

Артериальная гипертензия и функциональные нарушения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и пиелонефритом

А.Н. Цыгин
ИПК ФУ Медбиоэкстрем, НЦЗД РАМН, Москва

Долгосрочный прогноз при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР), осложненном хроническим пиелонефритом, определяется сохранностью функционального состояния почек и уровнем системного артериального давления (АД). Нарушение почечных функций и развитие артериальной гипертензии являются следствием повреждения почечной ткани, определяемого как сморщивание (scarring).

С помощью радиоизотопных исследований очаги сморщивания почек обнаруживаются иногда уже при первой атаке пиелонефрита, однако в большинстве случаев это результат хронического процесса. Клиническое значение ПМР в развитии повреждения почек может быть сформулировано несколькими основными положениями:

1. ПМР обнаруживается на микционной цистоурографии у 30–50% детей с рецидивирующей ИМП и у 85–100% детей и 50% взрослых с хроническим пиелонефритическим сморщиванием почки. В последнем случае отсутствие рефлюкса в сочетании с цистоскопической картиной латерализации устья мочеточника не исключает возможность существования ПМР в прошлом.

2. У 30–60% детей с ПМР выявляются признаки сморщивания почек.

3. Пиелонефритическое сморщивание почек наблюдается у 25% детей с ИМП, из которых 30–50% имеют ПМР.

4. Прогрессирующее сморщивание почек более типично при высоких степенях ПМР и в присутствии инфекции (в отличие от так называемого стерильного рефлюкса). Вместе с тем у 80% детей с ПМР сморщивание не развивается и рефлюкс исчезает при продолжительной антибактериальной терапии, преимущественно с небольшой степенью ПМР и в отсутствие сморщивания.

5. Все стадии пиелонефрита – от острого гнойного воспаления до хронического пиелонефритического сморщивания могут быть воспроизведены у экспериментальных животных созданием рефлюкса и инфицированием нижних мочевыводящих путей.

На основании перечисленных критериев можно сделать вывод о достаточно большом проценте детей с ПМР и хроническим пиелонефритом, имеющих риск развития сморщивания почек с вытекающими из этого функциональными последствиями. В качестве группы риска прогрессирующего поражения почек и развития артериальной гипертензии могут быть выделены пациенты с ПМР III–V степени, преимущественно двусторонней локализации, с наличием интрауретерального рефлюкса, сопутствующей обструкции мочевыводящих путей и частыми рецидивами пиелонефрита. Допол-

няют группу риска дети с поздно диагностированным ПМР, а также больные, не соблюдающие рекомендаций по своевременному лечению и профилактике обострений микробно-воспалительного процесса. О частоте прогрессирующего поражения почек при ПМР и хроническом пиелонефрите свидетельствует тот факт, что эти больные составляют 5–10% среди всех диализных больных. В основе прогрессирования почечной недостаточности, помимо сморщивания лежат замедление роста почек вследствие уро- и гемо-динамических нарушений и инфекции, вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз, протеинурия и артериальная гипертензия.

С учетом множества аргументов в пользу генетической основы в формировании ПМР вероятны и генетические детерминанты прогрессирования рефлюкс-нефропатии и сморщивания почек до стадии почечной недостаточности. На сегодняшний день известно о склонности к прогрессированию больных с аномалиями развития почек, имеющих генотип DD гена ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) [Hohenfellner et al., 2001]. Однако данных в пользу связи полиморфизма гена АКФ с развитием артериальной гипертензии получено не было.

ПМР и хронический пиелонефрит являются одной из ведущих причин развития гипертензии в детском возрасте. По данным Gill et al. на заболевания почек приходится 83% выраженной артериальной гипертензии у детей и среди этих больных рефлюкс-нефропатия присутствует у 14%. Высокий процент ПМР как причины злокачественной гипертонии у 177 детей продемонстрирован Holland, Rance et al. выявили пиелонефрит у 30% из 96 детей с персистирующей гипертензией. По другим данным, артериальная гипертензия развивается у 10% детей с очагами пиелонефритического сморщивания и у 15–27% больных с рефлюкс-нефропатией по достижении взрослого возраста. Примерно в два раза чаще она наблюдается при двустороннем рефлюксе по сравнению с односторонним.

Таким образом, профилактика обострений пиелонефрита, в числе прочих задач направлена на предотвращение сморщивания почек и артериальной гипертензии, а своевременное выявление и коррекция повышенного АД, в свою очередь, призваны предотвратить прогрессирующее сморщивание и потерю почечных функций. В целом к лечению артериальной гипертензии при хроническом пиелонефрите на фоне ПМР применимы общие принципы, однако в качестве наиболее перспективной и патогенетически обоснованной рассматривается терапия ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (ИАКФ).

При выборе антигипертензивной терапии следует учитывать, что симптомы АГ обратнo коррелируют с давностью повышения АД и прямо коррелируют со степенью повышения АД при остро развившейся гипертензии. При этом внезапная нормализация АД при выраженной гипертензии сопряжена с риском развития церебральных и сердечно-сосудистых осложнений коллаптоидного характера. Безопасным считается первоначальное снижение АД на 30% от исходного. При избыточном снижении АД показано внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия, а в случае его неэффективности – применение симпатомиметиков (мезатон).

