

© А.К.Турсунбаев, 2004
УДК 616.61-053.2-08.355

А.К. Турсунбаев

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

A.K. Tursunbaev

USE OF INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES

Кафедра детских болезней второго Ташкентского Государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить состояние гемодинамики на различных уровнях почечной артериальной системы и влияние на гемодинамические показатели ингибиторов АПФ при гломерулонефритах (ГН) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 74 ребенка с различными вариантами гломерулонефрита, у которых помимо традиционных препаратов, использовался ингибитор АПФ – энап (эналаприл) в суточной дозе 0,1-0,3 мг/кг. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным импульсной доплерометрии состояние почечного кровотока при ГН нарушается на различных уровнях почечной артериальной системы (в стволе почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях). Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются в мелких артериях почек – междолевой и, особенно, дуговой. При этом кровоток в крупных артериях может сохраняться нормальным. В отечный период нефротической формы (НФ) ГН нарушения почечного кровотока характеризуются повышением индексов сосудистой резистентности, прежде всего в стволе почечной артерии, сочетаясь у большинства больных с отеком паренхимы и увеличением размеров почек. Улучшение почечной гемодинамики и существенное уменьшение протеинурии достигается при назначении энапа в суточной дозе 0,1 мг/кг, тогда как при нефрогенной АГ эффективной является суточная доза энапа не менее 0,3 мг/кг. Применение ингибиторов АПФ при НФ ХГН сопровождается значительным улучшением показателей импульсной доплерометрии на всех уровнях почечной артерии, снижением повышенного АД. Применение энапа способствовало эффективному снижению повышенного артериального давления у большинства исследованных больных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, у большинства детей с ГН выявляются выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые частично могут корректироваться назначением ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающие ферменты, почки.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the state of hemodynamics at different levels of renal arterial system and the influence of inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) on hemodynamic indices in children with glomerulonephritis (GN). **PATIENTS AND METHODS.** In 74 children with different variants of glomerulonephritis inhibitor of ACE - Enap (Enalapril) in daily dose 0.1-0.3 mg/kg was used in addition to traditional medicine. **RESULTS.** According to data of impulse dopplerometry the state of renal blood flow in GN was impaired at different levels of the renal arterial system (in the trunk of the renal artery, segmentary, interlobular and arcuate arteries). The most pronounced disorders in dynamics were observed in small arteries of the kidneys - interlobular and, especially, arcuate. But blood flow in large arteries can remain normal. In the edematous period of the nephrotic form (NF) of GN disorders in the renal blood flow are characterized by higher indices of vascular resistance in the renal artery trunk first of all, and in most patients it was combined with edema of parenchyma and increased sizes of the kidneys. Improvement of renal hemodynamics and substantially decreased proteinuria was obtained by administration of Enap (daily dose 0.1 mg/kg) while in nephrogenic AH effective was the daily dose of Enap not less than 0.3 mg/kg. Administration of inhibitors of ACE for NF of chronic GN was followed by a considerable improvement of indices of impulse dopplerometry at all levels of the renal artery, decrease of high arterial pressure. Using Enap facilitated effective drop of high arterial pressure in most patients examined. **CONCLUSION.** Thus, most children with GN have marked disorders of renal hemodynamics that can often be corrected by ACE inhibitors.

Key words: inhibitors of angiotensin converting enzymes, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Морфологические изменения при нефропатиях у детей касаются обычно всех структурных компонентов почечной ткани и неизбежно влияют на почечный кровоток. Часто при заболеваниях почек развиваются микроангиопатии, включающие эндотелиальный отек, внутрисосудистое образование тромбов, склероз интрааренальных сосудов. Различные процессы в периваскулярных тканях также могут воздействовать на сосудистую стен-

ку, приводя к развитию гемодинамических нарушений, которые определяют течение заболевания и его прогноз. До недавнего времени в нефрологии не было высокоинформативных методов достоверной оценки гемодинамических изменений в почках. С появлением в медицине доплерографических методик стали предприниматься попытки использовать их для оценки кровотока в почках [1,2]. В настоящее время доплерографические методы используются, как правило, для диагностики пора-

жения магистральных артерий, имеющих относительно большой диаметр. Однако оценка доплерографических показателей на различных уровнях почечной артерии при гломерулонефрите (ГН) у детей практически не проводилась.

