



Раздел III

Почки: нормальное развитие и гормоны-регуляторы





Глава 5

Скорость клубочковой фильтрации у новорожденных

Jean-Pierre Guignard • Jean-Bernard Gouyon

Созревание функции клубочков

Оценка скорости клубочковой фильтрации

Состояния и факторы, нарушающие скорость клубочковой фильтрации

Профилактика олигурии вследствие низкой скорости клубочковой фильтрации

Первым шагом в образовании мочи является ультрафильтрация плазмы через полупроницаемые капилляры. Этот процесс начинается с развитием метанефроса на ≈ 10 -й неделе беременности. СКФ увеличивается постепенно на протяжении внутриутробного периода и после рождения, достигая показателей, характерных для взрослого человека, к 1 году жизни. В период созревания почек их функция отличается повышенным сопротивлением почечных сосудов, низким почечным перфузионным артериальным давлением и низким почечным кровотоком. Процесс ультрафильтрации поддерживает хрупкое равновесие между сосудосуживающими и сосудорасширяющими механизмами. Этот баланс может быть легко нарушен различными факторами, что приводит к преходящему или необратимому нарушению СКФ. В этой главе дан краткий обзор процесса созревания функции клубочков, методов оценки СКФ у новорожденных и описаны факторы, которые могут нарушить созревание клубочковой фильтрации либо способствовать ей.

СОЗРЕВАНИЕ ФУНКЦИИ КЛУБОЧКОВ

Клубочковая ультрафильтрация (или фильтрация) зависит от рабочего давления ультрафильтрации, которое представляет собой разницу между гидростатическим и онкотическим давлением в капиллярах клубочков. Низкое перфузионное давление и невысокая скорость потока плазмы в клубочках обуславливают, по крайней мере частично, низкий уровень СКФ во время беременности. При любом давлении ультрафильтрации СКФ зависит от скорости потока плазмы через капилляры клубочков, а также от коэффициента фильтрации в капилляре (K_f). K_f является функцией от общей площади поверхности капилляров и проницаемости на единицу площади этой поверхности.

В последние месяцы беременности СКФ возрастает соответственно гестационному возрасту плода вплоть до окончания нефрогенеза на 34–35-й неделях гестации [1]. За этот период происходит рост уже сформированных нефронов и увеличивается их количество. С 35-й недели гестации СКФ замедляется вплоть до момента рождения (рис. 5–1). Постнатальное созревание функции почек характеризуется значительным увеличением СКФ, величина которой удваивается в течение первых 2 нед жизни (рис. 5–2) [1]. Скорость этого увеличения

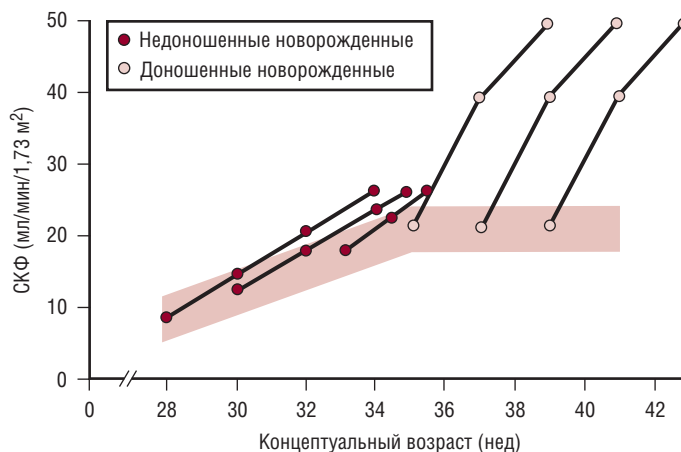


РИС. 5–1 Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) как функция концептуального возраста плода в течение III триместра и 1-го месяца жизни. Закрашенная область — диапазон нормальных значений. Схематично представлено постнатальное увеличение СКФ, наблюдаемое у недоношенных новорожденных и доношенных новорожденных [Guignard JP, John EG: Renal function in the tiny, premature infant. Clin Perinatol 13:377, 1986].

