

**А.В. Королёв¹, Б.М. Блохин¹, В.М. Делягин^{1,2},
Т.А. Новикова², В.В. Киликовский¹, С.П. Олимпиева¹,
Л.Г. Дубовик³, Е.С. Колбатова³, А. Уразбагамбетов²**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова, Москва

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

³ Российская детская клиническая больница, Москва

Особенности функции почек у детей с нефропатиями и прегипертензией

Выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) у 268 детей с инфекцией мочевыводящих путей, рефлюксом, пороком развития почек, нефритом. В зависимости от результатов СМАД детей разделили на две группы: 1-я – дети с АД <90 перцентилей с учетом пола, возраста и роста (98 детей, контрольная группа); 2-я – с АД >90, но <95 перцентилей с учетом пола, возраста и роста (170 детей с прегипертензией, основная группа). Определяли пороговую величину нагрузки давлением (НД). У детей начиная с 30% и более НД систолическое и диастолическое давление, индексы систолического и диастолического давления и протеинурия были выше, чем у детей с нормальными показателями АД и в группе с нагрузкой АД <30%. Сохранение даже пограничного повышения АД на протяжении 5 ч в течение дня (с 7.00 до 22.00) ассоциировалось со статистически значимыми изменениями показателей почечных функций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прегипертензия, дети, суточное мониторирование артериального давления, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации.

Контактная информация: Делягин Василий Михайлович, д-р мед. наук, проф.
E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2012

A.V. KOROLYEV, B.M. BLOKHIN, V.M. DELYAGIN, T.A. NOVIKOVA, V.V. KILIKOVSKY, S.P. OLIMPIEVA, L.G. DUBOVIK, E.S. KOLBATOVA, A. URAZBAGAMBETOV

Renal function in children with prehypertension and nephropathies

Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed on 268 children with urinary tract infection, reflux nephropathy, renal malformations and nephritis. The subjects studied were divided into two groups depending on 24-hour ABPM: 98 children (control group 1) with AP<90 percentile with regards to gender, age and height; group 2, main group, comprising 170 prehypertensive children with AP>90, but <95 percentile with age, gender and height factored in as well. Threshold values for blood pressure load (BPL) were calculated. In children with blood pressure load of 30% and greater, the systolic and diastolic blood pressure and systolic and diastolic indices and proteinuria were found to be higher than in those with normal AP readings and in the group with APL<30%. Prehypertension in children with high BPL seems to be associated with reduced GFR and increased proteinuria. Children with even mildly elevated blood pressure that persists for five hours during the day (from 7 a.m till 22 p.m) are at risk of developing renal damage.

Key words: arterial hypertension, prehypertension, children, 24-hour blood pressure monitoring, proteinuria, glomerular filtration rate.

Артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, при котором уровень систолического и/или диастолического артериального давления (АД) – 95 перцентилей и выше. Нормальными считают показатели АД ниже 90 перцентилей [1]. Область между показателями нормы и гипертензии в нашей стране длительное время рассматривали как вегетососудистую дистонию по гипертензивному типу, позднее как высокое нормальное АД, а за рубежом – как прегипертензию. Тактика врача при наличии АГ у детей и подростков определена, но если у ребенка переходные показатели АД, прегипертензия, то отношение к нему зависит скорее от личностных особенностей врача, не имеющего научно обоснованных данных. Доказательных работ по исследованию прегипертензии недостаточно.

Цель работы: по результатам суточного мониторинга АД определить состояние почек в зависимости от степени повышения АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2005 по 2009 год обследованы 268 детей с инфекцией мочевыводящих путей (102), рефлюксом (72), пороком развития почек (45), нефритом (49). Наряду с полным клинико-инструментальным обследованием проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аппаратами BPLab (модель МнСДП-2): днем – с интервалом 15 мин, ночью – 30 мин.

Процедура СМАД считается наиболее информативной для оценки профиля АД [2]. В зависимости

от результатов СМАД детей разделили на две группы.

Группа 1 (контрольная) – 98 детей (46 мальчиков и 52 девочки) с АД <90 перцентилей с учетом пола, возраста и роста; медиана возраста (Me) – 8 лет; пределы колебаний – 5–15 лет.

Группа 2 (основная) – 170 детей с прегипертензией (82 мальчика и 88 девочек), с АД в пределах от 90 до 94 перцентилей включительно, с учетом пола, возраста и роста; Me – 9 лет, пределы колебаний – 5–15 лет.

