

## Возможности лабораторной диагностики и мониторинга в неонатальной нефрологии

Суворова А.В., Зенченко О.А.

## Capabilities of laboratory diagnostics and monitoring in neonatal nephrology

Suvorova A.V., Zenchenko O.A.

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

© Суворова А.В., Зенченко О.А.

### Введение

Чаще всего с проблемами неонатальной нефрологии сталкиваются неонатологи родильных домов и врачи отделений реанимации новорожденных. Более длительно новорожденные с нефрологической патологией наблюдаются в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей, причем в большинстве случаев нефрологическая патология является сопутствующей или случайно обнаруженной. Соответственно, вопросы дальнейшего наблюдения таких детей, сроки начала ренопротекции, возможности оценки и ее эффективности являются весьма актуальными.

Цель настоящего исследования – определение структуры нефрологической патологии у новорожденных, наблюдавшихся в отделениях Алтайской краевой клинической детской больницы за 2004–2006 гг., и определение диагностической ценности рядом методов исследования функций почек и параметров системы гемостаза за период катamnестического наблюдения новорожденных до возраста 12 мес.

### Материал и методы

Применялись следующие методы исследования:

1. Исследование урокиназной активности мочи с помощью хромогенного субстрата хро-

мотех-плазминогена фирмы «Технология-Стандарт», адаптированного для исследования мочи.

2. Изучение системы фибринолиза крови:

– определение X<sub>11a</sub>-зависимого фибринолиза (ХЗФ) по Г.Ф. Еремину, А.Г. Архипову (1979);

– определение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме с помощью ортофенантролинового теста (ОФТ) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

3. Функциональные почечные пробы:

– определение уровня канальцевой реабсорбции фосфатов;

– исследование уровня микропротеинурии;

– определение клубочковой фильтрации по формуле Шварца.

Исследование уровня микропротеинурии и ферментурии мочи проводилось на биохимическом анализаторе. Повышение экскреции микропротеинов (белков, практически полностью реабсорбирующихся на уровне клеток проксимальных канальцев) является маркером структурного и функционального повреждения проксимального отдела канальцев, причем задолго до появления других признаков поражения канальцев.

### Результаты

В почках щелочная фосфатаза находится преимущественно в клетках эпителия извитых проксимальных канальцев, т.е. в местах с ин-

тенсивной реабсорбцией фосфатов, и значительно меньше в дистальных канальцах. Гиперферментурия считается универсальной ответной реакцией на повреждение почечной ткани. Поражение почечных канальцев вызывает повышение активности ферментов в моче за счет выхода их из разрушившихся клеток почечной ткани, а также за счет нарушения реабсорбционной способности почечного эпителия [6, 10].

Патологические изменения в общем анализе мочи отмечались у 48 детей из 104 в виде следовой протеинурии, незначительной микрогематурии и лейкоцитурии. Очевидно, что в структуре патологии преобладали обструктивные уропатии. За период катамнестического наблюдения в течение первого года жизни почечная недостаточность развилась у 12 детей.

Структура выявленной патологии (табл. 1) совпадает с литературными данными [4, 9, 14, 22]. Среди 306 детей, обследованных А.В. Папаяном и И.С. Стяжкиной [7], у 6,3% был выявлен гидронефроз, у 10,5% — поликистоз, у 8,8% — пиелозктазия и ПМР — у 7,7%.

Таблица 1  
Структура врожденной патологии органов мочевой системы у обследованных больных

Нозологическая форма	Абс.	%
Гидронефроз	33	31,7
Уретерогидронефроз	22	21,2
ПМР	14	13,5
Удвоение почек	3	2,9
Подковообразная почка	6	5,8
Эктопическая почка	4	3,8
Гипоплазия почки	8	7,7
Мультикистоз, поликистоз	8	7,7
Агенезия	8	7,7
Врожденный нефротический синдром	2	1,9

У большинства (70%) обследованных детей наследственный характер патологии ОМС не был выявлен, поэтому представляется наиболее предпочтительной концепция развития пиелозктазии плода, обусловленная хронической гипоксией [13, 19].

При гипоксии плода происходит перераспределение сердечного выброса с фетальной централизацией кровообращения. При этом проис-

ходит спазм в периферических сосудах для поддержки центрального кровотока на постоянном уровне. В результате развивается региональная гипоксия тканей почек, и нарушение венозного оттока сопровождается уростазом. Определенное значение имеют также нарушения строения соединительной ткани, что влияет на эластичность мочевых путей [8]. В результате обструкции формируется тубулоинтерстициальный фиброз и ухудшаются функциональные способности пораженных почек.

В основе интерстициального фиброза лежит накопление экстрацеллюлярного матрикса под влиянием различных медиаторов, высвобождающихся из канальцевых клеток в процессе их повреждения. Среди медиаторных систем значительная роль принадлежит фибринолитической системе почек.

