

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ И РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЕЙ

А. М. Мамбетова, Р. А. Жетишев
Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных нефрологических синдромов. Ведущими механизмами, способствующими развитию АГ при заболеваниях почек, являются активация прессорных гормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, симпатoadреналовой), повышенная продукция эндотелинов, угнетение депрессорных гормональных систем, нарушение водно-электролитного баланса [1,3].

Среди вазоактивных прессорных соединений РААС играет ключевую роль в развитии артериальной гипертензии [6]. Ангиотензин II – основной эффектор РААС, который оказывает влияние на многие физиологические системы, в том числе систему регуляции артериального давления (АД), почечную гемодинамику и функцию почек, обладает собственной мощной прессорной активностью [2,3,5]. Функциональная активность РААС регулируется ангиотензином на основе механизма отрицательной обратной связи. Если этот механизм нарушается, продуцируется избыточное количество ренина и – как следствие – ангиотензина II, что сопровождается вазоконстрикцией, повышением синтеза альдостерона, задержкой натрия и развитием гипернатриемии и гипокалиемии. Артериальная гипертензия может носить как гиперрениновый, так и гипорениновый характер, причём эти различия не рассматриваются в качестве разных вариантов гипертензии, а квалифицируются как разные фазы течения болезни [3,5].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ангиотензин II и альдостерон не только участвуют в вазомоции и регуляции баланса Na и K, но и действуют как факторы роста, стимулируя фиброгенез [6,8,10,11].

Частота артериальной гипертензии при почечных заболеваниях различна и зависит от их генеза [1,7]. По данным МНИИ педиатрии и детской хирургии [5], при разовых измерениях артериального давления АГ выявлена у 8 % детей с рефлюкс-нефропатией; по данным суточного мониторирования АД (СМАД), явная АГ диагностирована в 8 % случаев, латентная – у 66,6 % детей. В отличие от этого у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), но без признаков рефлюкс-нефропатии явная АГ не выявлена ни в одном случае, латентная – менее чем у 33,3 % детей.

Развитие ренальной гипертензии является одним из факторов развития и прогрессирования рефлюкс-

нефропатии [6,9]. Артериальная гипертензия приводит к повышению внутри клубочкового давления, гиперперфузии оставшихся нефронов и к продолжению склерозирования почечной паренхимы [3].

Цель исследования. Оценить состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и электролитного баланса (натрий и калий) у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом без структурно-функциональных изменений и с рефлюкс-нефропатией и выявить вклад отдельных ее компонентов в развитие синдрома АГ.

Материал и методы. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 42 больных с ПМР в возрасте от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 12 здоровых детей тех же возрастов. Всем больным проведено нефро-урологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевого пузыря, эхо-кардиография, СМАД, экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с ДМСА.

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

У всех больных на основании клинических проявлений и данных лабораторных показателей определена стадия клиничко-лабораторной ремиссии вторичного пиелонефрита. В момент включения в исследование ПМР был устранён у всех детей: у 86 % – хирургически (эндоскопическая и оперативная коррекция), у 14 % – консервативно (курсы физиотерапии на область мочевого пузыря и мочеточников, противорецидивное лечение пиелонефрита). Давность коррекции ПМР в 1-й группе составила в среднем 12 месяцев, во 2-й группе – 23 месяца, в 3-й группе – 22 месяца. Статическая сцинтиграфия выполнена не менее, чем через 6 месяцев после обострения пиелонефрита. СМАД проводилось на аппарате BP Lab 2.0. a20W. АД измерялось 1 раз в 30 минут в дневное время и 1 раз в 45 минут в ночное время. При анализе оценивались средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За АГ приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка, латентная АГ диагностировалась при повышении индекса времени по гипертензии более 25.

