

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Аверченко М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Аверченко Маргарита Викторовна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Averchenko_MV@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 16.11.2016
и принята к печати 30.12.2016.*

Резюме

Угнетение функциональной активности почек у детей происходит уже в раннем возрасте и пропорционально степени обструктивной уropатии и активности воспалительного процесса. Клинико-патогенетическим стадиям развития хронического обструктивного пиелонефрита у детей соответствуют эхографические и доплерографические показатели. При доплерографии скоростные показатели артериального ренального кровотока повышаются достоверно на всем протяжении сосудистого русла почки у детей в активную стадию хронического пиелонефрита ($p < 0,05$). Максимальная систолическая скорость в сравнении с конечной диастолической скоростью ускоряется в большей степени, что обуславливает повышение периферического сопротивления. При отсутствии интерстициального воспаления и слабой степени обструктивной уropатии отмечается средние значения индекса резистентности ($0,64 \pm 0,03$), характеризующие адекватный сосудистый тонус. При исследовании в В-режиме пациентов с вторично-сморщенной почкой достоверно ($p < 0,001$) диагностируется уменьшение почки в размерах, нарушение правильности ее контуров, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки, диффузное неравномерное изменение паренхимы почки с гетерогенным повышением эхогенности, умеренная дилатация чашечно-лоханочной системы. При доплерографии в декомпенсированной стадии отмечается значительное снижение скоростных показателей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева почки, а в части случаев — отсутствие паренхиматозного кровотока.

Ведущая роль в формировании хронического обструктивного пиелонефрита у детей принадлежит расстройствам внутривисцерального кровообращения, степень нарушения которых определяет клинико-патогенетическую стадию заболевания. При компенсированной стадии скоростные показатели кровотока увеличиваются пропорционально активности воспалительного процесса. Субкомпенсированная стадия характеризуется вазоспазмом. Для декомпенсированной стадии определяющее значение имеет гипоперфузия. Критериями прогнозирования исходов хронической болезни почек являются изменения толщины паренхимы почек, максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, индекса резистентности. Патогенетический механизм стадийности недостаточности внутривисцерального кровообращения является основой для принципов исследования ренальных дисфункций.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, обструктивная уropатия, ультразвуковая доплерография, механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 46–58.

ECHOGRAPHIC CRITERIONS OF MECHANISMS OF CHRONIC RENAL DISEASE PROGRESSING IN CHILDREN

Averchenko M.V.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Margarita V. Averchenko
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: Averchenko_MV@almazovcentre.ru

*Received 16 November 2016; accepted
30 December 2016.*

Abstract

Inhibition of renal functional activity in children happens at an early age in proportion to stage of obstructive uropathy and activity of inflammation. Echographic and doppler scanning meet clinical and pathogenetic stages of development of chronic obstructive pyelonephritis. On Doppler sonography renal arterial blood flow velocity increase significantly along the whole length of renal blood stream in children on active stage of chronic pyelonephritis ($p < 0,05$). Maximum systolic velocity in comparison with ultimate diastolic velocity increases in a greater degree. It determines elevation of peripheric resistance. At zero interstitial inflammation and low-grade obstructive uropathy, there has been mean value of resistance index ($0,64 \pm 0,03$). It characterizes appropriate vascular tone. On B-scan sonography of patients with arteriolosclerotic kidney, renal reduction, irregular margins of renal, absence of cortico-medullary differentiation, diffuse irregular change of renal parenchyma with heterogenic hyperechogenicity, medium dilatation of renal collecting system are diagnosed significantly ($p < 0,001$). On Doppler sonography for stage of decompensation there has been marked decline of blood flow velocity at all levels of renal blood stream, for some cases — absence of parenchyma blood circulation.

Main role of development of chronic obstructive pyelonephritis in children belongs to renal blood failure. Their degree detects clinical and pathogenetic stages of disease. At the compensated stage blood flow velocity increase in proportion to activity of inflammation. Subcompensated stage is characterized vasospasm. Hypoperfusion is principal rate for stage of decompensation. Criteria of prediction of outcomes of chronic renal disease are change of thickness of renal parenchyma, maximum systolic velocity and ultimate diastolic velocity, resistance index. Pathogenetic mechanism of staging of renal circulatory failure is basis for principles research on renal dysfunction.

Key words: chronic renal disease, obstructive uropathy, ultrasound dopplerography, mechanisms of chronic kidney disease progression

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 46–58.

Оптимизация подходов к диагностике хронической болезни почек у детей остается одной из актуальных задач нефрологии на современном этапе. В связи со значительной распространенностью хронического пиелонефрита в детском возрасте и прогрессирующим снижением функции почек поиск доказательных критериев и новых способов оценки функциональной активности почек,

выявление доклинической стадии хронической почечной недостаточности, скрытых ренальных дисфункций, изучение роли гемодинамических механизмов развития хронической болезни почек все еще остается актуальными.

К значительным факторам риска формирования пиелонефрита у детей относят наследственную предрасположенность в отношении заболеваний

почек, наличие обменных нефропатий у родителей, учитывается возрастной фактор и сопутствующая патология. В основе развития и прогрессирования микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей всегда лежат аномалии развития, сопровождающиеся нарушениями уродинамики с выраженными диспластическими изменениями и вторичным присоединением нарушений функций эндотелия [1,2]. Течение микробно-воспалительного процесса у таких детей характеризуется торпидностью, резистентностью к проводимой терапии, отсутствием стойкой ремиссии, непрерывным рецидивированием. Характер гемодинамических расстройств у детей при обструктивной уропатии изучен недостаточно, особенно, что касается вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, эндотелиальной дисфункции, их влияния на возникновение структурных изменений в почечной паренхиме, чашечно-лоханочной системе и, как следствие, снижение функции почек [3].

Одной из основных проблем, волнующих нефрологов, принадлежащих к различным нефрологическим школам, является проблема прогрессирования заболевания. В литературе обсуждается важная роль ранней диагностики хронической почечной недостаточности, что возможно при наличии единой концепции развития и эволюции хронической болезни почек у детей, в которой учитывалась бы степень участия различных патогенетических механизмов.

Эффективность решения проблем пиелонефрита у детей напрямую связана с глубиной и точностью знаний о механизмах развития указанной патологии. Ответ на вопрос о механизмах развития хронического процесса важен как в теоретическом, так и в практическом плане, поскольку направлен на расшифровку этапов развития пиелонефрита и совершенствование подходов к диагностике, терапии и профилактике [4].

