</sub> - индекс интегрального захвата здоровой почкой; \* - уровень значимости различий по сравнению с 1А группой ( $p < 0,05$ ), \*\* - уровень значимости различий по сравнению с величиной ИИЗ в контралатеральной почке ( $p < 0,05$ ).

определяются поражения почек, проявляющиеся снижением показателей как суммарного, так и индивидуального ИИЗ. Обращает на себя внимание тенденция к снижению показателя 1/Сг, значений СКФ, увеличение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови с увеличением степени рефлюкса, что сопровождалось уменьшением объема функционирующей паренхимы и было максимально выражено у больных 1В группы. Кроме этого обнаружено, что у больных 1В группы величины ИИЗ справа и слева различались (в среднем в 1,5 раза), что, вероятно, обусловлено разными типами поражения почечной паренхимы, несмотря на симметричность степени рефлюкса. Установлено, что у больных 1Б группы величины ИИЗ снижались практически до нижней границы нормы. Получить истинное представление о степени уменьшения пораженной функции почки при одностороннем ПМР по значению суммарного ИИЗ весьма затруднительно. Поэтому результаты исследования у детей односторонним ПМР представлены нами отдельно (табл. 2). При этом установлено, что с увеличением степени рефлюкса тенденция к снижению ИИЗ пораженной почкой сохранялась, но

накопительная функция почки с контралатеральной стороны не изменялась во всех случаях. Уменьшение объема функционирующей паренхимы в 2 раза в пораженной почке ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковыми показателями у детей 1А группы наблюдалось у больных начиная с III степени ПМР (36,8±12,3 усл.ед.). Максимально выраженные изменения выявлены у больных 1В группы: снижение суммарного ИИЗ (79,6±20,5 усл.ед.) в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и пораженной почкой в 2-3 раза (23,3±13,3 усл.ед.) сопровождалось снижением СКФ в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и величины 1/Сг в 1,3 раза, что свидетельствует о развитии функциональных изменений, связанных с нарушением структуры почечной ткани.

Для определения активности процессов воспаления и склерозирования почечной ткани у больных с ПМР нами был проведен сравнительный анализ динамики продукции ТФР-β<sub>1</sub> и NO (табл.3). Было выявлено, что с увеличением степени рефлюкса, концентрации NO в сыворотке крови увеличивались в 1,5-2,5 раза ( $p < 0,05$ ) у детей во всех группах. При этом максимальные значения NO, превышающие контрольные в 2-2,5 раза, определялись у больных 1Б и 1В групп независимо от одно- или двустороннего поражения. Установлено, что выраженность увеличения концентрации NO в моче зависела как от характера поражения (одно- и двустороннее), так и от степени ПМР. При одностороннем ПМР, с увеличением его степени, обнаружена тенденция к повышению ( $p < 0,05$ ) экскреции NO во всех группах в среднем в 5-5,7 раза. Напротив, при двустороннем поражении динамика была обратной: экскреция NO снижалась, достигая минимальных (103,1±38,4 мкМ/л) значений у больных 1В группы, которые, однако, превышали ( $p < 0,05$ ) контрольные показатели в 5 раз. Одновременно было установлено, что максимально высокие уровни ТФР-β<sub>1</sub> в сыворотке крови, обладающего просклеротическим эффектом, достоверно ( $p < 0,05$ ) превышали контрольные показатели и определялись у больных с двусторонним ПМР I-II степени, односторонним ПМР III степени и ПМР IV-V степени, что является свидетельством активного течения процессов склерозирования

Таблица 3

Содержание NO в сыворотке крови и моче, ТФР-β<sub>1</sub> в сыворотке крови у детей ПМР ( $M \pm m$ )