Из исследования исключены дети с ожирением. Индекс массы тела рассчитывали отдельно для девочек и мальчиков каждой группы (рис. 1, 2). Мы также исключили из обследования пациентов, получавших во время СМАД препараты, которые могли бы влиять на величину АД.

Нагрузка давлением (НД), определяемая как процент измерений с превышением референсного перцентиля, значительно информативней, чем средняя дневная или ночная величина АД и/или степень падения АД ночью (*dipping*). Общепринятой величины НД, позволяющей однозначно диагностировать АГ, нет: дискутируются показатели от 20 до 50% [1, 3–7]. Подробно обсуждается связь между НД и поражением органов-мишеней [8, 9], но относительно случаев прегипертензии такие работы единичны [10].

С целью определения пороговой величины НД, начиная с 10% от ночного и дневного времени превышения АД и далее с шагом в 10 до 90% времени превышения референсных значений, мы стратифицировали детей по степени НД на две подгруппы: с низким показателем НД (ниже 10%, 20% и т.д., до 90% включительно, *подгруппа 2-1*) и высоким показателем НД (выше 10%, 20% и т.д., *подгруппа 2-2*). Стра-

Рисунок 1

Индекс массы тела (ИМТ) мальчиков группы 1 (Me=15,91) и группы 2 (Me=16,39); $p>0,05$

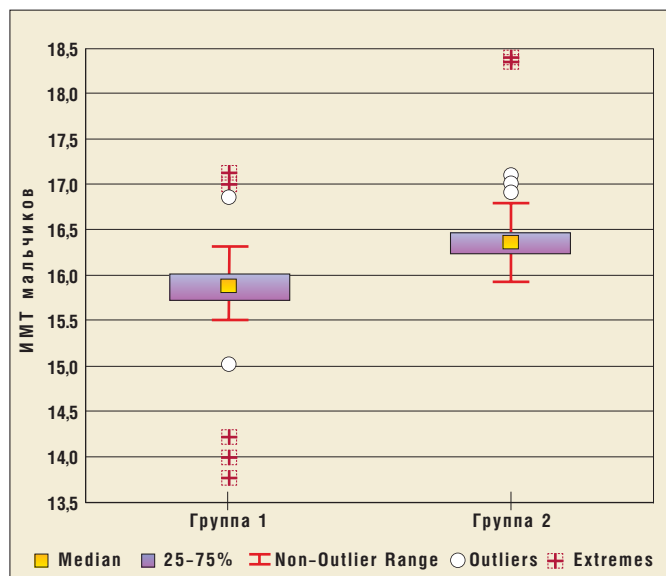
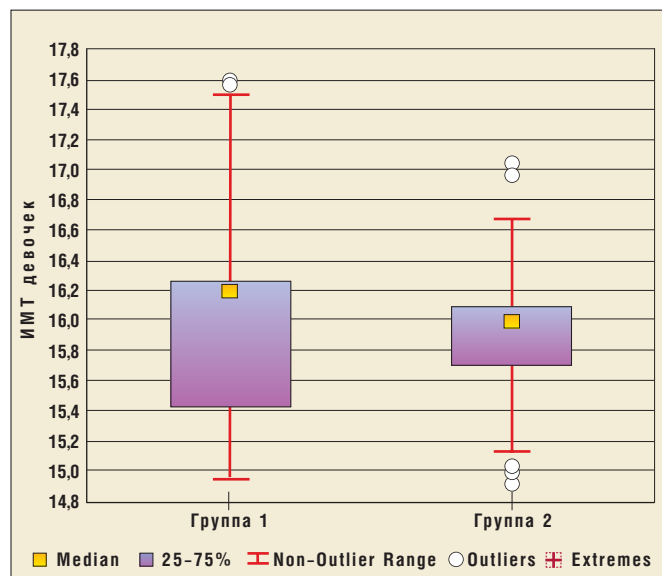


Рисунок 2

Индекс массы тела (ИМТ) девочек группы 1 (Me=16,22) и группы 2 (Me=15,91); $p>0,05$



тификацию выполняли по показателям как систолического, так и диастолического давления.

Единого способа определения ночного и дневного времени применительно к детям и подросткам не существует. Мы ориентировались на ответы родителей и детей: в качестве ночного времени рассматривали интервал от 22.00 до 7.00, в качестве дневного – от 7.00 до 22.00.