В последние годы в терапевтической практике получило широкое распространение применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) для лечения артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности. Предпринимаются попытки использования этих препаратов для снижения протеинурии [3–5]. Учитывая возможность коррекции ингибиторами АПФ внутрисердечной гемодинамики и уменьшения склеротических процессов [5–7], представляется перспективным их использование с целью замедления прогрессирования хронических заболеваний почек. К настоящему времени существует крайне ограниченное число исследований, посвященных применению ингибиторов АПФ в педиатрии. Они преимущественно посвящены лечению ингибиторами АПФ застойной сердечной недостаточности [2,3,5,8]. Основанием для использования ингибиторов АПФ у детей с хроническими заболеваниями почек является их возможный «нефропротекторный эффект», доказанный у взрослых. Остается множество нерешенных вопросов относительно влияния ингибиторов АПФ на почечную гемодинамику. Отсутствуют или крайне скудны данные об эффективности и переносимости препаратов этой группы при нефротическом синдроме, а также при заболеваниях почек, не сопровождающихся АГ.

В связи с этим целью данного исследования явилось изучить состояние гемодинамики на различных уровнях почечной артерии и влияние на ее показатели ингибиторов АПФ при гломерулонефрите у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах комплексного обследования и лечения 74 больных с гломерулонефритом в возрасте от 3 до 15 лет, находившихся на лечении в отделении нефрологии I клиники II ТашГосМИ с 1985 по 2002 годы.

Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. При диагностике ГН использовалась классификация Г.Н.Сперанского и соавт. (1976) с дополнениями М.С.Игнатовой и соавт. (1973). Больные с хронической почечной недостаточностью в исследование не включались.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем больным в динамике в различные перио-

ды активности заболевания почек и включало полный осмотр органов брюшной полости в В-режиме и следующее за этим триплексное сканирование почек, включающее изображение в В-режиме, картограмму потока и спектральный анализ кровотока. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «АЛОКА-2000» (Япония), работающем в режиме реального времени с конвексным датчиком частотой сканирования 3, 5,5 и 7,5 МГц. Количественный анализ спектра доплерографического сдвига частот проводили с помощью компьютерных программ, заложенных в ультразвуковых системах «АЛОКА-2000». Определяли пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), конечную диастолическую скорость (Ved) и усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТМАХ) в стволе почечной артерии, в сегментарной, в междолевой и дуговой артериях. Однако, учитывая, что точность определения абсолютных скоростей кровотока во многом зависит от величины угла между длинной осью сосуда и ультразвуковым лучом, а для дистальных почечных артерий это контролировать сложно, оценка почечной гемодинамики проводилась с помощью вычисления «почти углонезависимых» индексов – индекса резистентности RI (норма 0,6–0,7), пульсаторного индекса PI (норма 1,0–1,5) и систоло-диастолического соотношения S/D (норма 2,5–3,5). Обнаруживалась достоверная высокая степень прямой корреляции всех трех индексов сосудистой резистентности между собой ($r=0,92$; $-0,96$, $<0,05$). Общее время обследования варьировало от 15 до 35 минут.

У 15% детей имелась артериальная гипертензия (АГ), которая расценена как симптоматическая. При этом у 4 из них определялась в дебюте острого ГН, у 5 при нефротической форме хронического ГН. У 2 больных АГ связана со стенозом почечных артерий.

В активный период все больные получали патогенетическое лечение (режим, диета, антигистаминные препараты, дезагреганты и антикоагулянты), при нефротической форме ГН использовались кортикостероиды. При наличии показаний назначались антибактериальные препараты. Если отмечалась выраженная активность ГН, экстраренальные проявления, проводилась инфузионная терапия. После исследования почечной гемодинамики все больные были распределены на 2 группы. В лечении 74 больных основной группы, помимо традиционных препаратов, использовался ингибитор АПФ – энап (эналаприл) в суточной дозе 0,1–0,3 мг/кг. У 24 детей, составивших группу сравнения, ингибиторы АПФ в лечении не использовались. Показаниями для назначения энапа являлись системная артериальная ги-

Таблица 1

Индексы сосудистой резистентности при ГН ($\bar{X} \pm m$)