Для разработки патогенетической модели прогрессирования хронического обструктивного пиелонефрита у детей, оптимизации диагностики и прогнозирования исходов заболевания, мы сочли необходимым описать особенности течения пиелонефрита у детей в современных условиях, определить взаимосвязь клинических проявлений, течения и исходов заболевания, оценить значение нарушений функционального состояния почек, обозначить патогенетическую роль нарушений кровообращения и эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании заболевания.

Нами выполнено клинико-лабораторно-инструментальное обследование и проанализированы результаты 401 ребенка в возрасте от 1 года 1 месяца до 14 лет 11 месяцев с хроническим обструктивным

пиелонефритом (126 пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, 72 больных гидронефрозом и 163 ребенка с аномалиями развития почек), ретроспективное морфологическое исследование почек и мочеточников у оперированных больных и проспективное обследование пациентов с хронической болезнью почек серийным методом отбора с возвращением.

Причинами обструктивной уропатии, на фоне которой развивался микробно-воспалительный процесс в чашечно-лоханочной системе и тубуло-интерстициальной ткани, являются врожденные аномалии мочеточников: нейромышечная дисплазия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и стенозирование (стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента — 61,1%, сдавление мочеточника эмбриональными спайками — 25,0%, сдавление мочеточника нижнеполярным сосудом — 6,9%, фиксированный перегиб мочеточника — 4,2%) у детей с гидронефрозом. Аномалии развития почек у наблюдаемых пациентов представлены дистопией (33,7%), ротацией (22,1%), удвоением (9,2%) и единственной почкой (5,5%), подковообразным сращением почек (4,9%), гипоплазией (6,7%), гипопластической и кистозной дисплазией (9,8%), наличием симптома Фрэйли (9,8%). У всех больных аномалия развития почек сопровождаются дилатацией чашечно-лоханочной системы.

В исследуемых группах нами установлен половой приоритет заболевания: значительное преобладание девочек над мальчиками — в 4,04 раза у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и 2,26 раза у детей с аномалиями развития, гидронефрозом в 2,4 раза чаще болеют мальчики.

Проведение атрибутивного анализа, при показателе относительного риска более единицы, позволило выделить значимые факторы реализации развития хронической почечной патологии у наблюдаемых детей. Реализация наследственной предрасположенности заболевания в болезнь происходит под воздействием неблагоприятных средовых факторов, влияние которых особенно велико в периоды закладки, формирования и развития органов. Патологически протекающая беременность приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока и, следовательно, хронической внутриутробной гипоксии плода. Под действием гипоксии в почке происходит нарушение пролиферативной активности и дифференцировки клеток, усиливаются мембранопатологические процессы, что делает почку органом-мишенью для различных заболеваний [5]. Представленная характеристика перинатального периода обследуемых пациентов (отягощенный

акушерский анамнез (атрибутивная фракция (АФ) 74,28), внутриутробное инфицирование (АФ 74,28), угроза прерывания беременности и гестозы (АФ 69,99), преждевременные роды (АФ 69,97), раннее искусственное вскармливание (АФ 71,57)) способствует формированию структурной и органной дисплазии органов мочевой системы. Это, в свою очередь, является фоном для возникновения приобретенных заболеваний органов мочевой системы. Растущий организм является высокочувствительным к экзогенным воздействиям, подвергаясь более высокому риску развития пограничных и патологических состояний при воздействии неадекватных его возможностям или патогенных раздражителей (инфекционных агентов). Сами по себе аномалии развития мочевых органов не являются непосредственной причиной возникновения пиелонефрита, они создают условия, приводящие к поражению почечной паренхимы при наличии различных неблагоприятных факторов [6].

У 33,2% больных мы диагностировали снижение антропометрических показателей за счёт дефицита массы тела. Выявленные отклонения морфофункционального статуса являются чувствительным индикатором состояния здоровья детей, отражают наличие патологии на организменном уровне. Отечественными и зарубежными учеными высказывается предположение об опосредованном формировании патологического процесса в органах мочевой системы, происходящем через такие патогенетические механизмы, как гипоксия, инфекция, обменные нарушения, генетические факторы [3].

Анализируя сроки первых проявлений заболевания и установления полного клинического диагноза (у 66,2% больных до трех лет жизни), мы пришли к выводу, что у детей в последние годы значительно улучшилась диагностика аномалий развития органов мочевой системы — этим и объясняется увеличение больных с хроническим пиелонефритом раннего возраста. Длительность течения заболевания составила от 6 месяцев до 12 лет, частота рецидивов диагностировалась от 1 до 3 раз в год (медиана 1,1 раза в год). У всех пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом наблюдается рецидивирующее течение заболевания. Несмотря на то, что рецидивирующее течение пиелонефрита у больных с аномалиями развития почек является частым вариантом болезни (58,9%), доля детей с латентным течением, безусловно, высока (41,1%).

Углубленный опрос и объективное обследование больных показывает, что основными клиническими проявлениями заболеваний по группам больных детей были симптомы воспалительно-

го процесса в почках. Дети предъявляют жалобы на боли в животе и поясничной области, подъем температуры. Различные по степени выраженности симптомы интоксикации диагностируются у более половины пациентов. В мочевом синдроме при обострении и в фазе частичной клинико-лабораторной ремиссии хронического пиелонефрита преобладает лейкоцитурия, в основном до 40 лейкоцитов в поле зрения, микрогематурия и протеинурия. Активность микробного воспалительного процесса соответствует минимальной и умеренной степеням. Нарушения ренальной функции у детей с хроническим пиелонефритом обусловлено постоянно поддерживающимся воспалением в тубулоинтерстициальной ткани почки и наличием склеротических процессов в канальцах. В активном периоде функциональное состояние почек снижается за счет нарушения концентрационной функции. Небольшое повышение суточной протеинурии рассценивается как признак поражения проксимального отдела канальцев. У большинства пациентов выявляется нарушение накопительно-выделительной функции пораженной почки по результатам динамической реносцинтиграфии с тубулотропным радиофармпрепаратом. У 90,3% обследуемых детей азотовыделительная функция почек не страдает. У 35 пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин — средний показатель $74,1 \pm 9,3$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела, что соответствует хронической болезни почек 2 стадии (ХБП 2). Следует отметить, что у всех детей с установленной тубулярной хронической почечной недостаточностью (ХБП 2) диагностируется двусторонний порок развития органов мочевой системы, когда обе почки вовлечены в патологический процесс, что снижает ренальные компенсаторные возможности и обуславливает парциальные канальцевые и гломерулярные дисфункции. Результаты проведенных исследований показывают, что среди детей с вторично-сморщенной почкой преобладают больные с рефлюксами IV-V степени (87,5%) и гидронефрозом III-IV степени (100%). Проведенный анализ частоты случаев формирования нефросклероза подтверждает наличие прямой корреляционной связи между степенью нарушения оттока мочи и риском развития склеротических изменений в почках ($r=0,94$, $p<0,001$).