Используя данную стратификацию, мы сравнивали величины скорости клубочковой фильтрации и протеинурии в подгруппах 2-1 и 2-2 для выявления минимальной величины НД, при которой указанные характеристики функции почек статистически значимо отличаются в подгруппах с низким и высоким показателями НД.

Протеинурию стандартизовали как $\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$, экскрецию креатинина – как $\text{мг}/\text{кг}$ массы тела. В качестве нормативов использовали международные критерии для детской популяции: скорость клубочковой фильтрации $>90 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$, протеинурия $<100 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$, экскреция креатинина с мочой для девочек – $15\text{--}20 \text{ мг}/\text{кг}$ массы тела, для мальчиков – $20\text{--}25 \text{ мг}/\text{кг}$ массы тела [11, 12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения. Для проверки распределений исследуемых параметров на нормальность использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Если тест Крускал–Валис был положительным, при сравнении показателей двух групп использовали U-тест Манн–Уитни. Определение достоверности различий между выделенными группами детей для количественных показателей, имеющих нормальное распределение (скорость клубочковой фильтрации, величина протеинурии и экскреции креатинина), проводили с использованием Т-критерия для независимых выборок. При непараметрическом распределении использовали критерий Манн–Уитни. Для определения достоверности различий в частоте выявления различных значений рассматриваемых параметров между выделенными группами детей использовали точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Исследование согласовано с этическим комитетом ФГУ ФНКЦ ДГОИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью максимальной сравнимости и стандартизации результатов рассчитали индекс массы тела (ИМТ) отдельно для девочек и мальчиков (рис. 1, 2). В обследованных группах ИМТ у мальчиков и девочек был близок, что позволило определить показатели функции почек (экскреция креатинина, протеи-

нурия, скорость клубочковой фильтрации, концентрация сывороточного креатинина) у детей с нормальным АД и прегипертензией (табл. 1). Практически все показатели, за исключением величины протеинурии, в двух группах были в пределах нормы. Но в группе детей с прегипертензией выявлена статистически значимая тенденция к их неблагоприятным изменениям.

Мы сопоставили показатели АД и функции почек в зависимости от НД в группе детей с прегипертензией, сравнив их с соответствующими показателями в группе детей с нормальным АД. Барьерным показателем, за которым обнаружили статистически значимые различия, оказалась величина в 30%.

Показатель ночного снижения АД (*dipping*) (табл. 2) в обследованных группах находился в пределах нормы ($>10\%$). Статистически значимых различий в ночной НД не выявлено. Все последующие заключения строятся на результатах обследования детей и подростков с дневной НД.

Детей с НД менее 30% дневного времени было 83 (группа 2-1). У 41 ребенка наблюдалось повышение только систолического АД в пределах прегипертензии; у 42 – систолического и диастолического.

Детей с НД 30% и более дневного времени было 87 (группа 2-2): у всех отмечено повышение как систолического, так и диастолического давления.

У детей с НД 30% и более систолическое и диастолическое давление, индексы систолического и диастолического давления были выше, чем у детей с нормальными показателями АД и в группе 2-1, с нагрузкой АД менее 30% (рис. 3-5, табл. 3).

Таблица 1

Показатели функции почек у детей с нормальным давлением (группа 1) и прегипертензией (группа 2)

Показатель		Группа 1 n=98	Группа 2 n=170	p
Экскреция креатинина (мальчики) N=20-25 мг/кг	M	22,25	21,29	0,032982
	Me	22,7	22,15	
	SD	2,62	2,86	
Экскреция креатинина (девочки) N=15-20 мг/кг	M	20,26	18,21	0,000078
	Me	19,3	18,0	
	SD	3,27	2,86	
Протеинурия N<100 мг/м ² /24 ч	M	56,18	121,96	<0,001
	Me	59,85	132,75	
	SD	17,19	38,79	
Скорость клубочковой фильтрации N>90 мл/мин/1,73 м ²	M	112,55	89,59	<0,01
	Me	111,95	90,60	
	SD	13,92	16,295	
Концентрация сывороточного креатинина N=0,49-1,41	M	0,52	0,94	<0,01
	Me	0,54	0,98	
	SD	0,07	0,23	

M – среднее; ME – медиана; SD – стандартное отклонение.