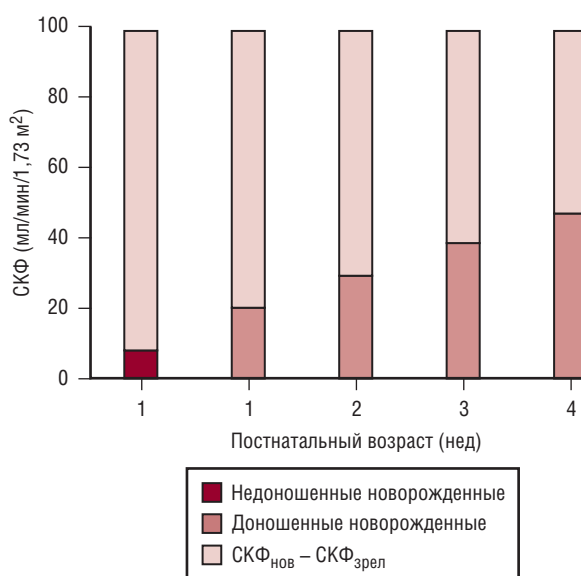


РИС. 5–2 Увеличение после рождения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у доношенных и недоношенных детей. Верхняя часть каждого столбца представляет разницу между СКФ почек новорожденного (СКФ_{нов}) и СКФ зрелой почки (СКФ_{зрел}) (100 мл/мин/1,73 м²). Обратите внимание, что в конце 1-го месяца жизни новорожденный ребенок при сравнении со взрослым имеет относительную почечную недостаточность [Guignard JP, John EG: Renal function in the tiny, premature infant. Clin Perinatol 13:377, 1986].

у детей с экстремальной степенью недоношенности несколько замедлена. Основным фактором, ответственным за увеличение СКФ после рождения, является увеличение поверхности капилляров клубочковой зоны. Дополнительными факторами, которые могут способствовать послеродовому созреванию функции клубочков, являются: (1) увеличение размера фильтрационных пор и гидростатической проницаемости клубочков; (2) увеличение эффективного давления ультрафильтрации; (3) снижение сопротивления приносящих и выносящих артериол [2].

Вазоактивные факторы

СКФ и почечный кровоток регулируются несколькими вазоактивными агентами и гормонами [2]. Воздействуя на дугообразные артерии, междольковые артерии, приносящие и выносящие артериолы, они регулируют гидростатическое давление в клубочках и клубочковый транскапиллярный градиент гидростатического давления. Эти факторы также могут изменить коэффициент ультрафильтрации с помощью двух механизмов: (1) изменения площади фильтрации в капиллярах за счет контракции мезангиальных клеток; (2) изменения гидростатической проницаемости за счет уменьшения количества и/или размера фильтрационных пор. Основные вазоактивные факторы регуляции СКФ в отдельно взятом нефроне представлены в табл. 5–1. В защите подвергнувшихся стрессу почек ключевую роль играют две вазоактивные системы: РААС и простагландины (рис. 5–3).

Ангиотензин II

Этот октапептид является очень мощным вазоконстриктором приносящих и выносящих артериол и имеет 2 подтипа рецепторов: AT_1 и AT_2 . Рецепторы AT_1 широко распространены и, по-видимому, регулируют большинство биологических эффектов AT II, но точная роль рецепторов AT_2 остается неопределенной. AT II влияет на сопротивление как прегломерулярных, так и постгломерулярных сосудов, но, по-видимому, оказывает преимущественно сосудосуживающее действие на выносящие артериолы, увеличивая тем самым гидростатическое давление в капиллярах и уменьшая скорость потока плазмы в клубочках [3]. Этот механизм поддерживает СКФ, когда почечное

ТАБЛИЦА 5–1 Вазоактивные факторы регуляции скорости клубочковой фильтрации

Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Циркулирующие гормоны	
Катехоламины Ангиотензин II Вазопрессин Глюкокортикостероиды	Допамин
Метаболиты + аутокоиды	
Эндотелин Тромбоксан A_2 Лейкотриены Аденозин	Оксид азота Ацетилхолин Простагландин I_2 + простагландин E_2 Брадикинин Аденозин