В обычных условиях процессы накопления и дегидратации экстрацеллюлярного матрикса сбалансированы в пределах интерстиция активностью матричных металлопротеиназ (ММП), функция которых регулируется плазминоген-активаторами тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типа, тканевым ингибитором металлопротеиназ, а также активатором плазминоген-ингибитора-1 (PAI-1). Урокиназа является одним из активаторов металлопротеиназ. Недостаточная функциональная активность фибринолитической системы почек приводит к замедлению расщепления плазмином основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что способствует прогрессирующему его накоплению и развитию склероза интерстиция [11, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 23].

Стадии развития нефросклероза:

- активация клеток и повреждение почечной ткани;
- фиброгенные реакции;
- фиброгенная стадия;
- деструктивная стадия (Eddy A.A., 2005).

Было обследовано 105 пациентов (63 мальчика, 51 девочка) в периоде новорожденности и наблюдались до 1 года.

Определение урокиназной активности мочи проводилось с помощью хромогенного субстрата, адаптированного для исследования мочи. Фибринолитическая активность крови

оценивалась по активности  $X_{11a}$ -зависимого фибринолиза, концентрации растворимых фибриномономерных комплексов в плазме с помощью ортофенантролинового теста.

Для выявления диагностической и прогностической значимости таких тестов, как урокиназная активность мочи, фибринолитическая активность крови (ХЗФ), концентрация РФМК в крови, были определены их чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного результата для развития ХПН (табл. 2).

Таблица 2  
Характеристика диагностических тестов

Характеристика	Урокиназная активность мочи	Хагеман-зависимый фибринолиз крови	РФМК крови по ОФТ
Чувствительность, %	55	37	45
Специфичность, %	90	62	75
Прогностическая ценность положительного результата, %	90	62	75

Расчеты по четырехпольной таблице были проведены у 12 детей с ХПН и у 20 без ХПН с аналогичной патологией (гидронефроз, уретерогидронефроз).

Чувствительность всех трех тестов невысока, наиболее значительная — у урокиназной активности мочи (больше 50%), наиболее высокая у этого теста и специфичность, и прогностическая ценность.

В зависимости от показателей урокиназной активности мочи и функциональных нарушений почек пациенты были распределены на группы. Группу 1 составили 17 больных с сохраненной урокиназной активностью мочи и нормальными показателями реабсорбции фосфатов. По клиническим проявлениям — с односторонним гидронефрозом 1-й степени, пиелозктазией. Группу 2 составили 40 детей со снижением урокиназной активности мочи и нормальными показателями реабсорбции фосфатов. По характеру клинических проявлений это были пациенты с одно- и двусторонним гидронефрозом, уретерогидронефрозом 1–3-й степени, пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) 1–2-й степени, мультикистозной, апластической и гипопластической дисплазией почки. В группу 3 вошли 48 больных с на-

рушением канальцевой реабсорбции и снижением урокиназной активности мочи (УАМ), с одно- и двусторонним гидронефрозом, уретерогидронефрозом 3–4-й степени, ПМР 3–4-й степени, осложненные хроническим пиелонефритом (32 ребенка). Группа 4 — контрольная, 20 детей 1-го года жизни, не имеющие патологии ОМС.

Коэффициент корреляции между УАМ и реабсорбцией фосфатов составил 0,55 ( $p < 0,05$ ), УАМ и уровнем микропротеинурии –0,54 ( $p < 0,05$ ), что с достоверностью свидетельствует о существовании взаимосвязи активности урокиназы мочи и степени выраженности повреждения канальцев почек.

## Обсуждение

Выявленное снижение урокиназной активности мочи у детей с врожденной патологией ОМС может являться одним из маркеров повреждения канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек (табл. 3).

Самые низкие значения УАМ были у детей с двусторонним обструктивным уретерогидронефрозом 3–4-й степени и ХПН.

Выявленные маркеры тубулярного повреждения почек (снижение канальцевой реабсорбции фосфатов, наличие ферментурии и микропротеинурии), а также установленная коррелятивная связь между уровнем УАМ и реабсорбцией дают основания предполагать о зависимости между степенью снижения урокиназной активности мочи и выраженностью тубулоинтерстициального повреждения почек у детей с врожденными нефропатиями.

Необходимо отметить, что снижение урокиназной активности мочи отмечается еще на стадии сохранной функции почек.

Проведенное исследование показывает, что уровень урокиназной активности мочи зависит от стадии заболевания и выраженности вторичных изменений в почечной паренхиме, что позволяет использовать его не только для оценки степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани и развития фиброза, но и как критерий прогноза течения нефропатии.

Больных с наиболее выраженным снижением УАМ следует отнести в группу риска по развитию интерстициального фиброза почечной ткани с исходом в ХПН.

