

© И.И. Папкевич, И.В. Бегун, Л.Г. Кожарская, 2002  
УДК 616.61-006-089:611.61

*И.И. Папкевич, И.В. Бегун, Л.Г. Кожарская*

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ У ДЕТЕЙ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ НЕФРОБЛАСТОМЫ

*I.I. Papkevich, I.V. Begun, L.G. Kazharskaya*

## FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN CHILDREN CURED FROM NEPHROBLASTOMA

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, кафедра педиатрии №1 Белорусской медицинской академии последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

### РЕФЕРАТ

Цель работы: определить уровень функционального почечного резерва (ФПР) у излеченных от нефробластомы детей с учетом их возраста и срока после нефрэктомии, а также выявить динамику изменений почечного кровотока при проведении белковой нагрузочной пробы.

Острая проба с пероральной нагрузкой белком была проведена 25 излеченным от нефробластомы и 15 здоровым детям. Наряду с показателями почечной функции при этом оценивалась динамика изменений доплеровских параметров почечного кровотока. Показано, что ФПР сохранен у больных детей 7-12 лет (со средним сроком после нефрэктомии  $63,1 \pm 8,63$  месяца). У больных 13-18 лет (со средним сроком после нефрэктомии  $92,66 \pm 2,21$  месяца) ФПР был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать об относительном снижении ФПР в этой возрастной группе. В результате изучения динамики показателей почечного кровообращения отмечено увеличение объемного почечного кровотока, а также разнонаправленное изменение резистентности циркуляторного русла почки – повышение на уровне главных почечных артерий и снижение на уровне сегментарных, междолевых и дуговых почечных артерий.

**Ключевые слова:** нефробластома, единственная почка, функциональный почечный резерв, доплерография, почечный кровоток.

### ABSTRACT

The aim of the work was to study the level of functional renal reserve in patients cured from nephroblastoma with special reference to age and time after nephrectomy, and also the dynamics of doppler changes in the renal blood flow.

Acute protein loading was carried out in 25 patients cured from Wilms tumor and in 15 healthy children. During the probe the changes in the renal function were compared to the dynamics of doppler parameters in the renal blood flow. It was shown that the functional renal reserve (FRR) was retained in sick children aged 7-13 years (with the mean time after nephrectomy  $63.1 \pm 8.63$  months). In the group of age from 13 to 18 years (with the mean time after nephrectomy  $92.66 \pm 2.21$  months) FRR was significantly lower as compared to the control group that might suggest a relative reduction of FRR in this group. The investigation of the dynamics of renal circulation indices has noted an increased volume of renal blood flow and differently directed changes in resistance of the circulation in the single kidney – an elevation at the level of the main renal artery and lowering at the level of segmental, interlobar and arcuate renal artery.

**Key words:** nephroblastoma, single kidney, renal functional reserve, dopplerography, renal blood flow.

### ВВЕДЕНИЕ

Комплексное лечение больных нефробластомой детей, применяемое в последние годы (хирургическое, лучевая и химиотерапия), позволило улучшить показатели выживаемости больных этой группы до 80% [6]. Поэтому проблема функциональной адаптации единственной почки является одной из самых актуальных у лечившихся по поводу нефробластомы детей. В.М. Regazzoni и соавт. в своих исследованиях показали, что функциональный почечный резерв (ФПР) у больных с нефробластомой в анамнезе постепенно снижается с увеличением срока после нефрэктомии. В то же время большинство исследователей не отмечают ухудшения функции единственной почки и ФПР у нефрэктомизированных по поводу опухоли Вильмса детей [8,10,13].

В норме оптимальный уровень развития функций почек достигается у детей в возрасте 10–11 лет, а полное использование функциональных резервов в условиях напряжения становится возможным у лиц, достигших 18 лет [2]. Возрастная динамика изменений ФПР у излеченных от опухоли Вильмса детей остается неизученной.