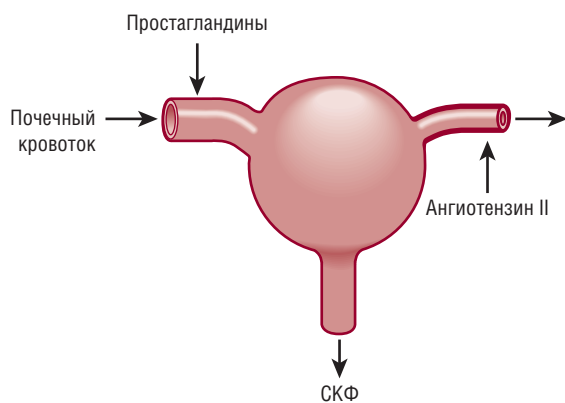


РИС. 5-3 Физиологическая регуляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ) зависит от двух основных факторов: простагландинов (вазодилаторов приносящих сосудов) и ангиотензина II (вазоконстриктора выносящих сосудов).

перфузионное давление падает до низкого уровня. Действие АТ II на выносящие артериолы уравнивается внутрипочечным аденозином — агентом, регулирующим тубулогломерулярную обратную связь. Когда и АТ II, и аденозин стимулированы избыточно, их совокупные действия приводят к вазоконстрикции приносящих сосудов [4].

Простагландины

Почечные простагландины являются мощными вазоактивными метаболитами арахидоновой кислоты [5]. В нормальных условиях почечные простагландины присутствуют в низких концентрациях и оказывают лишь незначительное воздействие на почечный кровоток и СКФ. Однако сосудорасширяющий эффект простагландинов играет важную роль в защите почечной перфузии и СКФ, когда активируются сосудосуживающие факторы (например, в состоянии гипотензии, гиповолемии, истощения запасов натрия или при ХСН). Простагландины сохраняют СКФ, расширяя приносящие артериолы и ингибируя сосудосуживающее действие АТ II, эндотелина и симпатическую стимуляцию приносящих артериол [5].

Созревание РААС и системы простагландинов

РААС

Ренин обнаруживается в мезонефрозе уже на 5-й неделе гестации, а в метанефрозе — на 8-й неделе. Концентрация и активность ренина, вырабатываемого почками плода, в плазме повышены [6]. Активность ренина в плазме новорожденного растет вплоть до младенческого возраста, а далее медленно снижается. В организме плода активно функционируют все факторы, контролирующие высвобождение ренина: плотное пятно, барорецепторы, симпатическая нервная система и гормональные механизмы [6].

У плода уровень АТ II повышен и остается высоким и в неонатальном периоде. Хотя в эмбриональном и внутриутробном периодах жизни рецепторы АТ₂ преобладают, после рождения их число быстро снижается [7] и начинают преобладать рецепторы АТ₁, которые располагаются в клубочках, плотном пятне, мезангиальных клетках, резистивных артериях и прямых сосудах [8]. АТ II также способствует росту почечных сосудов [7]. Блокада рецепторов АТ₁ лозартаном во

внутриутробном периоде влияет на развитие почек и приводит к сосудистым мальформациям, кистозной дилатации канальцев и уменьшению количества клубочков [9]. У новорожденных кроликов блокада рецептора AT_1 лозартаном индуцирует снижение СКФ, не затрагивая почечного кровотока [10], что подтверждает основную роль AT_1 в регулировании и сохранении СКФ, когда перфузия осуществляется при низком системном АД.

СИСТЕМА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 экспрессированы у плода в сосудах почек, клубочках и канальцах. Самая высокая активность ЦОГ-2 проявляется после рождения [11]. Нарушение синтеза простагландинов во внутриутробном периоде приводит к дисгенезии почки с кортикальной дисплазией, кистозной дилатации канальцев и нарушению нефрогенеза [12]. В патогенез, вероятно, вовлечена ЦОГ-2 [13]. Несмотря на то что в нормальных условиях простагландины, по-видимому, не регулируют СКФ, нарушение синтеза простагландинов может иметь пагубные последствия в условиях гипоперфузии почек.