Результаты наблюдения детей с хроническим пиелонефритом свидетельствуют о том, что наличие врожденных аномалий развития органов мочевой системы обуславливают возникновение и рецидивы инфекции мочевой системы. Хронический воспалительный процесс в интерстициальной ткани почек

с вовлечением канальцев уже в детском возрасте является прогностически неблагоприятным фактором, способствующим прогрессированию патологического процесса и развитию склеротических изменений в почках. Угнетение функциональной активности почек происходит уже в раннем возрасте и пропорционально степени обструкции и активности воспалительного процесса [7].

Наиболее авторитетные критерии исследования по диагностике хронической почечной недостаточности принадлежат группе экспертов ВОЗ в исследовании NEONORICA. В Клинических Практических рекомендациях DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) — Инициатива Качества Исходов Диализа — главным критерием считается скорость клубочковой фильтрации по уровню креатинина плазмы. Для оптимальной демонстрации структурных и гемодинамических изменений в почечной паренхиме и чашечно-лоханочной системе пациенты были разделены нами по функциональным группам, соответствующим стадиям течения хронического пиелонефрита — компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной в зависимости от степени снижения функции почек согласно скорости клубочковой фильтрации: группа больных с компенсированной стадией нарушения функции почек — СКФ в данной группе составила более 100 мл/мин; группа пациентов с субкомпенсированной стадией хронического пиелонефрита — СКФ соответствовала 100-90 мл/мин. И группа больных со СКФ менее 90 мл/мин обозначена нами как декомпенсированная стадия течения хронического пиелонефрита (парциальное снижение тубулярных и гломерулярных функций).

На основании совокупности результатов биометрических параметров органов мочевой системы, доплерографических показателей кровотока в почках и функционального состояния эндотелия, морфологического исследования разработаны патогенетические модели формирования стадий хронического обструктивного пиелонефрита, включающие основные этапы структурно-функциональных и гемодинамических изменений.

У детей с компенсированной стадией хронического обструктивного пиелонефрита при ультразвуковом сканировании эхогенность коркового вещества почки повышается в период обострения у 76% пациентов за счет отеочно-инфильтративных процессов ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к увеличению передне-заднего размера у 32,7% пациентов, у 18,1% больных диагностируется утолщение и двухконтурность лоханки (пиелит). По результатам проведения диуретической пробы у детей с компенсированной стадией через 30 минут после

введения лазикса наблюдается увеличение толщины лоханки и просвета чашечек (но не более чем в два раза) относительно исходных данных. К 60-й минуте показатели возвращаются к исходным значениям. Динамика изменений носит симметричный характер, что свидетельствует о функциональном характере обструктивной уропатии. При доплерографии скоростные показатели артериального ренального кровотока повышаются достоверно на всем протяжении сосудистого русла почки, причем у детей с гидронефрозом перфузия значительно выше, чем у детей с аномалиями развития почек ($p < 0,05$). Максимальная систолическая скорость в сравнении с конечной диастолической скоростью ускоряется в большей степени, что обуславливает повышение периферического сопротивления у пациентов с гидронефрозом и тенденцию к повышению резистивных показателей у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и аномалиями развития почек. Обнаруженное повышение индекса резистентности связано с нарастанием периферического сопротивления артериального кровотока за счет инфильтративных изменений паренхимы почек, в том числе сосудистой стенки и периваскулярных тканей. Корреляционный анализ определяет связь средней степени между лейкоцитурией и повышением скоростных показателей на уровне артерий паренхимы почки (0,54, $p < 0,01$), тогда как сильная связь отмечается со степенью повышения перфузии и лейкоцитурией на уровне основной (0,79, $p < 0,01$) и сегментарных почечных артерий (0,75, $p < 0,01$). Выраженные отеочно-инфильтративные изменения в почках, сопровождающиеся наличием клинических симптомов (интоксикацией, болями, дизурией), бактериурией, лейкоцитурией, эхографическими (повышение эхогенности паренхимы и стеной собирательного комплекса) и доплерографическими изменениями (ускорение перфузии ренальной гемодинамики) зачастую протекают при отсутствии или слабой степени выраженности лейкоцитоза, ускорения СОЭ. Дети, болеющие хроническим пиелонефритом, имеют сниженный иммунный статус, что не позволяет организму адекватно отреагировать на вторжение микробной инфекции. Проспективный анализ течения хронического пиелонефрита у детей с компенсированной стадией показал, что в 60,7% наблюдений устанавливается полная клинико-лабораторная ремиссия, латентная форма хронического пиелонефрита определяется у 33,3% пациентов и рецидивирование воспалительного процесса диагностируется у 5,9% больных с компенсированной стадией хронического обструктивного пиелонефрита. Благоприятный вариант течения хроническо-

го пиелонефрита установлен у 95,2% больных. По мере увеличения возраста ребенка регистрируется и незначительное увеличение паренхимы почки, включая кортикальный слой. При повторном обследовании у детей с клинико-лабораторной ремиссией диагностируется тенденция к увеличению максимальной систолической скорости, что свидетельствует о постепенном восстановлении адаптационных механизмов микроциркуляции в почках. При отсутствии интерстициального воспаления и слабой степени обструкции отмечаются средние значения индекса резистентности ($0,64 \pm 0,03$), характеризующие адекватный сосудистый тонус. Отрицательная динамика ультразвуковых и доплерографических показателей заключается в тенденции к снижению толщины паренхимы, кортикального слоя пораженной почки, скоростных показателей кровотока и повышению периферического сопротивления. При наблюдении детей компенсированной стадии хронического пиелонефрита с неблагоприятным вариантом течения диагностируют прогрессирующую дилатацию чашечно-лоханочной системы, что свидетельствует об основном располагающем факте в поддержании хронического пиелонефрита — нарушении оттока мочи.