В последнее время одной из самых распространенных теорий прогрессирования заболевания почек является «гемодинамическая теория» В.М. Brenner, в которой показано, что внутри клубочковая гиперперфузия и гипертензия в сохранившихся нефронах приводит в конечном итоге к их склерозированию и выключению из процесса мочеобразования. Определение ФПР позволяет в таких случаях оценить нарушения



внутриклубочковой гемодинамики. Большинство исследователей считают, что критерием развития внутриклубочковой гипертензии является снижение значений ФПР менее 5% [3,7].

Применение комплексного ультразвукового исследования с использованием современных доплеровских технологий позволяет оценить состояние почечной гемодинамики на уровнях от главной до дуговой артерии. По полученным нами ранее данным, гемодинамическая адаптация единственной почки сопровождается значимым снижением показателей резистентности циркуляторного русла [4]. Однако исследования почечного кровотока с помощью доплеровских методов в условиях функциональных нагрузочных проб не проводились.

Целью данного исследования явилось определение уровня ФПР с учетом возраста детей и срока после нефрэктомии, а также выявление динамики изменений почечного кровотока при проведении белковой нагрузочной пробы.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 больных 7–18 лет, излеченных от опухоли Вильмса. Всем детям была выполнена односторонняя нефрэктомия по поводу опухоли Вильмса. Срок после нефрэктомии в группе детей 7–12 лет составил  $63,1 \pm 8,63$  месяца, а в группе 13–18 лет –  $92,66 \pm 2,21$  месяца. Все дети проходили курс предоперационной и послеоперационной химиолучевой терапии по протоколам НИИ онкологии и медрдиологии МЗ РБ до 1993 года и позже по про-

токолам Siop-93. Здесь и далее дети, излеченные от нефробластомы, будут именоваться «больные». Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей.

Для определения резерва фильтрации всем больным и здоровым детям была проведена острая проба с пероральной нагрузкой белком [9]. Суть пробы заключалась в определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до и через 2–3 часа после острой пероральной нагрузки белком из расчета 1,5 г белка на 1 кг массы тела или 5 г отварной говядины на 1 кг массы тела. СКФ в исходном и после нагрузки определяли методом клиренса эндогенного креатинина, и ее значения были приведены к стандартной площади поверхности тела ( $BSA=1,73 \text{ м}^2$ ).

Исследования почечного кровотока выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы «Logiq 500 GEMS». Определяли объемный почечный кровоток и индекс резистентности на уровне главных, сегментарных, междольковых и дуговых почечных артерий. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Не было выявлено достоверных отличий по возрасту, площади поверхности тела, исходному уровню креатинина крови и клиренсу по эн-

Таблица 1

**Характеристика группы больных и здоровых детей с исходными показателями креатинина крови и клиренса по эндогенному креатинину в возрастных группах 7–12 и 13–18 лет ( $\bar{X} \pm m$ )**

| Показатели                                               | Больные дети       |                  | Здоровые дети    |                   |
|----------------------------------------------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                                                          | 7-12 лет n=15      | 13-18 лет n=10   | 7-12 лет n=8     | 13-18 лет n=7     |
| BSA, $\text{м}^2$                                        | $0,97 \pm 0,02$    | $1,53 \pm 0,05$  | $0,92 \pm 0,05$  | $1,44 \pm 0,05$   |
| Срок после нефрэктомии, мес.                             | $63,1 \pm 8,63$    | $92,66 \pm 2,21$ | -                | -                 |
| Креатинин сыворотки крови, $\text{мкмоль/л}$             | $51,7 \pm 5,08$    | $62 \pm 3,51$    | $45 \pm 2,31$    | $53,2 \pm 3,21$   |
| Клиренс эндогенного креатинина, $\text{мл/мин/1,73 м}^2$ | $121,11 \pm 16,69$ | $85,66 \pm 3,89$ | $96,86 \pm 6,50$ | $103,63 \pm 7,54$ |