	Индексы резистентности	Норма n=25	ОГН НС n=22	ОГН НСГГ n=9	ХГН НФ n=43
Ствол почечной артерии	RI	0,6-0,7	0,68±0,05*	0,67±0,07*	0,72±0,04*
	PI	1,0-1,5	1,51±0,27	1,32±0,44*	1,47±0,15
	S/D	2,5-3,5	3,95±0,87	3,57±0,19	3,52±0,39
Сегментарная артерия	RI	0,6-0,7	0,66±0,04*	0,59±0,03	0,65±0,06*
	PI	1,0-1,5	1,21±0,25*	0,96±0,15*	1,22±0,18
	S/D	2,5-3,5	3,15±0,47	2,50±0,20*	3,08±0,39*
Междолевая артерия	RI	0,6-0,7	0,62±0,06*	0,60±0,05*	0,60±0,04*
	PI	1,0-1,5	1,10±0,17*	0,96±0,13*	1,00±0,10*
	S/D	2,5-3,5	2,87±0,38*	2,62±0,36*	2,74±0,27*
Дуговая артерия	RI	0,6-0,7	0,59±0,06*	0,55±0,08*	0,53±0,04*
	PI	1,0-1,5	0,99±0,23*	0,94±0,23*	0,85±0,06*
	S/D	2,5-3,5	2,66±0,55*	2,44±0,46*	2,24±0,14

* - $p < 0,05$ (степень достоверности по отношению к контрольной группе).

Таблица 2

Динамика RI при остром и хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом ($\bar{X} \pm m$)

	Ствол почечной артерии		Сегментарная артерия		Междолевая артерия		Дуговая артерия	
	осн. группа	группа сравн.	осн. группа	группа сравн.	осн. группа	группа сравн.	осн. группа	группа сравн.
Острый гломерулонефрит, нефротический синдром								
Исходно n=22	0,68±0,06	0,74±0,07	0,66±0,06	0,63±0,06	0,63±0,06	0,62±0,04	0,58±0,08	0,57±0,07
Ч/з 3 нед. n=22	0,67±0,03	0,63±0,01	0,66±0,04	0,60±0,08	0,64±0,03	0,59±0,08	0,58±0,02	0,58±0,04
Ч/з 3 мес. n=14	0,66±0,05	0,68±0,03**	0,63±0,02	0,62±0,05	0,67±0,05	0,60±0,01	0,60±0,04	0,60±0,04
Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма								
Исходно n=43	0,72±0,05	0,67±0,04	0,65±0,06	0,64±0,05	0,59±0,06	0,63±0,05	0,53±0,04	0,55±0,04
Ч/з 3 нед. n=43	0,61±0,06	0,60±0,01	0,65±0,04	0,59±0,03	0,59±0,02*	0,53±0,05	0,53±0,03	0,52±0,05
Ч/з 3 мес. n=32	0,67±0,05	0,61±0,03	0,63±0,03	0,70±0,05	0,61±0,03	0,63±0,04	0,56±0,03	0,56±0,02

* - $p > 0,05$ (достоверность различий между исходными показателями и через 3 недели терапии).** - $p > 0,05$ (достоверность различий между исходными показателями и через 3 месяца терапии).

пертензия, протеинурия более 150 мг/сут., нарушения внутрисердечной гемодинамики, то есть факторы, которые, по данным литературы, отдельно и особенно в сочетании, способствуют быстрому прогрессированию почечного процесса. Назначение препарата и подбор необходимой дозы проводились в стационаре. После приема первой дозы эналаприла у больных регистрировалось АД каждый час в течение 4 часов. Контролировались клинические данные, показатели креатинина, калия и других биохимических параметров сыворотки крови.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel. Проводился корреляционный и вариационный анализ с оценкой достоверности различий по коэффициенту t Стьюдента.

УЗИ у всех больных позволило установить, что увеличение размеров почек тесно коррелировало со степенью активности воспалительного процесса и наиболее часто определялось в активный период острого ГН с нефротическим синдромом (у 35% больных). При обострении хронического ГН

нефротической формы размеры почек превышали возрастные показатели лишь у 19% больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей импульсной доплерометрии показал, что при всех рассматриваемых нозологических формах в активный период заболевания отмечаются нарушения почечной гемодинамики. Наиболее сохраненный кровоток наблюдался у больных с нефротической формой острого ГН (табл. 1). В этой группе лишь на уровне дуговой артерии показатели почечной гемодинамики были несколько ниже нормы. В более крупных артериях они нарушены не были. При нефротической форме хронического ГН отмечались более выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые характеризовались значительным снижением сосудистой резистентности на уровне дуговой артерии.