Неотложную терапию АГ целесообразно начинать с парентерального введения препаратов, в виду возможного нарушения их абсорбции в желудочно-кишечном тракте. При достижении адекватного контроля АД сле-

дует незамедлительно перейти на пероральную антигипертензивную терапию во избежание риска гипотензии и для более простого дозирования препаратов. Для неотложной терапии возможно также сублингвальное назначение блокатора кальциевых каналов нифедипина.

Терапия умеренно выраженной АГ должна начинаться с немедикаментозных воздействий, основными из которых являются ограничение потребления поваренной соли, диетическая коррекция с целью уменьшения избыточного веса, назначение лечебной физкультуры под контролем специалиста и отказ от курения у подростков.

Пероральную терапию следует начинать с небольших доз во избежание избыточного снижения АД. Не рекомендуется одновременно использовать препараты с одинаковым механизмом действия, так как это может привести к усилению побочных эффектов.

Таблица 1

Антигипертензивные препараты для парентерального и сублингвального применения

Препарат	Доза	Кратность введения	Начало действия	Эффект Пик действия	Длительность
Диазоксид	1–3 мг/кг	кажд. 15 мин	1–5 мин		<12 ч
Эналаприлат	0,04–0,86 мг/кг	1 раз в день	15 мин	1–4 ч	до 24 ч
Гидралазин	0,15–0,23 мг/кг	кажд. 6 ч	10–20 мин	10–90 мин	6 ч
Азетолол	0,5 мл/кг, <5 мг/кг	кажд. 10 мин	2–5 мин	5–15 мин	2–4 ч
Нитропруссид натрия	0,5–10 мг/кг/мин	медл. инфузия		30 секунда	Период инфузии
Фентоламин	0,05–0,1 мг/кг		30 с	2 мин	15–30 мин
Нифедипин (сублингв.)	0,25 мг/кг	кажд. 4–6 ч	10–15 мин	60–90 мин	2–4 ч
Нифедипин (адалат) в/в	3–5 мл в ч	До купирования криза	5–10 мин	Период инфузии	

Таблица 2

Антигипертензивные препараты для перорального применения

Фарм. группы	Препараты	Дозы
β-адреноблокаторы	Пропранолол (аналприлин, обзидан)	1–12 мг/кг
	Атенолол (тенормин)	1–4 мг/кг
	Метопролол (лопрессор)	1 мг/кг
	Надолол (коргард)	1 мг/кг
Вазодилаторы	Гидралазин (апресолин, апрессин)	1–8 мг/кг
	Мinoxидил (лонгитен)	0,1–2 мг/кг
	Празозин (минипресс, адверзутен)	0,05–0,4 мг/кг
Ганглиоблокаторы	Метилдопа (допегит, альдомет)	10 мг/кг
	Гуанетидин (хисмелин)	0,2 мг/кг
Ингибиторы АКФ	Каптоприл (капотен)	0,3–5 мг/кг
	Эналаприл (энал, энам, ренитек)	0,1–0,5 мг/кг
Антагонисты рецепторов к ангиотензину-II	Лозартан (козаар)	До 50 мг/сут
	Вальсартан (дио ван)	До 80 мг/сут
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин (коринфар, кордафен, прокардия)	0,25–2 мг/кг
	Верапамил (калан, изоптин, финоптин)	До 80 мг/сут
	Амлодипин (Норваск)	До 5 мг/сут
Центральные α-адреномиметики	Клофелин (клонидин, гемитон)	0,02–0,05 мг/кг
Диуретики	Гидрохлоротиазид (гипотиазид)	1–4 мг/кг
	Фуросемид (лазикс)	0,5–1,5 мг/кг
	Спиронолактон (верошпирон)	1–3 мг/кг

Предпочтительной является монотерапия одним препаратом. Если же при достижении его терапевтической дозы контролировать АД не удается, переходят к комбинированной терапии. Лечение выраженной гипертензии может начинаться с комбинированной терапии.

До последнего десятилетия последовательность назначения антигипертензивных препаратов у детей выглядела следующим образом. Начиналось лечение с диуретика, обычно тиазидового ряда, за исключением случаев повышения сывороточно креатинина, когда используются петлевые диуретики (фуросемид). При отсутствии эффекта присоединялся β-адреноблокатор (пропранолол). Если и это не приводило к адекватному контролю АД, добавлялся периферический вазодилатор (гидралазин). В большинстве случаев такой подход приводит к удовлетворительным результатам, однако частота побочных явлений данной терапии весьма высока.