Состояние РААС оценивали на основании определения уровня ренина и альдостерона плазмы иммуноферментным методом. Забор крови проводили в положении лёжа в утренние часы. Исследование проводилось на кафедре патологической физиологии

Мамбетова Анета Мухамедовна, кандидат медицинских наук, заведующая детским нефрологическим отделением ГКБ № 1, г. Нальчик, тел.: (8662)421186, 89054361190; e-mail: ammm-0007@rambler.ru.

Жетишев Рашид Абдулович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета, тел.: (8662)730363.

Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, с использованием набора реагентов фирмы – RUO (США).

Статистическая обработка выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77, с применением критериев Манна-Уитни, Фишера. Анализ связи переменных проводили с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

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

Результаты и обсуждение. Во всех группах больных преобладали девочки (75 %), у большинства детей (55 %) возраст выявления ПМР – от 3 до 7 лет. Односторонний ПМР чаще диагностирован в 1-й группе больных (у 80 %), двусторонний – во 2-й и 3-й группах (у 58,3 % и у 86,7 % соответственно). Во всех группах больных чаще диагностировали ПМР 3-й степени, ПМР 4-й степени выявлен только во 2 и 3 группах у 20,0 % и у 33,3 % больных соответственно. У больных 2 и 3 групп преобладали частые рецидивы пиелонефрита. Таким образом, развитие рефлюкс-нефропатии чаще ассоциируется с двусторонним ПМР и его высокими степенями, частыми рецидивами пиелонефрита, что соответствует литературным данным [6,9].

Анализ содержания ренина и альдостерона в крови выявил гиперпродукцию одного или обоих гормонов у 69 % больных, при этом частота и степень гиперпродукции зависели от наличия структурно-функциональных изменений почечной паренхимы и АГ. Результаты оценки продукции ренина и альдостерона у детей различных групп представлены в таблице.

Таблица
Содержание ренина и альдостерона в плазме у детей сравниваемых групп

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

Примечание: ** $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

Выявлено значительное повышение уровней ренина ($p < 0,001$) и альдостерона ($p < 0,001$) у больных с рефлюкс-нефропатией, сочетающейся с АГ (3 группа). Уровень ренина превышает показатель контрольной группы в 6,7 раза, а уровень альдостерона – в 3,9 раза. Во 2 группе выявлено только повышение концентрации альдостерона ($p < 0,001$). Концентрация ренина плазмы не отличалась от группы контроля ($p > 0,05$). В 1 группе больных достоверных отличий по концентрации ренина и альдостерона от группы здоровых не обнаружено ($p > 0,05$).

Установлена зависимость концентрации ренина и альдостерона от наличия структурно-функциональных изменений и АГ. Так, концентрация ренина у больных с рефлюкс – нефропатией и АГ (3 группа) была в 4,5 раза выше, чем в 1 и во 2 группах ($p = 0,001$), а уровень альдостерона оказался в 3 раза выше показателей в 1 ($p = 0,001$) и в 2 раза выше во 2 группе.

Частота гиперренинемии, гиперальдостеронизма также оказалась различной в сравниваемых группах (рис. 1).

В 3 группе рефлюкс-нефропатия сопровождается гиперренинемией у всех больных, а гиперальдостеронизм отмечен у значительного большинства (73,3 %).

Во 2 группе частота гиперренинемии в 2 раза, а гиперальдостеронизма – в 1,7 раза ниже, чем в 3-й группе. В 1-й группе гиперренинемия зарегистрирована лишь у 40 %, а гиперальдостеронизм – у 20 % детей.

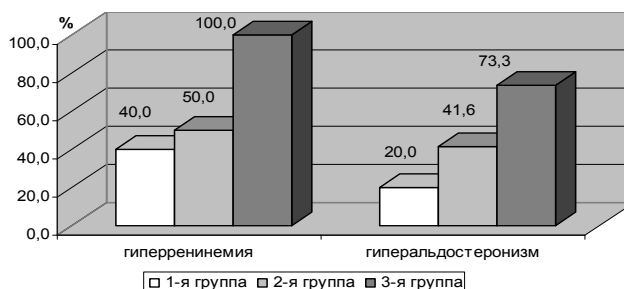


Рис. 1. Частота гиперренинемии, гиперальдостеронизма у детей с рефлюкс-нефропатией и ПМР

При рефлюкс-нефропатии с АГ имеется стимуляция продукции гормонов РААС у всех детей, при рефлюкс-нефропатии без АГ – у 58,3 %, а при ПМР без структурно-функциональных изменений – только у 46,7 %.