При анализе показателей импульсной доплерометрии в активный период ГН без экстраренальных проявлений установлено, что при ОГН все показатели сосудистой резистентности на всех уровнях почечной артерии оставались практически

ки в пределах нормы, за исключением небольшого снижения PI на уровне дуговой артерии. При обострении ХГН индексы резистентности в крупных сосудах нарушены не были, но, начиная с междолевой артерии, они снижались, достигая наименьшего уровня в дуговой артерии. При одинаковой активности воспалительного процесса при НФ ГН у больных с хроническим течением заболевания почечная гемодинамика страдает в значительно большей степени, чем при остром течении, и характеризуется снижением индексов резистентности в междолевой и дуговой артериях. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения почечной гемодинамики зависят не только от активности ГН, но и от характера течения заболевания.

Корреляционный анализ между давностью заболевания и индексом сосудистой резистентности не выявил существенного влияния давности заболевания при нефротической форме ХГН на состояние почечной гемодинамики.

Для определения состояния внутриорганной гемодинамики в зависимости от активности ГН больные были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 11 детей с выраженным отечным синдромом (вплоть до анасарки) в активную стадию заболевания. Во вторую – 19 детей с активной стадией заболевания (протеинурией, биохимическими нарушениями), но без экстраренальных проявлений. В третью – 28 пациентов с острым или обострением хронического ГН, нефротической формой в стадии стихания. В четвертую – 16 детей в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Анализ полученных данных показал, что нарушения почечной гемодинамики имели место при всех степенях активности ГН. Однако при наличии отечного синдрома, увеличении размеров почек они касались преимущественно ствола почечной артерии и характеризовались повышением индексов сосудистой резистентности. Причем отмечалась высокая прямая корреляция ($r=0,96$) между увеличением размеров почек и повышением индексов резистентности в стволе почечной артерии.

При отсутствии экстраренальных проявлений кровотока страдал преимущественно в мелких (дуговых) артериях почек и характеризовался снижением индексов сосудистой резистентности. В период стихания ГН нарушения кровотока в виде снижения индексов резистентности имели место только в дуговой артерии. В ремиссию также не отмечалось полной нормализации показателей сосудистой резистентности (выявлялось небольшое снижение показателей на уровне дуговой артерии).

С помощью импульсной доплерометрии (ИД) можно проводить индивидуальную оценку крово-

тока в каждой почке на различных уровнях почечной артерии. Это немаловажно, так как не всегда гемодинамические нарушения в равной степени имеют место на различных уровнях артериального русла почек.

Для оценки влияния ингибиторов АПФ на почечную гемодинамику проводилась доплерометрия до начала исследования, через 3 недели и у части больных через 3 месяца от начала терапии энапом. При анализе данных ИД установлено, что у больных с острым ГН и нефротическим синдромом исходно в основной группе и группе сравнения почечный кровоток был нарушен мало. Динамика его восстановления была практически одинаковой у больных группы обеих групп (табл. 2). Следует, однако, заметить, что у больных группы сравнения через 3 недели терапии отмечалось ухудшение индексов резистентности в междолевой артерии, а через 3 месяца терапии не происходило полной нормализации показателей почечной гемодинамики (сохранялось снижение PI и S/D на уровне дуговой артерии). Клиническая картина улучшалась одинаково быстро у больных основной группы и группы сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с нефротической формой хронического ГН в активный период только у 1/4 больных наблюдались клинические признаки обострения — отеки вплоть до анасарки, олигурия, АГ, симптомы интоксикации. У остальных детей обострение заболевания было установлено на основании лабораторных данных. При анализе ИД до лечения в обеих группах больных отмечались довольно выраженные нарушения почечного кровотока, причем, несмотря на случайную выборку больных и одинаковую клиническую картину, в основной группе детей гемодинамика была нарушена в большей степени. Через 3 недели терапии у больных основной группы отмечалась отчетливая положительная динамика, а у больных, не получавших энап, — ухудшение показателей почечного кровотока. Через 3 месяца терапии в обеих группах больных наблюдалось улучшение почечной гемодинамики, однако в основной группе оно было более значительным. Это свидетельствует о существенной роли гемодинамических нарушений при обострении нефротической формы ХГН и возможности их коррекции с помощью ингибиторов АПФ.