Таблица 2

**Показатели функции почки у больных и здоровых после проведения белковой нагрузочной пробы в группах 7–12 и 13–18 лет ( $\bar{X} \pm m$ )**

| Показатели                                                           | Больные дети      |                       | Здоровые дети     |                   |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                      | 7-12 лет n=15     | 13-18 лет n=10        | 7-12 лет n=8      | 13-18 лет n=7     |
| Уровень креатинина сыворотки крови после нагрузки, $\text{мкмоль/л}$ | $75,7 \pm 7,15$   | $91,33 \pm 11,67$     | $79 \pm 1,96$     | $85 \pm 8,67$     |
| Клиренс креатинина после нагрузки, $\text{мл/мин/1,73 м}^2$          | $141,32 \pm 10,7$ | $97,92 \pm 6,22^{**}$ | $120,85 \pm 5,54$ | $143,13 \pm 6,93$ |
| ФПР, $\text{мл/мин}$                                                 | $20,22 \pm 10,89$ | $12,26 \pm 5,74^{*}$  | $23,98 \pm 9,22$  | $39,5 \pm 6,48$   |
| ФПР, %                                                               | $16,68 \pm 8,39$  | $14,31 \pm 6,34^{*}$  | $24,76 \pm 3,47$  | $38,11 \pm 6,98$  |
| Время максимального значения КФ, мин                                 | $120 \pm 12,57$   | $90 \pm 13,41$        | $140,12 \pm 12,2$ | $132,5 \pm 20,55$ |

Примечания. \* – достоверность различий с показателями группы контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий с показателями группы контроля ( $p < 0,01$ ).



догенному креатинину между обеими группами детей (табл. 1). У больных детей средний базальный уровень клиренса по эндогенному креатинину составил  $125 \pm 7,35\%$  от уровня контрольной группы в группе 7–12 лет и  $82,6 \pm 5,74\%$  от уровня контрольной группы у детей 13–18 лет.

После белковой нагрузки отмечено увеличение уровня клиренса по эндогенному креатинину у всех больных, кроме одного в группе 7–12 лет и двух в выборке 13–18 лет и одного представителя группы контроля 7–12 лет. В то же время большинство (88,89%) больных детей имели значения ФПР более 10%.

Статистическая обработка полученных данных показала, что отличие стимулированной величины клиренса от базальной не было достоверным у больных детей, а у детей контрольных групп достоверно возрастало ( $p < 0,05$  у детей 7–12 лет и  $p < 0,01$  у детей 13–18 лет).

В табл. 2 представлены данные уровней креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина после нагрузки, ФПР (в мл/мин и%), а также время пикового значения СКФ после белковой нагрузки. Уровень креатинина сыворотки крови достоверно увеличивался после белковой нагрузки как у больных, так и у здоровых детей ( $p < 0,05$  у больных детей и  $p < 0,01$  у детей в группе контроля). ФПР, оцененный в мл/мин и % не имел достоверных отличий у больных детей 7–12 лет по сравнению с группой контроля. У больных 13–18 лет отмечалось снижение функционального почечного резерва как в мл/мин, так и в % по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Не было достоверно подтвержденных отличий между группами больных и здоровых детей по времени регистрации максимального значения скорости СКФ.

Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ФПР в группе больных детей 7–12 лет и периодом после нефрэктомии ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ), чего не наблюдалось у больных 13–18 лет. Определялась также отрицательная корреляционная связь между концентрацией креатинина в сыворотке крови до нагрузки и уровнем базального клиренса ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) у больных детей 7–12 лет.