При разовых измерениях АГ диагностирована у больных с рефлюкс-нефропатией только в 11,1 % случаев, при СМАД явная АГ выявлена у 11,1 % больных, латентная – у 33,3 % (рис. 2).

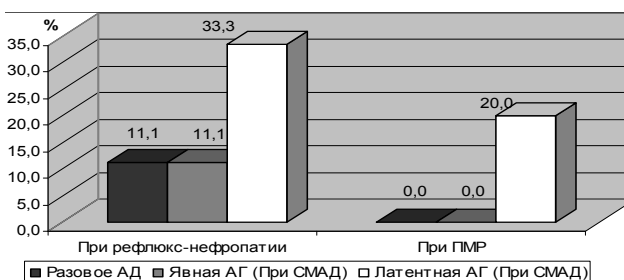


Рис. 2. Частота артериальной гипертензии у детей с рефлюкс-нефропатией и ПМР

Обращает внимание, что у больных с ПМР без структурно-функциональных изменений явная АГ не выявлена ни при разовых измерениях, ни при СМАД. Латентная АГ диагностирована у 3 больных (20 %) при СМАД. У всех детей с латентной АГ имелась активация РААС (у 2 повышены оба гормона, у 1 повышен только ренин).

Таким образом, АГ выявлена у 42,9 % детей с ПМР и рефлюкс-нефропатией на фоне активации РААС. У 100 % детей установлен гиперренинемический вариант АГ. Гиперальдостеронизм в сочетании с гиперренинемией выявлен у 45 % детей.

В патогенезе АГ принимают участие оба гормона, но вклад каждого из них у конкретного ребенка различен. Преобладание гиперренинемии указывает на констрикторный механизм гипертензии. Альдостерон повышает уровень натрия в плазме и таким образом увеличивает объем циркулирующей крови при участии антидиуретического гормона. Нельзя исключить недостаточность вазодилаторных механизмов (простагландинов, кининов) в развитии АГ [1,3,5].

У 11 детей из 29 (38 %) на фоне активации РААС отсутствовал синдром АГ. По-видимому, этот факт можно объяснить длительной сохранностью механизмов регуляции артериального давления на системном

уровне, активацией кининовой системы и синтеза простагландинов [2].

Анализ электролитного баланса у детей обследованных групп показал, что гипернатриемия имела место у 50 % детей с АГ, гипокалиемия – у 27,8 %.

Учитывая влияние альдостерона на реабсорбцию натрия и секрецию калия, мы сопоставили уровни данных электролитов с концентрацией альдостерона и выявили, что у 22,2 % детей с АГ гипокалиемия сочеталась с гиперальдостеронизмом. Гипернатриемия сочеталась с высокой концентрацией альдостерона у 38,8 % больных с АГ, то есть уровни данных электролитов лишь отчасти связаны с уровнями альдостерона.

Согласно данным литературы [2], стимуляция реабсорбции натрия может быть обусловлена и паракринным эффектом ангиотензина II. На уровень натрия в крови также влияет потребление натрия с пищей и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. Даже незначительное снижение СКФ уменьшает фильтрационный заряд натрия, при этом его реабсорбция возрастает даже при нормальном уровне альдостерона.