ОЦЕНКА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Для оценки СКФ у новорожденных применяют несколько методов. Наиболее распространенное измерение СКФ основано на концепции клиренса вещества, выведенного с мочой в единицу времени из единицы объема плазмы при условии полного очищения от содержащегося в ней вещества. Это означает, что количество вещества, поступившего в плазму, эквивалентно его количеству, выведенному с мочой. Клиренс (С) вещества x рассчитывают по формуле:

$$C_x = U_x \times V / P_x, \quad (1)$$

где U_x — концентрация вещества в моче; V — скорость мочеотделения; P_x — концентрация вещества в плазме. Для того чтобы клиренс был равен СКФ, вещество должно обладать следующими характеристиками: (а) свободно фильтроваться через мембраны капилляров клубочков, т.е. не связываться с белками плазмы или просеиваться в процессе ультрафильтрации; (б) не экскретироваться по внепочечному пути; (в) быть биологически инертным и не поглощаться, не секретироваться в почечных канальцах. Утверждают, что перечисленные свойства имеют некоторые эндогенные и экзогенные вещества: инулин, креатинин, йогексол, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) и йоталамат натрия. Экспериментально доказано, что данное утверждение справедливо только по отношению к инулину.

Маркеры скорости клубочковой фильтрации

Для оценки СКФ используют несколько эндогенных или экзогенных маркеров (табл. 5–2) (маркеры для новорожденных описаны далее).

Инулин

Инулин, экзогенный крахмалоподобный полимер фруктозы, экстрагированный из топинамбура, имеет радиус Эйнштейна–Стокса (гидродинамический радиус. — *Прим. перев.*) 1,5 нм и молекулярную

ТАБЛИЦА 5-2 Характеристики маркеров скорости клубочковой фильтрации

	Инулин	Креатинин	Йогексол	ДТПА	ЭДТА	Йоталамат натрия
Молекулярная масса (Да)	5200	113	821	393	292	637
Период полувыведения (мин)	70	200	90	110	120	120
Связывание с белками плазмы (%)	0	0	< 2	5	0	< 5
Пространство распределения	ВП	ОСВО	ВП	ВП	ВП	ВП

ВП — внеклеточное пространство; ДТПА — диэтилентриаминпентауксусная кислота; ОСВО — общее содержание воды в организме; ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.

массу $\approx 5,2$ кДа. Инулин диффундирует, что характерно для сферического тела такого радиуса. Инулин — инертное вещество, которое не метаболизируется, не реабсорбируется и не секретруется клетками почечных канальцев, следовательно, его клиренс отражает только СКФ. Оценки клиренса инулина обеспечивают основу для стандартных референсных значений, по которым может быть установлен путь или механизм экскреции других веществ.

ИНУЛИН КАК МАРКЕР СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Гипотеза, согласно которой инулин не может свободно фильтроваться через незрелый клубочковый барьер, не была проверена ни в экспериментах на животных, ни в клинических исследованиях [14]. Инулин используют в качестве маркера СКФ у новорожденных детей, определяя его клиренс 3 методами: (1) почечным клиренсом; (2) постоянной инфузией без сбора мочи; (3) однократной инфузией (по падающей концентрации в плазме).

Креатинин

Креатинин, основной метаболит креатинфосфата, присутствующий в скелетных мышцах, имеет молекулярную массу 113 Да. Почечная экскреция эндогенного креатинина схожа с экскрецией инулина у человека и некоторых видов животных. Эндогенный креатинин фильтруется в клубочках, а также секретруется клетками части почечных канальцев.

При низкой СКФ оценка СКФ по клиренсу креатинина, как правило, завышается. По мере постепенного снижения СКФ в ходе болезни почек канальцевая секреция креатинина вносит все более возрастающий вклад в его экскрецию с мочой, т.е. клиренс креатинина может существенно превышать фактическую СКФ. Определенную роль в этом играет секреция креатинина в кишечнике.

Креатинин в качестве маркера СКФ использовали на протяжении многих десятилетий, однако на его химическое определение влияют различные вещества [15]. В настоящее время для определения креатинина применяют новые методы: высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), газовую хроматографию/масс-спектрометрию с разведением изотопов (ГХ/МСРИ) и комплекс ВЭЖХ–МСРИ [15].

Методом выбора для измерения креатинина на сегодняшний день является ГХ/МСРИ. Метод имеет высокую специфичность и низкое относительное стандартное отклонение ($< 0,3\%$) [15]. Для измерения креатинина был разработан комплексный метод ВЭЖХ–МСРИ [16].