Субкомпенсированная стадия характеризуется значительными эхографическими и доплерографическими патологическими изменениями. Клиническими особенностями заболевания у детей с субкомпенсированной стадией является преимущественно малосимптомное и латентное течение минимальной степени активности с выявлением в 34% случаев протеинурии. При ультразвуковом исследовании диагностируются следующие эхографические изменения: уменьшение пораженной почки в размерах (23%), сглаженность кортико-медулярной дифференцировки (42%), выраженные диффузные изменения паренхимы почки (98%) с умеренным неравномерным повышением ее эхогенности (91%), фрагментарное истончение паренхимы почки с компенсаторным утолщением или сохранением толщины других ее участков, неровность, нечеткость контура почки (23%).

При доплерографии у пациентов с субкомпенсированной стадией хронического обструктивного пиелонефрита отмечается тенденцию к повышению максимальной систолической скорости на уровне основной, сегментарных и паренхиматозных почечных артерий, при этом более выраженную степень повышения ($p < 0,05$) имеют дети с гидронефрозом, что обусловлено деформацией собирательного комплекса почки за счет значительной обструкции. Диастолическая скорость в субкомпенсированной стадии снижается на протяжении

всего сосудистого русла почки, что свидетельствует о спаде ренальной перфузии у второй группы пациентов за счет диастолической составляющей. При этом диагностируется повышение индекса резистентности ($p < 0,001$), что обусловлено склеротическими и инфильтративными процессами, увеличивающими периферическое сопротивление. По мере увеличения длительности и частоты эпизодов гиперперфузии (повышение максимальной систолической и конечной диастолической скоростей на доплерограммах) нарастают структурные изменения стенки вовлеченных сосудов, что приводит к повышению сопротивления избыточному кровотоку (возрастание периферического сопротивления — индекса резистентности при доплерографии) [8]. Морфологически в артериолах и междольковых артериях сначала определяется умеренная гипертрофия средней оболочки (меди). По мере длительности течения хронического пиелонефрита гипертрофия меди становится более выраженной и приводит к ригидности артериол. Это способствует беспрепятственной передаче гиперперфузии (повышение МСС и КДС) на сосуды клубочков, что увеличивает внутриклубочковое давление, недостаточно контролируемое реакцией афферентных артериол. Повышенное интраглобулярное давление оказывает повреждающее действие на поверхность эндотелиоцитов вследствие повышенной механической нагрузки и приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков [9,10]. Аномалии развития почек сопровождаются как аномалиями кровоснабжения (макро- и микрососудистого русла), так и очаговой дисплазией почечной паренхимы. Аномалии мочевых путей (изменения уродинамики) вызывают ответное нарушение гемодинамики в неполноценном сосудистом русле. Это вторично нарушает уродинамику (недостаток питания проксимального отдела верхних мочевых путей вследствие единого источника кровоснабжения и иннервации) [11]. При анализе результатов исследования эндотелиальной функции у пациентов с субкомпенсированной стадией диагностируется высокое содержание васкуло-эндотелиального фактора ($307,87 \pm 205,97$ пг/мл), что позволяет сделать вывод о его высокой информативности в диагностике механизмов ремоделирования сосудистого тонуса и периферического сопротивления у больных с хроническим обструктивным пиелонефритом.

При проспективном обследовании детей с субкомпенсированной стадией хронического пиелонефрита лишь у 16% диагностируется полная клинико-лабораторная ремиссия, у большей части наблюдаемых больных (61,3%) устанавливается

латентное течение заболевания. Благоприятный вариант течения хронического пиелонефрита диагностируется у 89,6% детей и характеризуется увеличением общей толщины паренхимы и кортикального слоя и уменьшением толщины лоханки. Тенденция к повышению скоростных показателей ренальной гемодинамики позволяет сделать вывод о сохранности фильтрационной функции нефрона. Индекс резистентности хотя и регистрируется достоверно ниже исходных значений, при обследовании через 24 месяца остается патологически измененным, что констатирует сохраняющийся гипертонус сосудистого русла почки, наличие диспластических, формирование склеротических изменений в почечной паренхиме у пациентов с обструктивной уропатией и хроническим микробным воспалительным процессом. Латентное течение у большей части больных с субкомпенсированной стадии хронического пиелонефрита характеризует вялотекущий воспалительный процесс в почках со снижением тубулярных функций. Выраженное нарушение оттока мочи у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом (10,4% наблюдений) приводит к обструкции почечной паренхимы, гипоперфузии и повышению резистентности сосудов почки, данные гемодинамические сдвиги свидетельствуют о неблагоприятном варианте течения хронического пиелонефрита.

У всех пациентов с декомпенсированной стадией хронического пиелонефрита наблюдается тяжелое рецидивирующее течение заболевания, обусловленное двусторонней обструктивной уропатией с нарушением дифференцировки почечной ткани, сопровождающееся протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Энергетическое картирование вторично-сморщенной почки выявляет отсутствие интратенального сосудистого рисунка в кортикальном слое, кровотока в корковом слое или не определяется, или лоцируются единичные сигналы пульсирующего характера. При исследовании в В-режиме достоверно ($p < 0,001$) диагностируется уменьшение почки в размерах, нарушение правильности ее контуров, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки, диффузные неравномерные изменения паренхимы почки с гетерогенным повышением эхогенности. Отсутствие возможности расширения собирательного комплекса почки при обструктивной уропатии в стадию нефросклероза позволяет сделать вывод о наличии выраженных склеротических изменений стенок лоханки и чашечек, что снижает их эластичность и миогенную активность. Истончение толщины паренхимы сопровождается неоднородностью кортикальной эхогенности. Описанная ультразвуковая картина объяс-

няется наличием очагового нефросклероза у больных с декомпенсированной стадией и чередованием зон нефросклероза с зонами विकарной гипертрофии и участками неизменной паренхимы, что является характерным для данной патологии [12]. Специальное обследование (функциональная диуретическая проба) позволяет регистрировать наибольшие отклонения от нормы у детей с обструктивным гидронефрозом: во всех случаях дренаж собирательной системы нарушается и дилатация сохраняется более 60 минут. У детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом также выявляется значительное расширение чашечно-лоханочной системы почки, что позволяет утверждать наличие функциональной обструкции, но, в отличие от детей с гидронефрозом, дренаж к 60-й минуте восстанавливается. У больных с гидронефрозом наблюдается увеличение показателей во второй половине исследования, асимметричный ответ почек на введение диуретика, а также сохранение этих изменений в течение всей пробы. Выявлены достоверные различия параметров толщины паренхимы и коркового слоя в зависимости от тяжести нарушения функций почек. Результаты анализа корреляционных связей у пациентов в стадии декомпенсации позволяют сделать вывод о наиболее значимых биометрических показателях в диагностике развития нефросклеротических процессов. Прогрессирующее уменьшение размеров почки, истончение толщины паренхимы почки, в т.ч. кортикального слоя, значительное повышение эхогенности являются диагностическими критериями, позволяющими устанавливать диагноз нефросклероза.