Результаты исследований почечной гемодинамики после проведения белковой нагрузочной пробы по сравнению с исходными данными показали, что только на уровне главных почечных артерий происходило увеличение индекса резистентности (ИР), на уровне сегментарных, междолевых и дуговых почечных артерий индекс резистентности снижался. Прирост вели-

чины ИР у здоровых детей на уровне главных почечных артерий составил  $10,38 \pm 1,2\%$ ; у больных –  $1,46 \pm 0,01\%$  ( $p < 0,01$ ). Объемная скорость кровотока по главной почечной артерии возрастала от  $0,68 \pm 0,02$  мл/мин до  $0,84 \pm 0,03$  мл/мин у больных и от  $0,28 \pm 0,01$  мл/мин до  $0,37 \pm 0,02$  мл/мин у здоровых детей ( $p < 0,05$ ). Снижение величины индекса резистентности на уровне сегментарных, междолевых и дуговых артерий у здоровых детей составило  $1,84 \pm 0,03\%$ ;  $3,98 \pm 0,6\%$  и  $5,25 \pm 0,89\%$  соответственно, а у больных детей –  $3,38 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ );  $1,12 \pm 0,07\%$  ( $p < 0,01$ ) и  $1,14 \pm 0,05\%$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

У больных со сниженным функциональным резервом единственной почки не наблюдалось значимого снижения показателей резистентности внутривисцерального сосудистого русла после нагрузки белком, а имелась тенденция к их увеличению ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Базовый уровень креатинина крови, СКФ и ФПР, определенный нами у больных и здоровых детей, соответствует уровню, представленному в литературных данных [8,10,13]. С. Chevallier и соавт. [10], обследовавшие 33 пациентов с опухолью Вильмса в анамнезе, в среднем в течение  $4,6 \pm 3,1$  лет после нефрэктомии отмечают, что базовый клиренс креатинина составил  $93 \pm 13$  мл/мин. I. Wikstad и соавт. [13] (1986) изучали почечную функцию у 22 пациентов после односторонней нефрэктомии по поводу опухоли Вильмса и продемонстрировали базальный уровень креатинина в сыворотке крови, который составил 92% от уровня контрольной группы. Исследования D.M. Bhisitkul [8] показывают, что в течение 15 лет после контралатеральной нефрэктомии у детей с опухолью Вильмса нет случаев прогрессивной потери почечной функции или резервных возможностей почки, связанной с длительновременной гиперфильтрацией. Наши результаты также подтверждают, что у большинства излеченных от нефробластомы детей функция единственной почки в течение длительного времени остается компенсированной.

В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на стимулы большинство исследователей различают сохранный ФПР – более 10%, сниженный – 5–10% и отсутствие резерва фильтрации – если ФПР менее 5% [3,7]. У большинства обследованных нами больных детей ФПР сохранный. Изучение же динамики изменений ФПР показывает, что имеется его относительное



снижение с увеличением возраста больных и периода после нефрэктомии. У здоровых детей ФПР с возрастом увеличивается, что согласуется с имеющимися литературными данными [2].

Д.Г. Пеньков, Н.Д. Савенкова [5] доложили о высоком уровне ФПР у больных с единственной врожденной почкой и после контралатеральной нефрэктомии по поводу гидронефроза и мультикистоза ( $114,4 \pm 12,2\%$  и  $97,2 \pm 19,3\%$  соответственно), при этом средние значения стимулированной величины клиренса достигали у больных с врожденной единственной почкой  $207 \pm 15,6$  мл/мин. В наших исследованиях СКФ после нагрузки превышала 200 мл/мин только у одного пациента.

Примечательно, что 3 больных детей из обследованных нами имели негативный уровень ФПР. При этом большая частота случаев отмечена у пациентов 13–18 лет. Отсутствие увеличения СКФ или ее снижение в ответ на стимуляцию расценивают как истощение резерва фильтрации и характеризуют как состояние гиперфильтрации даже при исходно нормальных или сниженных показателях КФ [3,7]. В то же время, гиперфильтрация уже присутствует в единственной почке, так как базовый уровень клиренса креатинина не отличается от данных контрольной группы.