Группа	Сторона поражения	NO <sub>к</sub> (мкМ/л)	NO <sub>м</sub> (мкМ/л)	ТФР-β <sub>1</sub> (нг/мл)
1А	Односторонний	51,2±12,4*	121,2±21,7*	6,4±0,7
	Двусторонний	58,7±14,5*	190,3±16,1*	8,0±1,8*
1Б	Односторонний	78,7±11,2*	130,8±2,0*	7,6±1,0*
	Двусторонний	72,0±6,8*	112,0±23,1*	6,6±0,6
1В	Односторонний	86,7±17,5*	140,2±32,7*	7,4±1,2*
	Двусторонний	76,1±8,4*	103,1±38,4*	6,0±0,4
Контрольная		39,9±3,8	24,2±2,4	4,1±0,06

Примечание. NO<sub>к</sub> - концентрация оксида азота в сыворотке крови, NO<sub>м</sub> - суточная экскреция оксида азота с мочой, ТФР-β<sub>1</sub> - трансформирующий фактор роста бета-1; \* - уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Таблица 4

Структурно-функциональное состояние почек у больных односторонним ПМР в зависимости от скинтиграфического типа поражения почечной паренхимы ( $M \pm m$ )

Показатели	1А группа (n=9)	1Б группа (n=20)			1В группа (n=11)		Контроль
	Скинтиграфический тип поражения паренхимы почек						
	1-й тип	1-й тип	2-й тип	3-й тип	2-й тип	3-й тип	
ИИЗ <sub>п</sub> (усл.ед)	63,0±10,0	59,2±1,7	49,4±4,6	35,7±3,4**	41,1±9,0**	28,2±6,8**	46-70
Креатинин (мкмоль/л)	47,0±0,3	48,5±3,5	47,2±6,1	64,6±5,0	49,1±8,0	54,2±18,6	54,4±7,9
Мочевина (ммоль/л)	3,9±0,45	4,1±1,2	6,8±1,6	4,2±0,05	5,6±0,8	4,6±0,1	4,2±0,2
СКФ	104,7±5,03	106,0±3,0	98,3±4,5	85,3±6,9	82,0±12,1	73,3±8,5	95,8±7,6
1/Сг	1,6±0,03	1,6±0,03	1,3±0,1*	1,5±0,1*	1,3±0,1*	1,4±0,06*	1,8±0,1

Примечание. Здесь и в табл. 5 ИИЗ<sub>п</sub> – индекс интегрального захвата пораженной почкой; \* – уровень значимости различий по сравнению с контролем; \*\* – уровень значимости различий по сравнению с величиной ИИЗ при 1 типе поражения почечной паренхимы ( $p < 0,05$ ).

почечной ткани у больных детей с ПМР [16]. Учитывая антимиотическое и антипролиферативное действие NO, его гиперпродукция отражает высокий уровень экспрессии iNOS в клетках канальцев [17]. Можно полагать, что повреждение клеток почечных канальцев вызывает гиперэкспрессию iNOS. Таким образом, увеличение продукции NO является неблагоприятным фактором, свидетельствующим об активном течении воспалительного процесса, и отражает степень и объем повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек при ПМР. Следовательно, тенденция к снижению эндогенной продукции NO, выявленная у детей с двусторонним ПМР III-V степеней и выраженным снижением объема функционирующей паренхимы, может явиться неблагоприятным признаком прогрессирующего течения воспалительного процесса в почках с возможным исходом в нефросклероз, вследствие уменьшения канальцевых структур, способных к экспрессии iNOS [17,18]. В этой связи нами проведен сравнительный анализ структурно-функционального состояния почек у детей с ПМР в зависимости типов нефросклероза, выявленных при нефроскинтиграфии (табл.4).