При доплерографии в декомпенсированную стадию отмечается значительное снижение скоростных показателей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева почки, а в части случаев — отсутствие паренхиматозного кровотока. Снижение перфузии более выражено у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Минимальные значения конечной диастолической скорости в артериях паренхимы почки имеют отрицательное прогностическое значение в плане восстановления функционирования патологически измененного нефрона. По мере прогрессирования хронического обструктивного пиелонефрита отмечается увеличение индекса резистентности с максимальными значениями в декомпенсированную стадию. Снижение перфузии почки приводит к высвобождению ренина из миоэпителиальных клеток афферентной артериолы. Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который сам по себе инертен. Ангиотензин-превращающий фермент, находящийся преимущественно на эндотелии сосудов, катализирует образование из ангиотензина

I ангиотензина II. Последний является мощным вазоконстриктором, при доплерографии именно повышение показателя индекса резистентности характеризует спазм артериол. В почках хроническая активация локальной ренин-ангиотензиновой системы приводит к повышенному образованию ангиотензин-превращающего фермента, что сопровождается гипертрофией и пролиферацией мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, усилением миграции макрофагов/моноцитов и повышенным синтезом коллагена, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса. Все это ведет к склерозу почечной ткани. По мере прогрессирования склеротических изменений развиваются окклюзия клубочков и атрофия почечных канальцев [13,14]. У больных с тяжелым течением нефрологического заболевания на фоне выраженной обструкции мочевых путей гемодинамические показатели ренального кровотока после введения сосудорасширяющего препарата при проведении диуретической доплерографической пробы не изменяются, либо регистрируется незначительное повышение максимальной систолической скорости (атипичная реакция) со снижением индекса резистентности, что обусловлено необратимыми склеротическими изменениями стенок артерий (нефроангиосклероз), отсутствием их способности регулировать диаметр просвета и развитием артериовенозного шунтирования, когда кровь в обход гломерул сбрасывается из артериолы в вены, усугубляя тем самым ишемию почечной ткани. Наличие отчетливой корреляционной связи доплерографических показателей при проведении диуретической доплерографической пробы со степенью снижения функций почек делает возможным использование их в качестве критериев прогрессирования хронических заболеваний почек.

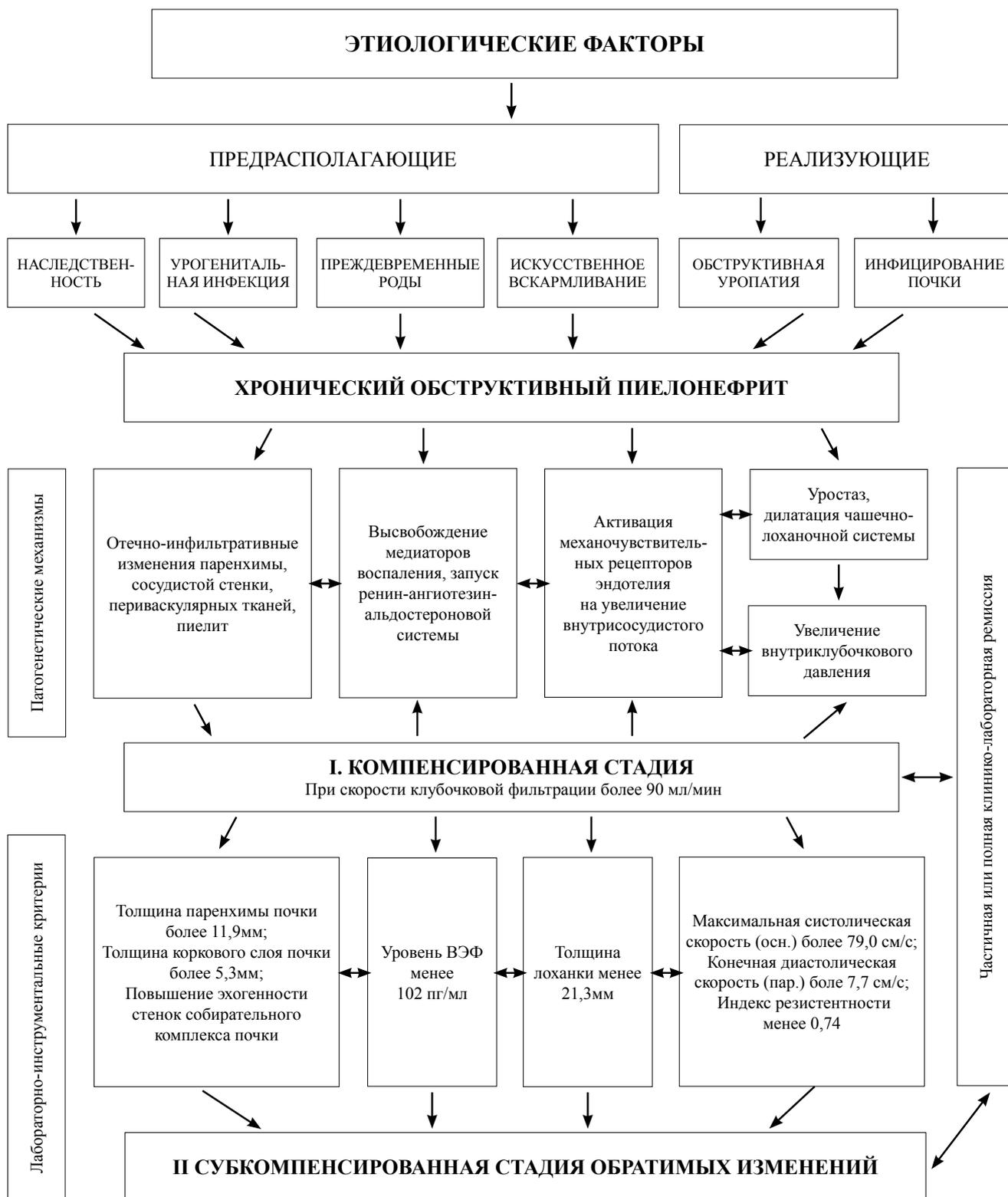
При анализе частоты формирования эндотелиальной дисфункции у больных в декомпенсированную стадию установлено, что у пациентов достоверно чаще ($p < 0,001$) встречается патологическая вазоконстрикция — отсутствие дилатации плечевой артерии после окклюзии давлением. У всех пациентов данной группы диагностируется повышение васкуло-эндотелиального фактора ($843,33 \pm 307,01$ пг/мл; $p < 0,001$), что объясняет патогенетические механизмы развития склеротических изменений в паренхиме почки: при тяжелой обструкции нефрон испытывает острую гипоксию артериальной крови по причине на первых этапах компенсированного (ограничение повышенной перфузии, давление на нефрон при активном отечно-инфильтративном процессе), а затем патологи-