Таблица 3

Основные показатели фибринолиза крови и мочи и функционального состояния почек у новорожденных с нефрологической патологией

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
УАМ, %	84,10 ± 8,80	80,06 ± 1,09	<b>66,09 ± 1,49</b>	<b>53,40 ± 1,50</b>
Канальцевая реабсорбция фосфатов, %	98,01 ± 0,37	96,70 ± 0,70	<b>95,50 ± 0,45</b>	<b>80,25 ± 99,0</b>
Protein USP, МКГ/МЛ	5,27 ± 1,98	<b>27,09 ± 9,10</b>	<b>74,40 ± 13,9</b>	<b>207,80 ± 15,0</b>
Щелочная фосфатаза мочи, у/л	4,60 ± 0,08	<b>5,44 ± 0,28</b>	<b>6,38 ± 0,23</b>	<b>7,24 ± 0,26</b>
Мочевина крови	2,37 ± 0,20	2,49 ± 0,26	2,84 ± 0,23	<b>4,78 ± 0,47</b>
ХЗФ, мин	8,60 ± 1,50	12,13 ± 1,50	<b>16,60 ± 1,60</b>	<b>29,10 ± 1,80</b>
ОФТ, МКГ/МЛ	38,70 ± 1,50	34,40 ± 12,20	<b>67,30 ± 12,2</b>	<b>156,20 ± 11,0</b>

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от контрольных,  $p < 0,05$ .

## Заключение

По материалам проведенного исследования, в структуре неонатальной нефрологической патологии в Алтайском крае преобладают гидронефроз и уретерогидронефроз, установленные как пренатально, так и в первые дни жизни с помощью УЗИ [2, 3]. У 70% новорожденных наследственной патологии ОМС выявить не удалось. Но практически у всех наблюдаемых новорожденных в анамнезе отмечалась гипоксия плода. В план динамического наблюдения в связи с этим были включены маркеры тубулярной дисфункции (канальцевая реабсорбция фосфатов, щелочная фосфатаза, микропротеин мочи) [1]. Определялись также в комплексе урокиназная активность мочи и фибринолитическая активность крови. Наиболее высокая чувствительность, специфичность и прогностическая ценность для развития ХПН была определена у теста урокиназной активности мочи. Все тесты, за исключением теста канальцевой реабсорбции фосфатов, неинвазивные и могут быть использованы для мониторинга функционального состояния почек у новорожденных и на протяжении первого года жизни у детей с врожденной патологией органов мочевой системы.

## Литература

1. Гельд В.Г. Диагностика пороков мочевыделительной системы у новорожденных и грудных детей // Педиатрия. 2006. № 1. С. 87–94.
2. Гельд В.Г., Юдина Е.В., Кузовлева Г.И. Постнатальная оценка obstructивных уropатий, выявленных пренатально // Детская хирургия. 2005. № 6. С. 12–16.
3. Гуревич А.И. Комплексное ультразвуковое обследование детей раннего возраста с гидронефрозом // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 2. С. 55–65.
4. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале 21-го века // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 6. С. 6–14.
5. Игнатова М.С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005. № 6. С. 3–8.
6. Лавренёва Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек (обзор литературы) // Лаб. дело. 1990. № 7. С. 4–10.
- 7.

8. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. СПб.: Питер, 2002. 434 с.
9. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уropатий у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. № 1. С. 62–66.
10. Чугунова О.Л. Клинические особенности, ранняя диагностика и лечение заболеваний почек у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 1995. 32 с.
11. Эйгесон О.Б. Особенности функционального состояния почек у новорожденных детей в норме и патологии // Педиатрия. 1994. № 6. С. 93–95.
12. Alcorn D., Maric C., McCausland J. Development of the renal interstitium // *Pediatr. Nephrol.* 1999. V. 13. № 4. P. 347–354.
13. Carr M.C. Biochemical markers of congenital obstruction. Congenital urinary tract obstruction: proceeding of the State-Of-The-Art Strategic planning Workshop-National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA, 11–12 March 2002 // *Pediatr. Nephrol.* 2003. V. 18. P. 576–606.
14. Chandar J., Abitbol C. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis // *J. Urol.* 1996. V. 155 (2). P. 660–663.
15. Chevalier R.L. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy // *Pediatr. Nephrol.* 1999. V. 13 (7). P. 612–619.
16. Chevalier R.L. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy // *Cur. Opin. Pediatr.* 2006. V. 18 (2). P. 153–160.
17. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis // *Pediatr. Nephrol.* 2000. V. 15. № 3–4. P. 290–301.
18. Eddy A.A. Plasminogen activator inhibitor — 1 and the kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. V. 283. P. 209–220.
19. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2005. V. 12 (4). P. 353–365.
20. Fine L.G., Bandiopadbay D., Norman J.T. Is there common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria // *Kidney Int.* 2000. V. 57. Suppl. 75. P. 22–26.
21. Klahr S., Morrissey J.J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. V. 283. P. 861–875.
22. Muller G.A., Zeisberg M., Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15 (Suppl. 6). P. 76–77.
23. Sweeney B., Cascio S. Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection // *J. Urol.* 2001. V. 166. P. 648–650.
24. Zhang G., Kim H., Eddy A.A. Urokinase receptor deficiency accelerates renal fibrosis in obstructive nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. V. 14. P. 1254–1271.