Процедура простая и быстрая и имеет, по всей видимости, те же преимущества, что и метод ГХ/МСРИ.

Точное и воспроизводимое измерение креатинина является обязательным, но калибровка в большинстве клиник не приведена в соответствии с «золотым стандартом», что ведет к существенным различиям данных между лабораториями [15].

КРЕАТИНИН КАК МАРКЕР СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Обмен креатинина в незрелых почках является уникальным процессом, во время которого креатинин, по всей видимости, проходит клубочковую фильтрацию и частичную реабсорбцию в канальцах. У новорожденных кроликов клиренс креатинина с мочой занижает показатели клиренса инулина, измеряемые одновременно [17]. Это явление наблюдается только в 1-е сутки после рождения и объясняется, вероятно, пассивной реабсорбцией отфильтрованного креатинина через незрелые канальцы. По мере того как через нефрон происходит реабсорбция воды, концентрация отфильтрованного креатинина возрастает и он диффундирует обратно в кровь по градиенту концентрации, в результате его концентрация в плазме повышается. Также было показано, что клиренс креатинина занижает истинную СКФ у новорожденных с очень низкой массой тела, предположительно такой же эффект наблюдается в незрелой почке человека [18].

Использование креатинина в качестве маркера СКФ у новорожденных затрудняется не только из-за его специфического обмена в незрелых почках, но и, как уже упоминалось ранее, вследствие технических трудностей, связанных с его химическим определением. На реакцию Яффе действительно влияют другие вещества, например билирубин, что приводит к ложному завышению уровня креатинина в плазме.

Йогексол

Йогексол — неионный агент с молекулярной массой 821 Да, который, по-видимому, элиминируется только за счет клубочковой фильтрации. Значительная корреляция наблюдается между клиренсом йогексола с мочой и клиренсом инулина у детей [19]. Крупномасштабные исследования, подтверждающие роль йогексола как истинного маркера СКФ, еще не проводили. У новорожденных йогексол еще не исследован.

Йоталамат натрия

Йоталамат натрия имеет молекулярную массу 637 Да. Его можно использовать как с изотопом ^{125}I , так и без радиоактивной метки. Концентрацию йоталамата натрия в плазме оценивают рентгенофлуоресцентными методами или ВЭЖХ либо (в последнее время) с помощью капиллярного электрофореза. Связь йоталамата натрия с белками минимальна, его характеристики в почке схожи с таковыми инулина. В организме человека и животных йоталамат натрия активно секреторируется в почечных канальцах и, возможно, также подвергается канальцевой реабсорбции [20]. Согласованность клиренсов йоталамата натрия и инулина основана на необъективных данных относительно тубулярной экскреции и связывания данного агента с белками. Из этого следует, что данное вещество, по-видимому, не слишком подходит для точной оценки СКФ. Использование йоталамата натрия у новорожденных должным образом подтверждено



не было. Йоталамат натрия, меченный радиоактивными изотопами, нельзя использовать в течение 1-го месяца жизни ребенка.

^{99m}Tc -ДТПА и ^{51}Cr -ЭДТА

В неонатальном периоде не рекомендуется применять радиоактивные метки, поэтому данная группа маркеров здесь обсуждаться не будет.

Методы оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных

Концентрация креатинина в плазме

Использование у новорожденных для расчета СКФ концентрации креатинина в плазме представляет особую проблему. В момент рождения концентрация креатинина в плазме у ребенка повышена соответственно концентрации креатинина в плазме у матери. Установлено, что на протяжении всей беременности между концентрацией креатинина в плазме у матери и у плода сохраняется почти идеальный баланс (рис. 5-4) [18]. У недоношенных детей повышенная концентрация креатинина в плазме в дальнейшем еще больше увеличивается, достигая пикового значения на 2-4-й день постнатальной жизни (рис. 5-5) [21, 22]. У новорожденных на сроке гестации 23-26 нед была зафиксирована пиковая концентрации креатинина в плазме — 195-247 мкмоль/л, а в 33-40 нед гестации — 99-140 мкмоль/л (табл. 5-3) [22]. Эксперименты на новорожденных поросятах и кроликах позволили предположить, что кратковременное постнатальное повышение концентрации креатинина в плазме новорожденных с очень низкой массой тела, вероятно, является следствием реабсорбции креатинина через незрелые каналцы [17, 18]. Установлено, что на 1-й неделе жизни самая высокая концентрация креатинина в плазме наблюдается у наиболее недоношенных детей [23].