При качественном анализе скинтиграмм у обследованных детей 1А группы с односторонним поражением на стороне рефлюкса выявлен 1 скинтиграфический тип поражения почечной паренхимы. При этом суммарная накопительная функция почек не изменялась. Величина ИИЗ в пораженной почке ( $63,0 \pm 10,0$  усл.ед.) соответствовала нормативным значениям. У больных 1Б группы при одностороннем ПМР суммарная накопительная функция почек также не изменялась. На стороне ПМР при качественном анализе скинтиграмм в равном соотношении (по 35%) обнаруживались поражения 2-го и 3-го типа, в 30% случаев – изменения 1 типа. Снижение захвата РФП пораженной почкой (в среднем на 40%), сопровождающееся снижением СКФ и уменьшением размеров органа, обнаружено только у детей с 3-м типом изменений на скинтиграммах. Интересно, что у 2 больных, несмотря на односторонний ПМР, в контралатеральной почке опреде-

лялись очаги нефросклероза 2 типа. У больных 1В группы с односторонним ПМР были обнаружены глубокие структурно-функциональные изменения почек, которые выражались в снижении как индивидуальной, так и суммарной накопительной функции органа. У 54,5% обследованных детей при проведении сканирования выявлены очаговые изменения 2-го типа, а у остальных 45,5% больных – 3-й тип нефросклероза. Величины ИИЗ ( $41,1 \pm 9,0$  усл.ед.) у больных с 2 типом поражения примерно соответствовали таковым значениям, полученным при обследовании больных с ПМР III степени. Показатели ИИЗ пораженных почек достоверно снижались в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными значениями у больных с 3-м типом поражения ( $28,2 \pm 6,8$  усл.ед.). Снижение ИИЗ ниже  $30,5 \pm 0,7$  усл.ед. трактовалось как признак структурной дезорганизации почки с резким снижением объема функционирующей паренхимы, что сопровождалось во всех случаях снижением величины СКФ до II стадии. Скинтиграфические признаки очагового поражения почечной паренхимы 1-го типа в контралатеральной почке при одностороннем поражении были обнаружены у 3 детей с ПМР I-V степеней. Необходимо отметить, что, несмотря на значительные изменения структурного состояния почек у больных со 2-м и 3-м типами нефросклероза, значимых отклонений биохимических показателей, свидетельствующих о нарушении функции почек, у этих больных не было выявлено, что свидетельствует о низкой диагностической значимости креатинина и мочевины в плане определения степени повреждения почек у больных детей с односторонним ПМР в условиях функционально сохранной контралатеральной почки [6,8,19].

Таким образом, у больных с односторонним ПМР первый скинтиграфический тип поражения паренхимы почек характеризовался значимым увеличением ( $p < 0,05$ ) концентраций NO в сыворотке крови и в моче, что свидетельствует об адаптивных изменениях в почках, которые можно определить как пресклеротическую стадию ОУ. У больных со 2-м типом поражения почечной паренхимы было установлено мак-

Таблица 5  
Структурно-функциональное состояние почек у больных двусторонним ПМР в зависимости от типа поражения почечной паренхимы ( $M \pm m$ )

Изучаемый показатель	Сцинтиграфический тип поражения паренхимы			Контрольная группа
	1-й тип	2-й тип	3-й тип	
ИИЗ <sub>с</sub> , усл.ед.	110,2±12,1	88,6±12,5	69,2±12,3**	92-140
ИИЗ <sub>п</sub> , (усл.ед)	60,0±8,9	46,3± 8,6*8	31,0± 6,4**	46-70
Креатинин, мкмоль/л	48,0± 1,1	49,0±8,0	94,1± 12,1*	54,4± 7,9
Мочевина, ммоль/л	5,0±0,32	5,1±0,85	5,6± 0,1*	4,2 ± 0,2
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	78,4±12,1	82,1±16,4	72,2±11,9*	95,8± 7,6
1/Сг, мг/%	1,85±0,1	1,8±0,2	1,3± 0,06*	1,8±0,1

симально значимое увеличение концентраций NO в сыворотке крови, и в моче превышающие ( $p < 0,05$ ) контрольные значения в 2 и 7,5 раза соответственно, и сопровождающиеся снижением ( $p < 0,05$ ) показателя ИИЗ в 1,5–2 раза (46,4±7,5 усл.ед.). Формирование 3 типа нефросклероза проявлялось снижением ( $p < 0,05$ ) ИИЗ (21,3±6,4 усл.ед.) на фоне уменьшения концентраций NO в сыворотке крови и в моче.