В настоящее время все более часто применяются блокаторы кальциевых каналов и ИАКФ, ставшие фактически препаратами выбора из-за сравнительно редких побочных эффектов, высокой эффективности с улучшением качества жизни больных. Нежелательно одновременное использование β-блокаторов и блокаторов кальциевых

Таблица 3

Противопоказания и побочные эффекты антигипертензивных препаратов

Препараты	Противопоказания	Побочные эффекты
β-адреноблокаторы	Бронхиальная астма (кроме теолола), кардиогенный шок, синусовая брадикардия, болезни печени, сах. диабет	Брадикардия, АВ-блокада, застойная сердечная недостаточность, расстройства ЦНС, рвота, диарея
Вазодилаторы	Тахикардия, феохромоцитомы, специфическая гиперчувствительность	Тахикардия, гипотензия, тошнота, головная боль, задержка натрия, асцит, гипертрихоз (моноксидил)
Ганглиоблокаторы	Феохромоцитомы, болезни печени, пептическая язва, застойная сердечная недостаточность	Летаргия, слабость, дисфункция печени, Курбс-позитивная гемолитическая анемия
Ингибиторы АКФ	Гиперкалиемия, депрессия костно-мозгового кровотока, двусторонний стеноз почечных артерий, выраженная почечная недостаточность	Гиперкалиемия, протеинурия, нейтропения, гиперазотемия
Блокаторы кальциевых каналов	Лечение β-блокаторами, прометидином, фенганилом	Вазодилаторный синдром, тахикардия. Для верапамила – брадикардия, дисфункция печени
Клонидин (клофелин)	Депрессия, синдром Рейно	Сухость во рту, седативный эффект, синдром Рейно
Диуретики	Электролитные расстройства, ОПН, гиповолемия, дегидратация	Электролитные расстройства, гиповолемия, гипотензия

каналов, так как препараты обеих групп снижают сократимость миокарда, что может осложниться застойной сердечной недостаточностью.

Редко в детском возрасте применяются ганглиоблокаторы и центральный α-адреномиметик клофелин, что связано с относительно невысокой эффективностью и побочными явлениями последнего, наиболее серьезным из которых считается феномен «рикошетной» гипертензии на фоне резкой отмены.

Все чаще предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия из-за более мягкого эффекта,

наступающего постепенно и продолжающегося не менее 24 часов. К последним относятся препараты группы ИАКФ эналаприл и моноприл, β-адреноблокатор атенолол (тенормин) и антагонист кальция амлодипин (норваск). Среди препаратов с диуретическим эффектом все чаще назначается индапамид (арифон) в дозах до 1,5 мг в день.

В последние годы накапливаются данные об эффективности использования у детей антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Препарат данной группы Козаар (лазартан) с успехом применяется у взрослых в дозе 50 мг в сутки. При этом отмечается меньшее количество побочных эффектов, чем у препаратов группы ИАКФ.

Конечной целью лечения АГ у детей старшего возраста является стойкое снижение диастолического АД до уровня, не превышающего 80–90 мм рт. ст. Одним из основных критериев эффективности при этом служит регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, которому в наибольшей степени способствуют β-адреноблокаторы и ИАКФ. Последние обладают также антипротеинурическим действием, оказывая тем самым нефропротекторный эффект при рефлюкс-нефропатии.

Литература

1. Kincaid-Smith P.S., Bastos M.J., Becker G.J. Reflux nephropathy in the adult. *Contrib. Nephrol.* 1984; 39: 94.
2. Gill D.G., Mendes da Costa B., Cameron J.S. et al. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch. Dis. Child.*

1976; 51: 951.

3. Holland N.H. Reflux nephropathy and hypertension // C.J. Hodson and P.S. Kincaid-Smith (eds.) *Reflux Nephropathy*, Masson Publishing Co, N.Y., 1979; 257.

4. Rance, C.P., Arbus G.S., Balfe J.W. et al. Persistent systemic hypertension in infants and children. *Pediatr. Clin. North Am.* 1976; 21: 735.

5. Rubin R.H., Tolkoff-Rubin N.E., Cotran R.S. Urinary tract infection, Pylonephritis, and Reflux Nephropathy // B.M. Brenner, F.C. Rector (eds.) *The Kidney*. – W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1991; 1369–1429.

6. Hobenfellner K., Wingen A.-M., Nauroth O. et al. Impact of ACE I/D gene polymorphism on congenital renal malformations. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 356–361.

7. Becker G.J., Kincaid-Smith P.S. Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 1993; 7: 365–369.

8. Jacobsson S.H., Eklof O., Lins L.-E. et al. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood – a 27-year follow-up. *Pediatr. Nephrol.* 1992; 6: 19–24.

9. Ching G.W.K., Beevers D.G. Hypertension. *Postgrad. Med. J.* 1991; 67: 230–246.

10. Dillon M.J. Drug treatment of hypertension // M.A. Holliday, T.M. Barratt, R.L. Vernier (Eds.) *Pediatric Nephrology*. Williams & Wilkins, Baltimore 1987; 758–765.

11. Houston M.C. Pathophysiology, clinical aspects and treatment of hypertensive crises. *Progress in Cardiovasc. Dis.* 1989; 32: 99–148.

12. Loggie J.M.H. Hypertension in children. *Heart disease and stroke.* 1994; 3: 147–154.

13. Mendosa S.A. Hypertension in infants and children. *Nephron.* 1990; 54: 289–295.

14. Preston R.A., Singer I., Epstein M. Renal parenchymal hypertension: Current concept of pathogenesis and management. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 602–611.

15. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics.* 1987; 79: 1–25.