Таблица 2

Показатели ночного падения (dipping) артериального давления в обследованных группах

Показатель	Группа 1 n=98	Группа 2-1 n=83	Группа 2-2 n=87
Ночное снижение систолического АД, %	15,29±1,24	14,05±2,15	12,98±2,71
Ночное снижение диастолического АД, %	14,21±2,43	11,55±1,91	12,45±1,37

Рисунок 3

Показатели систолического артериального давления (PAS) в обследованных группах P1 vs. 2-1<0,01; P1 vs. 2-2<0,003; P2-1 vs. 2-2<0,04

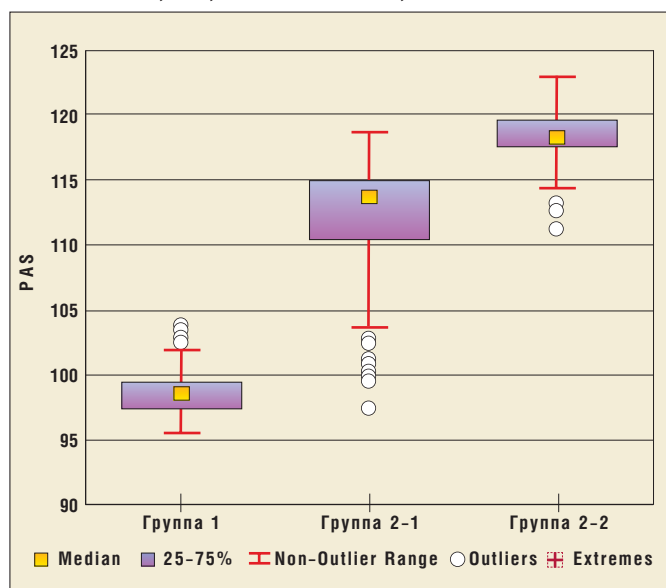


Рисунок 4

Индекс систолического давления (SBPI) у детей с нормальными показателями АД (группа 1), с НД <30% (группа 2-1) и нагрузкой АД >30% (группа 2-2)

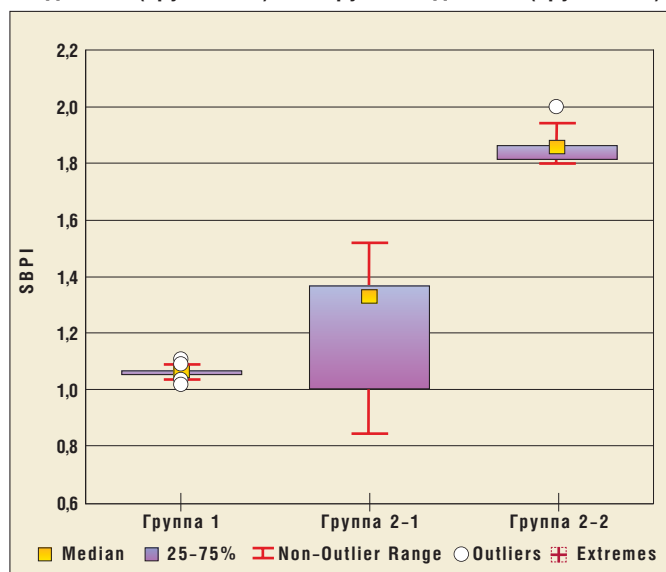


Таблица 3

Индекс диастолического давления в обследованных группах

Показатель	Группа 1 n=98	Группа 2-1 n=83	Группа 2-2 n=87
Индекс диастолического давления (M±m)	0,79±0,09	1,41±0,08	1,80±0,06

Примечания: P1 vs. 2-1 < 0,02; P1 vs. 2-2 < 0,01; P2-1 vs. 2-2=0,02.

Скорость клубочковой фильтрации в группах 2-1 и 2-2 была ниже, а протеинурия выше, чем в группе 1, в том и другом случаях с неблагоприятной динамикой в сторону группы 2-2 (табл. 4). Таким образом, сохранение даже пограничного повышения АД на протяжении 5 часов в течение дня (с 7.00 до 22.00) ассоциировалось со статистически значимыми изменениями показателей почечных функций.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По мере развития знаний о механизмах АГ и новых возможностях его мониторингирования укрепился интерес к проблеме повышения АД у детей и подростков. Существует мнение, что информативность показателя дневной и ночной НД выше, чем средняя величина дневного и ночного АД или степень его ночного снижения [3, 4]. Нет единого мнения о степени НД, которая бы позволила говорить об АГ. По данным разных авторов, пограничная величина НД колеблется от 20 до 50% [13–15]. Эти разночтения обусловлены, видимо, разным контингентом обследо-