Следует отметить, что у больных детей с двусторонним ПМР провести подобную оценку затруднительно в силу асимметричности выявляемых изменений, поскольку у одного больного возможны варианты сочетания разных типов поражения почечной паренхимы, несмотря на одинаковую степень рефлюкса. В этом случае величины ИИЗ изменяются в зависимости от сочетания сцинтиграфических типов поражения почечной паренхимы, которые могут различаться у одного больного независимо от степени ПМР. Например, у больных 1А группы с двусторонним ПМР встретилось сочетание всех трех типов нефросклероза. У больных 2Б группы преимущественно обнаруживали сочетанные поражения 2-го типа (45%), примерно в равном соотношении (25 и 30%) обнаруживалось сочетание 1-го и 3-го типов нефросклероза в разных почках. У больных 2В группы выявлялись очаговые изменения 3-го типа с одной стороны и 2-го типа с другой.

В связи с указанными особенностями, выявленными при оценке нефросцинтиграмм у больных с двусторонним поражением, мы сочли возможным представить количественные показатели сцинтиграфии и структурно-функционального состояния почек в зависимости от типов нефросклероза без учета степени ПМР. Основным критерием оценки явилась симметричность сочетания типов поражения почечной паренхимы на сцинтиграммах (табл. 5). Как показано в табл. 5 у больных с двусторонним ПМР независимо от степени рефлюкса при обнаружении 2 и 3 типов нефросклероза, выявлялось снижение показателей как суммарного, так и индивидуального ИИЗ. Наиболее значимые различия показателей общего и индивидуального ИИЗ в сторону их уменьшения в 1,4 и 1,5 раза были установлены у больных с вто-

рым (соответственно 88,6±12,5 усл.ед. и 46,3±8,6 усл.ед.) и третьим типами нефросклероза в 2,1 и 1,9 раза (соответственно 69,2±12,3 усл.ед. и 31,0±6,4 усл.ед.). Выявление двустороннего поражения 3 типа сопровождалось значимым ( $p < 0,05$ ) увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови в 1,7 раза, снижением величины СКФ в 1,7 раза по сравнению с контролем, и показателя 1/Сг ( $p < 0,05$ ) в 1,3 раза (1,3±0,06), что указывает формирование глубоких органических изменений, связанных с прогрессирующим уменьшением функций почек, проявляющихся изменением биохимических показателей.

Установленные закономерности свидетельствуют, что одним из факторов, определяющих выраженность нарушен-

ний функционального состояния почек, является степень рефлюкса, а тип нефросклероза или, что более важно, их сочетание особенно при двустороннем ПМР у детей. В этом смысле уместно вспомнить о концепции В.Вреннер [4], согласно которой гиперфилтрация сохраненных нефронов компенсирует частичную утрату функции поврежденной почки [3,4], что объясняет отсутствие изменений биохимических показателей функции почек у больных и с 1-м и 2-м типом поражения почечной паренхимы. С нарастанием степени выраженности нефросклероза гиперфилтрация ослабевает, что проявляется изменением лабораторных показателей характерных для больных с 3-м типом нефросклероза. При двустороннем ПМР продукция NO также достоверно повышалась, и была максимальной у больных с нефросклерозом 2-го типа. Наиболее значимые различия показателей общего и индивидуального ИИЗ в сторону их уменьшения были установлены у больных со 2-м (соответственно в 1,4-1,5 раза) и 3-м (соответственно в 2,1 и 1,9 раза) типами нефросклероза. Выявление двустороннего поражения 3-го типа также сопровождалось значимым увеличением концентраций креатинина в сыворотке крови и снижением величины СКФ в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой.