Снижение индекса резистентности на уровне дуговых артерий у здоровых детей, по-видимому, отражает гемодинамические сдвиги, происходящие при нагрузке белком на уровне афферентных артериол. Отсутствие аналогичных изменений у больных с единственной почкой, очевидно, свидетельствует о ее напряженном функционировании в условиях гиперфильтрации: снижение показателей резистентности сосудистого русла почки у излеченных от нефробластомы детей, по нашим данным, регистрируется уже в покое [4]. Под влиянием нагрузки у больных детей самые заметные колебания сосудистого тонуса наблюдаются на уровне сегментарных артерий. С учетом значительного увеличения объемной скорости кровотока при проведении пробы выявленные гемодинамические сдвиги могут указывать на развитие в этих случаях шунтирования внутрипочечного кровотока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При интерпретации результатов исследования ФПР у детей необходимо учитывать динамику изменений в зависимости от возраста.

Полученные нами данные свидетельствуют об относительном снижении ФПР с увеличением возраста детей и срока после нефрэктомии у излеченных от нефробластомы детей. Уменьшение амплитуды изменений индекса резистентности кровотока на уровне дуговых артерий при проведении белковой нагрузочной пробы может служить дополнительным критерием развития гиперфильтрации. Исследование ФПР должно быть неотъемлемой частью рутинного обследования ребенка с единственной почкой и проводиться в динамике на протяжении всего периода наблюдения за такими пациентами. Диагностика изменений почечного кровотока при проведении белковой нагрузочной пробы позволяет судить о резерве гемодинамических возможностей единственной почки.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 4. – С. 23-26.
2. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. Л: Медицина. – 1989. – 456с.
3. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В. и др. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх. – 1992. – № 6. – С. 10-15.
4. Папкевич И.И., Бегун И.В., Кожарская Л.Г. Допплеровские критерии гемодинамической адаптации единственной почки у детей с нефробластомой // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 2. – С.
5. Пеньков Д.Г., Савенкова Н.Д. Исследование функционального почечного резерва у детей с единственной почкой и после нефрэктомии контралатеральной по поводу гидронефроза и мультикистоза // Тезисы IX Всероссийской конференции по физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена. – Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 126.
6. Дурнов Л.А., Поляков В.Е., Ахметов Б.П. и др. Руководство по детской онкологии. – Ташкент: Изд-во «Абу Али ибн Сино», 2000. – С. 303-342.
7. Шестакова М.В., Мухин Н.А., Дедов И.И. и др. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом // Тер. арх. – 1991. – Т. 63, № 6. – С. 50-54.
8. Bhisitkul D.M., Morgan E.R., Vozar M.A. et al. Renal functional reserve in long-term survivors of unilateral Wilms tumor // J. Pediatr. – 1991. – Vol. 118, № 5. – P. 698-702.
9. Bosch J.P., Saccagi A., Lauer A. Renal functional reserve in humans // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 75. – P. 943-949.
10. Chevallier C., Hadj A.A., Brunat-Metigny N. Renal function after nephrectomy for Wilms tumour // Arch. Pediatr. – 1997. – № 7. – P. – 39-44.
11. Regazzoni B.M., Genton N., Pelet J. et al. Long-term follow up of renal functional reserve capacity after unilateral nephrectomy in childhood // J. Urology. – 1998. – Vol. 160, №3 (Pt 1). – P.844-848.
12. Welch T.R., McAdams A.J. Focal glomerulosclerosis as a late sequela of Wilms tumor // J. Pediatr. – 1986. – Vol. 108, № 1. – P. 107-109.
13. Wikstad, B.A. Peterson, G. Elinder et al. A comparative study of size and function of the remnant kidney in the patients nephrectomized in childhood for Wilms' tumor and hydronephrosis // Acta Paediatr. Scand. – 1986. – Vol. 75, №3. – P. 408-414.

Поступила в редакцию 20.07.2002 г.