

© А.А. Вялкова*, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова, С.В. Плотникова, 2019
УДК 616.61-036.12-053.2

*А.А. Вялкова**, *И.В. Зорин*, *С.А. Чеснокова*, *С.В. Плотникова*

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

Цель – обсудить критерии ранней диагностики хронической болезни почек (ХБП) у детей. В статье представлены данные современной литературы по эпидемиологии, классификации и критериям диагностики ХБП, собственные научные результаты по клинико-параклинической характеристике ХБП и региональным особенностям ХБП у детей Оренбургской области. Научно обоснованы современные подходы к ранней диагностике ХБП у детей, выявлению факторов риска прогрессирования нефропатий и алгоритму диагностики ХБП в детском возрасте с учетом неблагоприятных региональных факторов; предложен комплекс мероприятий по профилактике нефропатий и разработана схема диспансерного наблюдения за детьми группы высокого риска; обоснованы пути совершенствования детской нефрологической службы. Представлены современные патогенетические подходы к диагностике ХБП у детей. Предложен алгоритм диагностики начальных стадий хронической болезни почек у детей группы риска по ХБП и детей с патологией почек без признаков ХБП с предварительным отбором анамнестических и клинико-параклинических показателей.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, ранняя диагностика

*А.А. Vyalkova**, *I.V. Zorin*, *S.A. Chesnokova*, *S.V. Plotnikova*

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Department of faculty Pediatrics of Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

The goal is to discuss the criteria for the early diagnosis of chronic kidney disease (CKD) in children. The article presents data from modern literature on the epidemiology, classification, and criteria for the diagnosis of CKD, own scientific results on clinical and paraclinical characteristics of CKD and regional characteristics of CKD in children of the Orenburg region. Modern approaches to the early diagnosis of CKD in children, the identification of risk factors for the progression of nephropathy and the algorithm for the diagnosis of CKD in childhood, taking into account unfavorable regional factors, are scientifically substantiated. A set of measures for the prevention of nephropathy and a scheme of follow-up observation of children at high risk has been developed. The ways to improve the children's nephrology service are substantiated. Modern pathogenetic approaches to the diagnosis of CKD in children are presented. An algorithm for diagnosing the initial stages of CKD in children at risk for CKD and children with renal pathology without CKD with a preliminary selection of anamnestic and clinical and paraclinical indicators is proposed.

Keywords: chronic kidney disease, children, early diagnosis

Для цитирования: Вялкова А.А.*, Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. Нефрология 2019; 23 (5): 29–46. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

For citation: Vyalkova A.A.*, Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 29–46 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей – актуальная проблема современной педиатрии и нефрологии, что связано с ростом частоты хронических прогрессирующих заболеваний почек, развитием терминальной хронической почечной недостаточности (тПН) и ранней инвалидизацией пациентов уже в детском возрасте [1, 2].

Медицинская и социально-экономическая значимость хронических неинфекционных болезней почек связана со значительной их распространен-

ностью в популяции, снижением качества жизни с потерей трудоспособности и необходимостью высокочрезвычайного лечения с применением дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (диализа и пересадки почки) при тПН, высокой смертностью пациентов при развитии хронической болезни почек и ее осложнений.

По показателю распространенности причин инвалидности у детей и подростков на долю заболеваний органов мочевой системы приходится 11,0% (Баранов А.А. и соавт., 2010). Ожидаемая продолжительность жизни детей на диализе составляет менее 20 лет, а смертность детей на диа-

*Вялкова А.А. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

лизе в 30–150 раз выше, чем смертность в популяции [3, 4].

Ежегодная заболеваемость тПН в РФ составляет 9,9 на 1 млн детей (в США 14 новых случаев тХПН на 1 млн детей); в 2007 г. – 538 детей на заместительной почечной терапии (16,1 на 1 млн детей); в 2009 г. – 706 детей на заместительной почечной терапии (30,4 на 1 млн детей).