У половины больных с ОГН и нефротическим синдромом с гематурией и/или гипертензией перед назначением энапа отмечались легкий или умеренный отечный синдром, АГ, олигурия, симптомы интоксикации. У части больных клиника заболе-

вания отсутствовала. Исходно у больных основной группы и группы сравнения отмечались достаточно выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые лишь незначительно улучшались в течение 3 месяцев терапии. Проведенный анализ не выявил достоверного улучшения почечной гемодинамики у больных, получавших энап в течение 3 месяцев лечения, несмотря на нормализацию АД, а через 3 недели терапии отмечалось даже кратковременное ухудшение некоторых показателей ИД.

Клиническая картина у больных с АГ определялась нозологической формой болезни. В зависимости от степени повышения АД больные были разделены на 3 группы: группа I – повышение АД до 15%; II – повышение АД на 15–30% и III – повышение АД более 30% от возрастной нормы.

Наиболее сохраненные показатели кровотока отмечались у детей с наиболее высокими значениями АД, то есть у больных с реноваскулярной гипертензией, что, как мы считаем, связано с влиянием компенсаторных механизмов ауторегуляции почечного кровотока. Во второй группе больных и, частично, в первой группе АГ развивалась остро – в дебюте ГН. Выявленные у них выраженные изменения почечной гемодинамики свидетельствуют, видимо, о декомпенсации механизмов ауторегуляции почечного кровотока в острый период ГН. Это положение подтверждается более полным и быстрым улучшением индексов сосудистой резистентности в первых двух группах на фоне гипотензивной терапии. Нормализация почечной гемодинамики сопровождалась значительным улучшением клинико-лабораторных данных, нормализацией АД.

Динамическое наблюдение за АД показало, что уже через 3 недели у всех больных отмечалось снижение систолического АД.

Таким образом, применение энапа способствовало эффективному снижению повышенного АД у большинства исследованных больных. Наиболее слабый гипотензивный эффект препарата был получен у детей с реноваскулярной гипертензией, однако следует отметить, что и у них через 3 недели систолическое и диастолическое АД снизилось до более низких цифр, причем у одного больного диастолическое АД нормализовалось. Обычно стойкий гипотензивный эффект энапа у больных развивался в первые 3 недели терапии, и дальнейшее лечение первоначальной дозой препарата приводило лишь к незначительному дополнительному снижению АД к 3-му месяцу терапии.

Это является основанием для решения вопроса о повышении дозы энапа или о его комбинации с другими гипотензивными препаратами при недостаточной эффективности через несколько недель лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По данным импульсной доплерометрии, состояние почечного кровотока при ГН нарушается на различных уровнях почечной артериальной системы (в стволе почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях). Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются в мелких артериях почек – междолевой и, особенно, дуговой. При этом кровоток в крупных артериях может сохраняться нормальным.

2. В отечный период нефротической формы ГН нарушения почечного кровотока характеризуется повышением индексов сосудистой резистентности прежде всего в стволе почечной артерии, сочетаясь у большинства больных с отеком паренхимы и увеличением размеров почек.

3. Улучшение почечной гемодинамики и существенное уменьшение протеинурии достигается при назначении энапа в суточной дозе 0,1 мг/кг, тогда как при нефрогенной АГ эффективной является суточная доза энапа не менее 0,3 мг/кг.

4. Применение ингибиторов АПФ при нефротической форме ХГН сопровождается значительным улучшением показателей импульсной доплерометрии на всех уровнях почечной артерии, снижением повышенного АД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Azuma T, Nakagawa S. Secondary hypertension due to glomerulonephritis. *J Clin Med* 1992; 50: 579-585
2. Lagrue G, Robeva R, Laurent J. Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease. *Nephron* 1987; 46: 99-100
3. Dillon MJ. Investigation and management of hypertension in children *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 59-68
4. Кутырина ИМ, Тареева ИЕ, Герасименко ОИ и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек. *Тер арх* 1995; 67(5): 20-24
5. Swales JD. The kidney and control of blood pressure. In: Davison AM et al., eds. *Oxford textbook of clinical nephrology. Part. 9.2.* Oxford University Press, 1998; 1213-1443
6. Maschio G, Alberti D, Janin G. Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996; 334: 939-945
7. Есаян АМ. Современные принципы антигипертензивной терапии при заболеваниях почек. *Нефрология* 2000; 4(2): 80-85
8. Rocchini AP, Katch V, Anderson J et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight of weight loss. *Pediatrics* 1988; 25: 16-23

Поступила в редакцию 17.04.2004 г.