Приведенные выше данные свидетельствуют, что ПМР у детей вызывает изменения структурно-функционального состояния почек. В этих условиях нефросцинтиграфия позволяет адекватно оценивать функциональное состояние и резервы почечной паренхимы у детей с ПМР. Качество получаемых сцинтиграмм и информативность нефросцинтиграфии не зависят от степени ПМР и сроков ее выполнения: в процессе динамического наблюдения при наличии рефлюкса или в анамнезе заболевания после проведения оперативного лечения. Результаты исследований позволяют заключить, что с увеличением степени рефлюкса наблюдается уменьшение объема функционирующей паренхимы почек, сопровождающееся снижением захвата РФП. Причем при одностороннем поражении суммарная накопительная функция почек может не изменяться, компенсируясь за счет функционального резерва здорового органа.

В связи с этим представляется значимым для диагностики определение активности воспалительного процесса для выявления степени повреждения почечной паренхимы при ОУ у детей, а последующее проведение сцинтиграфии способствует более точному количественному определению сохранного объема почечной паренхимы [11,12]. В этих условиях диагностические показания к применению нефросцинтиграфии у больных с ПМР могут быть расширены и не должны ограничиваться только случаями, когда имеется уменьшение размеров или стойкое нарушение функционального состояния почек.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е.* Обструктивная уропатия. Урология. 2005; 4: 73-6.
2. *Klahr S.* Obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 1998;54: 286-300.
3. *Hostetter T.H.* Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003 Mar; 23 (2): 194-9.
4. *Brenner B.M., Mackenzie H.S.* Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int.* 1997; 63 (suppl.): 124-7.
5. *Леонтьева Ю.А., Паунова С.С., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Новикова В.М., Ревенкова Л.А.* и др. Концентрация в моче матричных металлопротеиназ-2 и -9 и их тканевых ингибиторов у детей с пиелонефритом. *Клиническая нефрология.* 2011;5: 54-7.
6. *Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е.* Цитокины и апоптоз при обструктивных уропатиях у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2007; 6: 31-5.
7. *Паунова С.С., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Ольхова Е.Б.* Изменения продукции цитокинов при формировании рефлюкс-нефропатии у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2009; 1: 18-23.
8. *Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е.* Значение определения уровней цитокинов при обструктивных уропатиях у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2005; 2: 45-9.
9. *Eddy A.A.* Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15 (3-4): 290-301.
10. *Oriuchi N., Onishi Y., Kitamura H.*, et al. Noninvasive measurement of renal function with 99mTc-MAG3 gamma-camera renography based on the one-compartment model. *Clin. Nephrol.* 1998; 50 (5): 289-94.
11. *Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И.* Новый способ определения объема функционально активной ткани почек у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 2: 48-51
12. *Bhatt M.K., Bartlett M.L., Mallitt K.A.*, et al. Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. *Nucl. Med. Commun.* 2011; 32(11): 1088-94.
13. *Szabo Z, Alachkar N, Xia J, Mathews WB, Rabb H.* Molecular imaging of the kidneys. *Semin Nucl Med.* 2011; 41(1): 20-8.
14. *Дворяковский И.В., Цыгина Е.Н., Смирнов И.Е., Дворяковская Г.М., Аникин А.В., Зоркин С.Н.* и др. Оптимизация тактики диагностической визуализации различных форм патологии почек и мочевыводящих путей у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 3: 11-5.
15. *Piepsz A.* Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. *Eur. Journal of Radiol.* 2002; 43: 146-53.
16. *Docherty N.G., Perez-Barriocanal F, Balboa N.E., Lopez-Novoa J.M.* Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney. *Ren. Fail.* 2002; 24 (4): 391-406.
17. *Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В.* Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2009; 2: 34-8.
18. *Смирнов И.Е., Шапов Б.К., Шарков С.М., Кучеренко А.Г., Яцык С.П.* Биомаркеры в диагностике мегауретера у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 3: 31-6.
19. *Renard-Penna R., Marcy P.Y., Lacout A., Thariat J.* Imaging of the kidney. *Bull. Cancer.* 2012; 99 (3): 251-62.