ческого (развитие склеротических изменений стенок артериол) гипертонуса. Продукция васкуло-эндотелиального фактора способствует развитию склеротического процесса в почках, повышенный его уровень у больных с хроническим пиелонефритом может инициировать процессы коллагенеза и ускорять развитие почечной недостаточности [15,16]. Выявлена максимально значимая связь между индексом резистентности, отображающим вазоспаз, снижением функций почки ($r = -0,92$, $p < 0,05$) и повышенным уровнем васкулоэндотелиального фактора ($r = 0,96$, $p < 0,05$), что позволяет обозначить индекс резистентности основным критерием диагностики состояния сосудистого тонуса в артериальном русле почки. Результаты исследования свидетельствуют о роли нарушений функции сосудистого эндотелия как субстрата, связывающего процессы воспаления в почке в развитии склероза и тубулоинтерстициального фиброза — патофизиологической основы прогрессирования хронической почечной недостаточности.

При морфологических исследованиях удаленных почек диагностируются признаки кортикальной или кортико-медуллярной дисплазии, кистозной дисплазии, ангиодисплазии, гипопластической дисплазии, фоне которой развиваются воспалительные и склеротические изменения. Морфологическими признаками в стенке проксимального отдела мочеточника при гидронефрозе у детей служат явления хронического воспаления стенки мочеточника со склерозом слизистого, подслизистого, а также мышечного слоев на фоне врожденной дисплазии с неправильной ориентацией гипоплазированных, фрагментированных мышечных пучков, с разрастанием межмышечной соединительной ткани и заменой части мышечных волокон соединительной тканью. Обзорная микроскопия препаратов терминального отдела мочеточников при реконструктивных операциях при пузырно-мочеточниковом рефлюксе выявляет наличие резко выраженного воспаления с исходом в склероз большей части стенки мочеточника в сочетании с выраженной дисплазией мышечного слоя. Отсутствие активных функциональных элементов ренальной паренхимы позволяет сделать вывод о неуклонном прогрессировании снижения функций пораженной почки на фоне рецидивирующего течения хронического пиелонефрита у детей с аномалиями развития органов мочевой системы.

Перспективное обследование детей с тубулярной хронической почечной недостаточностью устанавливает благоприятный вариант течения лишь в 20,0% случаев. При относительно благоприятном течении хронического пиелонефрита

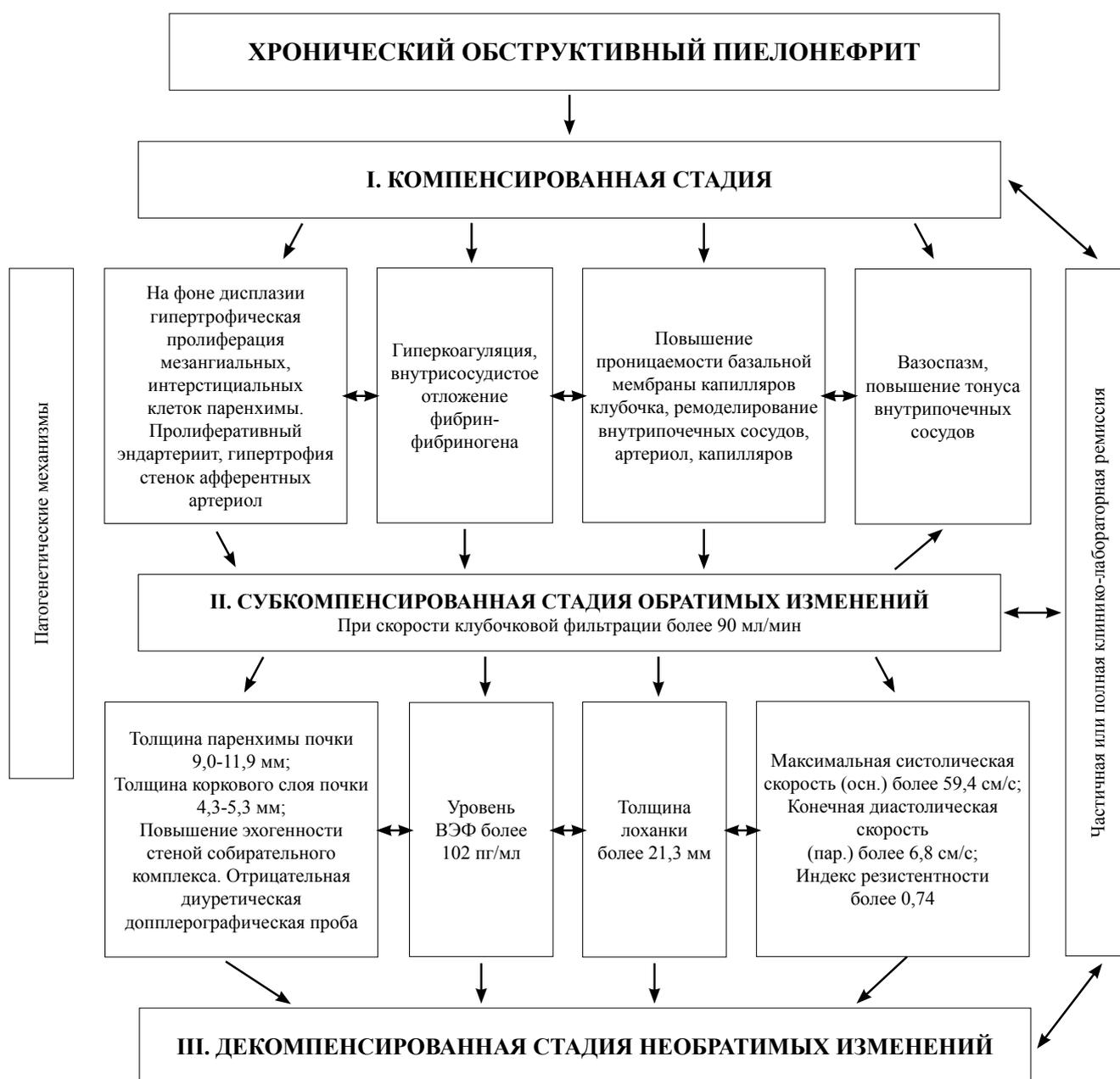
Схема 1. Патогенетическая модель формирования компенсированной стадии хронического пиелонефрита у детей