Заключение. У 69 % больных с ПМР и рефлюкс-нефропатией, несмотря на устранение отрицательной уродинамики, выявлена активация РААС, т.е. сохраняются условия для развития и прогрессирования нефросклероза. Выявлены различия в частоте и степени гиперренинемии и гиперальдостеронизма в зависимости от наличия структурно-функциональных изменений и артериальной гипертензии. Синдром артериальной гипертензии развивается не у всех детей с повышенной продукцией ренина и альдостерона. Частота АГ определяется структурно-функциональными изменениями почечной ткани. Установлен гиперренинемический характер артериальной гипертензии. Активация РААС у детей с АГ сопровождается гипернатриемией у половины, гипокалиемией у трети больных.

Литература

- Брызгунов, И. П. Симптоматические артериальные гипертензии в практике педиатра / И. П. Брызгунов. – М.: Медпрактика-М. – 2003. – 112 с.
- Вандер, А. Физиология почек / А. Вандер. – СПб.: Питер. – 2000. – 256 с.
- Длин, В. В. Артериальная гипертензия при заболеваниях почек у детей / В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – С. 43.
- Елисеев, О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний / О. М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2003. – № 9. – С. 40–47.
- Игнатова, М. С. Артериальная гипертензия реального генеза у детей и подростков, патогенез, диагностика и лечение / М. С. Игнатова, В. В. Длин. – М.: Оверлей, 2004. – 124 с.
- Паунова С. С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: автореф. дисс. ... док. мед. наук / С. С. Паунова. – М., 2004. – 41 с.
- Эрман, М. В. Нефрология детского возраста: руководство для врачей / М. В. Эрман. – СПб.: Спец.Лит., 2010. – 683 с.
- Del Vecchio, L. The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade / L. Del Vecchio, M. Procaccio, S. Vigano [et al.]. – Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2007. – № 3. – P. 342–347.
- Hodson, C. Chronic renal failure in children / C. Hodson, T. Maling, M. Kanitkar [et al.] // Indian Pediatr. – 2003. – Vol.40, № 1. – P. 1035–1042.
- Whaley-Connell, A. Hypertension and cardiovascular disease. In: Cortes P., Mogensen CE (eds) / A. Whaley-Connell, K. Sowers, J.R. Sowers // Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney. Humana Press: Totowa, New Jersey. – 2006. – P. 497–511.
- Whaley-Connell, A. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: the role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat / A. Whaley-Connell, N.A. Choudhury, M.R. Hayden [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. F1308–F1314.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ И РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЕЙ

А. М. МАМБЕТОВА, Р. А. ЖЕТИШЕВ

Проведена оценка состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и электролитного баланса (натрий и калий) у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) без структурно-функциональных изменений и рефлюкс-нефропатией. Установлено, что у 69 % больных с ПМР и рефлюкс-нефропатией, несмотря на устранение отрицательной уродинамики, имеется гиперпродукция ренина и альдостерона. Выявлены различия в частоте и степени гиперренинемии и гиперальдостеронизма в зависимости от наличия структурно-функциональных изменений и артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 42,9 % детей на фоне активации РААС, установлен её гиперренинемический характер.

Активация РААС у детей с АГ сопровождается гипернатриемией у половины, гипокалиемией – у трети больных.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, артериальная гипертензия

ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX AND REFLUX NEPHROPATHY

MAMBETOVA A. M., ZHETISHEV R. A.

An assessment of the status of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and electrolyte balance (sodium and potassium) in children with vesicoureteral reflux (VUR) without structural and functional changes and reflux nephropathy was made. It was established that 69 % of patients with VUR and reflux nephropathy, despite the elimination of negative urodynamics, have hyperproduction of renin and aldosterone. Differences in the frequency and extent of hyperreninemia and hyperaldosteronism, depending on the presence of structural and functional changes and hypertension are revealed. Arterial hypertension (AH) was diagnosed in 42.9 % of children on the background of the RAAS, its hyperreninemic character is determined. RAAS activation in children with hypertension is accompanied by hypernatremia in a half of the patients, hypokalaemia – in a third of the patients.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, hypertension