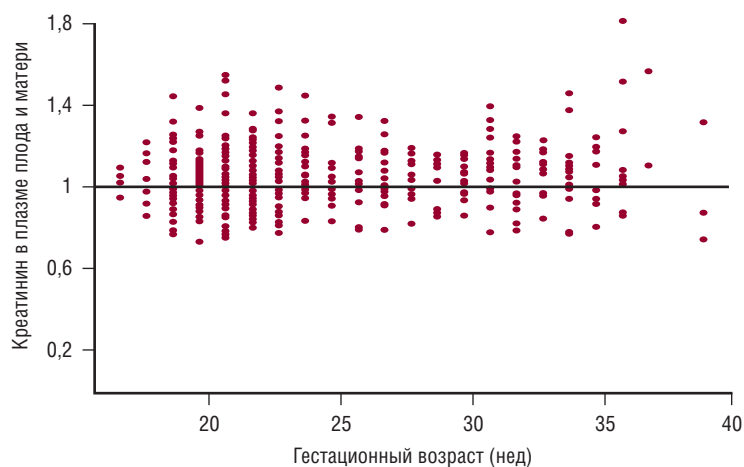


РИС. 5-4 Отношение между концентрацией креатинина в плазме крови у беременной и в пупочных сосудах плода остается во время всей беременности близким к 1, что указывает на свободную диффузию креатинина через плацентарный барьер [Guignard JP, Drukker A: Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics 103(4):e49, 1999].

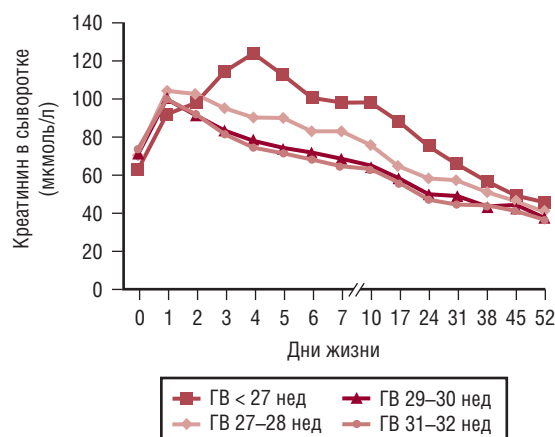


РИС. 5-5 Изменения концентрации креатинина в плазме у недоношенных новорожденных в первые 52 час после родов. У недоношенных детей пик повышения наблюдается на 4-й день. ГВ — гестационный возраст [Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, et al.: Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 15:119, 2000].

ТАБЛИЦА 5-3 Изменения концентрации креатинина в плазме после рождения при различных сроках гестации

Срок гестации (нед)	Креатинин при рождении (мкмоль/л)*	Пиковая концентрация в плазме (мкмоль/л)*	Возраст при пиковой концентрации в плазме (час)*
23–26	67–92	195–247	40–78
27–29	65–89	158–200	28–51
30–32	60–69	120–158	25–40
33–45	67–79	99–140	8–23

* Диапазон значений [Miall LS, Henderson MJ, Turner, AJ, et al.: Plasma creatinine rises dram in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics* 6:104, 1999].

Почечный клиренс

Инулин

Метод, основанный на почечном клиренсе инулина, является эталонным. Однако такое измерение этого экзогенного маркера представляется сложным, поскольку необходимы постоянная внутривенная инфузия и точный сбор мочи. Данный метод применяли в исследованиях стадий раннего развития [1], чтобы определить созревание функции клубочков относительно срока гестации и постнатального возраста (см. рис. 5-1, 5-2).

КРЕАТИНИН

Почечный клиренс креатинина приближен к почечному клиренсу инулина как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных. У недоношенных детей отношение клиренса креатинина к клиренсу инулина часто < 1 , что предполагает наличие у них канальцевой реабсорбции креатинина, как у незрелых животных [17]. Источником ценной информации о созревании функции клубочков стали исследования по возрастной физиологии, основанные на почечном клиренсе креатинина [1, 23–25].