у больных с тубулярной хронической почечной недостаточностью наблюдается тенденцию к повышению максимальной систолической скорости, что свидетельствует об оптимизации кровоснабжения почек у детей с ХБП 2 стадии. Индекс резистентности как показатель, отображающий состояние

сосудистого тонуса, остается патологически измененным. При ультразвуковом дуплексном сканировании у пациентов данной группы регистрируется положительная динамика изменения биометрических характеристик: толщина паренхимы и коркового слоя остается на уровне исходных значений

Схема 2. Патогенетическая модель формирования субкомпенсированной стадии хронического пиелонефрита у детей

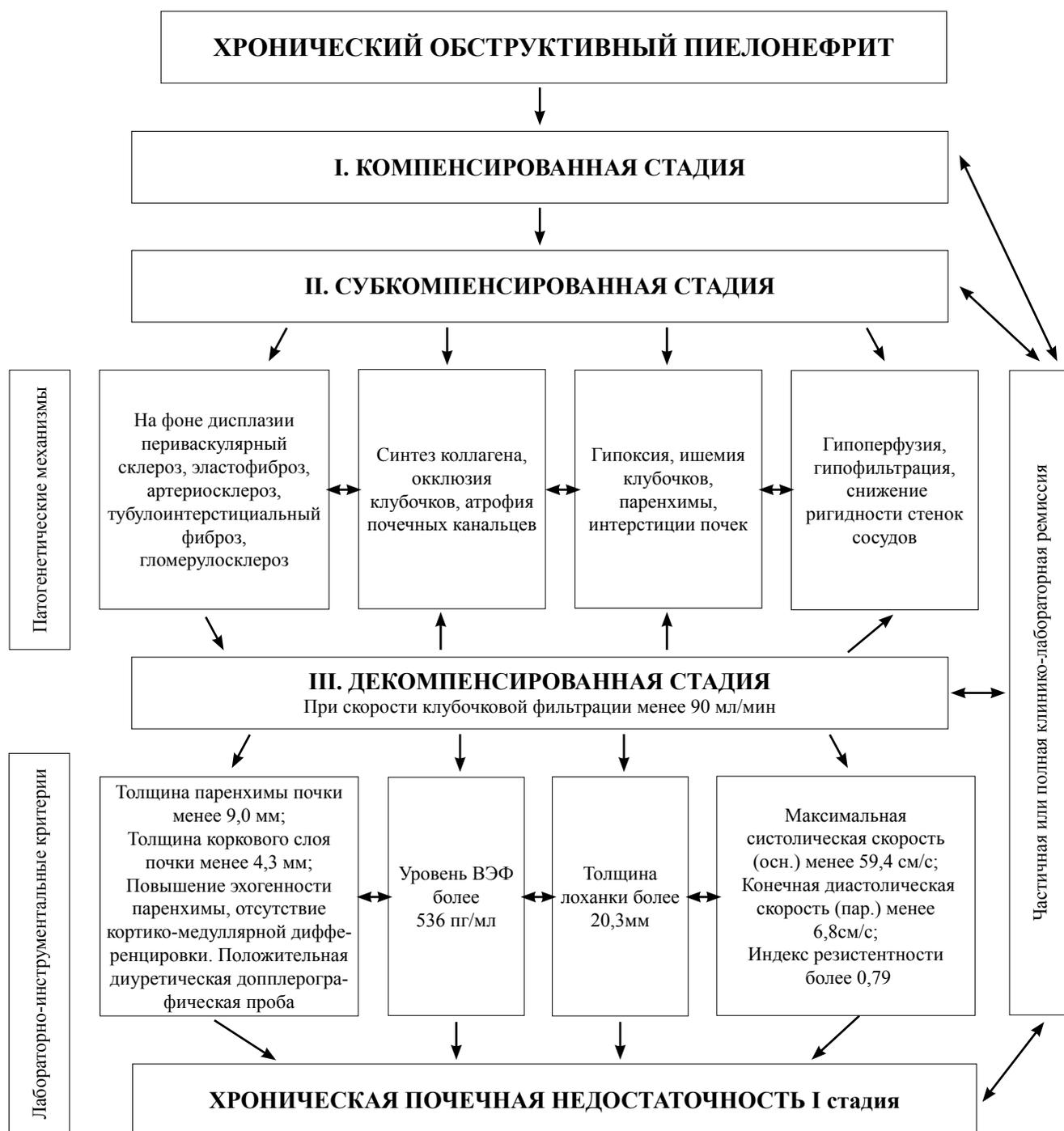


при сохраняющейся значительной дилатации лоханки. У пациентов с неблагоприятным исходом тубулярной хронической почечной недостаточности (80,0% наблюдений) выявляется тенденцию к истончению как всей толщины паренхимы, так и ее коркового слоя. Степень расширения лоханки регистрируется ниже исходных значений, по нашему мнению, данный факт свидетельствует о наличии склеротических изменений стенок собирательной системы почек.