Рисунок 5

Показатели диастолического артериального давления (PAD) в обследованных группах

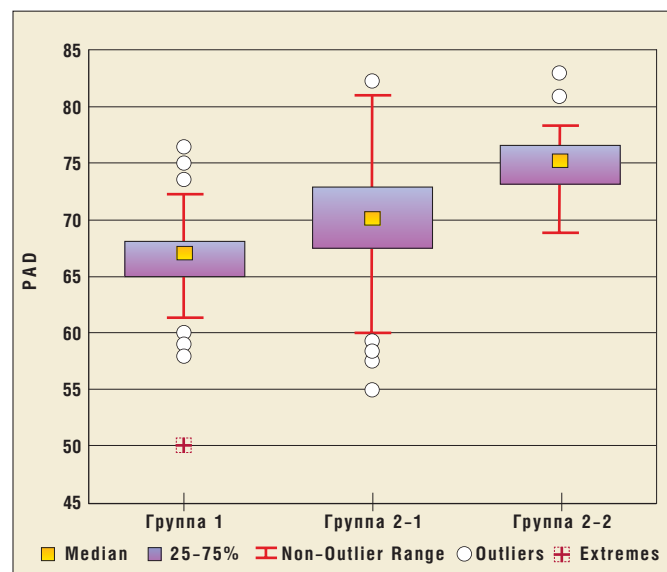


Таблица 4

Показатели скорости клубочковой фильтрации и величина протеинурии в обследованных группах

	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²			Протеинурия, мг/м ² /24 ч		
	группа 1 n=77	группа 2-1 НД <30%, n=83	группа 2-2 НД <30%, n=87	группа 1 n=170	группа 2-1 НД <30%, n=83	группа 2-2 НД <30%, n=87
Медиана	111,95	91,2	79,5	59,85	127,3	146,2
95% ДИ ¹	90,3-145,7	79,2-130,3	42,9-110,2	15,5-72,7	23,9-146,8	98,4-230,2
p	1-2	2-1 vs 2-2		1-2	2-1 vs 2-2	
	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

¹ ДИ – доверительный интервал.

дованных детей. По нашим данным, у детей с прегипертензией уже существует тенденция к повышению протеинурии и снижению клубочковой фильтрации. Рубежная величина, за которой начинается нарушение функций почек, – НД в 30% дневного времени мониторирования АД.

Дети с прегипертензией в дальнейшем с высокой вероятностью попадут в группу людей с повышенным АД [1]. По нашим данным, группу риска составляют дети и подростки с дневной НД более 30%.

НД 30% и более дневного времени условна. Требуется дальнейшие исследования для конкретизации величины НД в зависимости от первичной или вторичной гипертензии, а в случае вторичной гипертензии – от основной нозологической формы, длительности течения заболевания, пола, возраста, характера лечения и др.

Выводы

Среди пациентов с заболеваниями почек группы риска представляют дети с прегипертензией. В данной группе фиксируют нарушение ренальных функций в виде снижения клубочковой фильтрации, повышения протеинурии, увеличения концентрации сывороточного креатинина. Показатель, который может быть использован в практических целях, – величина дневной нагрузки давлением. Существенное нарушение функции почек отмечено при дневной нагрузке давлением в 30% и более.

Литература

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–76.
2. Sorof J., Portman R. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescent. *Clin Pediatr* 2002; 41: 549–64.
3. Lurbe E., Sorof J., Daniels S. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144: 7–16.

4. Leenen F., Coletta E., Davies R. Prevention of renal dysfunction and hypertension by amlodipine after heart transplant. *Am J Cardiol* 2007; 100: 531–5.
5. Kennedy S., Mackie F., Rosenberg A., et al. Agreement on reporting of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1766–8.
6. Sorof J., Portman R. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescent. *Clin Pediatr* 2000; 136: 578–86.
7. Nehal U., Ingelfinger J. Pediatric hypertension: recent literature. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 186–9.
8. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendation for standart assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52: 433–51.
9. ESH/ESC 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
10. Lubrano R., Travasco E., Raggi C. et al. Blood pressure load, proteinuria and renal function in prehypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 823–31.
11. Hogg R., Portman R., Milliner D., et al. Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242–9.
12. Hogg R., Furth S., Lemley K. et al. National kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416–21.
13. Khan I., Gajarria M., Stephens D., et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large centers experience. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 802–5.
14. Soroff J. White coat hypertension in children. *Blood Pressure Monitor* 2000; 5: 197–202.
15. Soroff J., Portman R. Ambulatory blood pressure measurements. *Current Opin Pediatr* 2001; 13: 133–7.