#### REFERENCES

1. *Khvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov I.E.* Obstructive uropathy. *Urology.* 2005; 4: 73-6 (in Russian).
2. *Klahr S.* Obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54: 286-300.
3. *Hostetter T.H.* Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003 Mar; 23 (2): p.194-9.
4. *Brenner B.M., Mackenzie H.S.* Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int.* 1997; 63 (Suppl.): 124-7.
5. *Leonty'eva Yu.A., Paunova S.S., Smirnova I. E., Kucherenko A.G., Novikova V.M., Revenkova L.A.* et al. Urine concentration of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their tissue inhibitors in children with pyelonephritis. *Klinicheskaya nephrologiya.* 2011; 5: 54-7 (in Russian).
6. *Khvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov I.E.* Cytokines and apoptosis in obstructive uropathy in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2007; 6: 31-5 (in Russian).
7. *Paunova S.S., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Olchova E.B.* Changes in cytokines production during formation of reflux nephropathy in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 1: 18-23 (in Russian).
8. *Khvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov I.E.* The importance of cytokines levels measurement for obstructive uropathies in children. *Vestnik Volgogradskogo medicinskogo universiteta.* 2005; 2: 45-9 (in Russian).
9. *Eddy A.A.* Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15 (3-4): 290-301.
10. *Oriuchi N., Onishi Y., Kitamura H.* Noninvasive measurement of renal function with 99mTc-MAG3 gamma-camera renography based on the one-compartment model. *Clin. Nephrol.* 1998; 50(5): 289-94.
11. *Smirnov I.E., Gerasimova N.P., Komarova N.L., Viduykov V.I.* A new procedure for estimation of the volume of functionally active renal tissue in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 2: 48-51 (in Russian).
12. *Bhatt M.K., Bartlett M.L., Mallitt K.A.* Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. *Nucl. Med. Commun.* 2011; 32 (11):1088-94.
13. *Szabo Z, Alachkar N, Xia J, Mathews W.B., Rabb H.* Molecular imaging of the kidneys. *Semin. Nucl. Med.* 2011; 41 (1): 20-8.
14. *Dvoryakovskiy I.V., Tsygina E.N., Dvoryakovskaya G.M., Smirnov I. E., Anikin A.V., Zorkin S.N.* et al. Optimization of diagnostic imaging tactics for different forms of renal and urinary tract diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 3: 11-5 (in Russian).
15. *Piepsz A.* Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. *Eur. Journal of Radiol.* 2002; 43: 146-53.
16. *Docherty N.G., Perez-Barriocanal F, Balboa N.E., Lopez-Novoa J.M.* Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney. *Ren. Fail.* 2002; 24 (4): 391-406
17. *Margieva T.V., Smirnov I.E., Timofeeva A.G., Kucherenko A.G., Sergeeva T.V.* Endothelial dysfunction for different forms of chronic glomerulonephritis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 2: 34-8 (in Russian).
18. *Smirnov I.E., Shamov B.K., Sharkov S.M., Kucherenko A.G., Yatsyk S.P.* Biomarkers in the diagnosis of megaureter in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 3: 31-6 (in Russian).
19. *Renard-Penna R., Marcy P.Y., Lacout A., Thariat J.* Imaging of the kidney. *Bull. Cancer.* 2012; 99 (3): 251-62.

Поступила 12.12.12

Сведения об авторах:

**Смирнов Иван Евгеньевич**, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Кучеренко Алла Георгиевна**, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: kucherenko@nczd.ru; **Герасимова Надежда Петровна**, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Комарова Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. нефрологического отделения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: komarova@nczd.ru; **Зоркин Сергей Николаевич**, д-р мед. наук, проф., зав. урологическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: zorkin@nczd.ru