Прогрессирующее снижения функции почек неизбежно сопряжено с изменением внутривисочечных артериол и капилляров, а также изменениями тубулоинтерстициального компонента, что приводит

к повышению периферического циркуляторного сопротивления кровотока. Ведущая роль в формировании хронического обструктивного пиелонефрита у детей принадлежит расстройствам внутривисочечного кровообращения, степень нарушения которых определяет клинико-патогенетическую стадию заболевания. При компенсированной стадии повышение скоростных показателей кровотока сопряжено с активностью воспалительного процесса ($r=0,79$, $p<0,01$). Субкомпенсированная стадия характеризуется выраженным вазоспазмом (ИР $0,76\pm 0,03$) при нарушении уродинамики (толщина лоханки $28,4\pm 8,1$ мм), сопровождающимся снижением функциональной активности канальцев

Схема 3. Патогенетическая модель формирования декомпенсированной стадии хронического пиелонефрита у детей



($r=-0,96$, $p<0,001$). Для декомпенсированной стадии определяющее значение имеет гипоперфузия, коррелирующая со скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,83$, $p<0,001$), и истончение паренхимы почки ($r=0,75$, $p<0,001$).

В результате проспективного анализа нами установлены критерии прогнозирования исходов хронического пиелонефрита в диагностике ранней стадии хронической почечной недостаточности. Критериями прогноза неблагоприятного варианта течения хронического пиелонефрита являются:

истончение толщины паренхимы менее 9,0 мм, коркового слоя менее 4,3 мм, снижение максимальной систолической скорости на основной артерии менее 59,4 см/с, конечной диастолической скорости на паренхиматозных артериях менее 6,8 см/с, повышение индекса резистентности более 0,79 и уровня васкуло-эндотелиального фактора более 536пг/мл, положительная диуретическая доплерографическая проба (чувствительность 88,4% и специфичность 81,8%). Прогностическими критериями, позволяющими относить пациентов к группе риска по формиро-

нию хронической почечной недостаточности, являются: уменьшение толщины паренхимы менее 5,8 мм, коркового слоя почки менее 3,3 мм, снижение максимальной систолической скорости на основной артерии менее 46,8 см/с, конечной диастолической скорости на паренхиматозных артериях менее 1,9 см/с, повышение индекса резистентности более 0,83 и уровня васкуло-эндотелиального фактора более 1150 пг/мл (чувствительность 84,6% и специфичность 77,8%).

Модели клинико-патогенетических стадий хронического пиелонефрита (схема 1, 2, 3)

Представленные стадии течения хронического пиелонефрита отражают общебиологические закономерности развития патологического процесса, который характеризуется вначале процессами адаптации и компенсации, затем — дезинтеграции регуляции, относительной стабилизацией на количественно более низком уровне при ограничении резервов и, наконец, грубыми морфологическими изменениями и резким угнетением функции органа. Этот патогенетический механизм стадийности недостаточности органного кровообращения является основой для принципов исследования ренальных дисфункций и разработки оценочных критериев для последующего выбора терапии на основе классификации стадийности поражения. Развитие хронической почечной недостаточности вследствие образования склеротической ткани в почке у больных с хроническими заболеваниями органов мочевой системы определяется степенью обструктивной уропатии (органической и функциональной), наличием диспластических изменений в паренхиме почек, длительностью основного нефрологического заболевания, частотой обострения пиелонефрита. Ведущим патологическим механизмом является расстройство внутрпочечного кровообращения, стойкость и длительность которого обуславливают морфологические изменения, приводящие, в свою очередь, к возникновению ренальных дисфункций на начальных этапах обратимого (компенсированного), а затем необратимого (нефросклеротического) характера с последующим развитием хронической почечной недостаточности. Таким образом, клинико-патогенетические стадии развития хронического обструктивного пиелонефрита у детей и предложенные диагностические и прогностические критерии функционального состояния органов мочевой системы являются основополагающими в выборе тактики ведения пациентов с нефрологической и урологической патологией и способны дополнить существующие классификации хронической болезни почек.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Papayan AV, Erman MV, Anichkov IV, et al. Infection of the urinary system in children. The role of organic and functional obstruction. SPb.: Lecture, 2001. p.39. In Russian [Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В. и др. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции. СПб.: Лекция, 2001. С. 39].
2. Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):572-575.
3. Ognibene A, Grandi G, Lorubbio M, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline CKD classification rules out creatinine clearance 24 hour urine collection? *Clin Biochem*. 2016 Jan;49(1-2):85-89.
4. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1064-1071.
5. Korovina NA, Zakharova IN, Mumladze EB, Gavrushova LP. Diagnosis and treatment of pyelonephritis in children (recommendations for pediatricians). *Nefrologiia I dializ=Nephrology and dialysis*. 2003. 5(2):170-177. In Russian [Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (пособие для врачей). Нефрология и диализ. 2003. 5(2): 170-177].
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. London: RCOG Press; 2007.
7. Schroeder AR, Newman TB, Wasserman RC, Finch SA, Pantell RH. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):915-922.
8. Leluc VG, Leluc SE. Ultrasound angiology. 3rd ed. M.: Real time, 2007. p. 416. In Russian [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Реальное время, 2007. с. 416].
9. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pivotal role of the kidney in hypertension. *Am J Med Sci*. 2010;340(1):30-32.
10. Vyalkova AA, Zorin IV, Gordienko LM, et al. Problems of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2013. 6(75): 72-77. In Russian [Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М. и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. Практическая медицина. 2013. 6(75): 72-77].
11. Averchenko MV. Chronic obstructive pyelonephritis in children: clinical and pathogenetic stages, criterions of

diagnostics and prediction of outcomes. Author. diss. ... doctor of medical science:14.01.05.Ekaterinburg, 2012. In Russian [Аверченко М.В. Хронический обструктивный пиелонефрит у детей: клинико-патогенетические стадии, критерии диагностики и прогнозирование исходов. Автореф. дис....доктора медицинских наук : 14.00.08. Екатеринбург, 2012].

12. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol.* 2010;160(6):1273-1292.

13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357.

14. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(7):399-416.

15. Achkasova VV. Responsiveness of blood vessels in patients with chronic renal disease. Author. Diss. ... candidate of

medical science: 14.00.05. St.Petersburg, 2008. In Russian [Ачкасова В.В. Реактивность кровеносных сосудов у больных хронической болезнью почек. Автореф. дис....канд. мед. наук : 14.00.05. Санкт-Петербург, 2008].

Информация об авторах:

Аверченко Маргарита Викторовна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской группой лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Margarita V. Averchenko, MD, head of the research group of radiation methods of research in Perinatology and Pediatrics, associate Professor of radiology and medical imaging, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.