В связи с этим раннее выявление и замедление прогрессирования заболеваний почек разной этиологии, отдаление формирования необратимых структурных изменений почек и снижение риска осложнений, обусловленных дисфункцией почек, по-прежнему является приоритетным и представляет нерешенную медико-социальную проблему [2, 4, 5].

Современная концепция ХБП расширяет понятие «хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет своевременно проводить превентивные мероприятия и приостановить снижение почечных функций. По современным представлениям ХБП – это наднозологическое понятие, характеризующееся структурным повреждением почек и(или) снижением их функции в течение трёх месяцев и более, независимо от нозологического диагноза хронического почечного заболевания, объединяющее универсальные механизмы формирования нефросклероза и общий исход болезни в тПН [6].

У 1/3 детей первого года жизни (36,4%) выявляются признаки нефросклероза после первого эпизода ИМС [7].

В настоящее время особое внимание уделяется совершенствованию ранней диагностики хронических заболеваний почек и выявлению ранних стадий ХБП, что связано с необходимостью своевременной коррекции факторов прогрессирования и адекватной нефропротективной коррекцией почечной патологии с целью замедления темпов прогрессирования болезни и отдаления терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной диализной терапии и трансплантации почки [4, 8, 9].

Актуальность проблемы повышается в связи с высоким риском формирования тПН, что, в свою очередь, приводит к дальнейшей инвалидизации ребенка. Особое внимание уделяется проблеме ранней диагностики, латентно протекающих нефрологических заболеваний. В то же время, поздняя диагностика ХБП непосредственно ассоциирована с более высокой смертностью, более тяжелым течением сопутствующих заболеваний.

Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат [4]. В первую очередь это касается проведения заместительной почечной терапии – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью, развивающейся в исходе нефропатий различной природы. По ориентировочным оценкам во всем мире на программы диализа в начале 2000-х годов ежегодно выделялось 70–75 млрд долларов. Вместе с тем, в детском возрасте возможно обратное развитие ранних стадий хронического повреждения почек. Поэтому раннее выявление, своевременное лечение хронических прогрессирующих заболеваний почек является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления ее фатального исхода. В то же время, возможности нефропротективной терапии, затраты на которую в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию, и которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП, стабилизировать функцию почек, используются неэффективно [10]. По данным Б.Т. Бикбова и Н.А. Томилиной, ежегодный прирост диализной стадии ХПН (ХБП 5д) у взрослых составляет около 100 пациентов на 1 млн населения, находясь в пределах от 60 до 150 пациентов на 1 млн населения в различных регионах. Распространенность тПН у детей составляет в России 4–5 случаев на 1 млн детского населения в год [1, 2, 11, 12].

В настоящее время остается нерешенной проблема внедрения новых подходов к классификации ХБП, оценке тяжести, диагностике ранних ее стадий, основанных на новых данных о морфофункциональном состоянии почек [10, 13].

Одним из перспективных направлений оптимизации диагностики и лечения данной патологии является информированность о факторах риска ХБП и региональных особенностях хронической болезни почек. Изучение региональных особенностей формирования патологии у детей является ключом к эффективному управлению здоровьем населения. Раннее выявление факторов риска формирования и прогрессирования этой патологии позволяет максимально отсрочить ХПН и приостановить прогрессирование нефропатий [1, 14].

Проведенные в Оренбургской области многоцентровые эпидемиологические исследования с охватом более 35 000 детей показали: в экологически благополучном регионе частота патологии ОМС в 90-е годы прошлого столетия составляла 40–60:1000 детской популяции [15].

Выявлены достоверные различия распростра-

ненности, структуры, клинических особенностей нефропатий и медико-социальных факторов риска возникновения заболеваний почек у детей, проживающих в экологически различных регионах Оренбуржья. По нашим данным, в регионе, загрязненном тяжелыми металлами, частота патологии почек и органов мочевого выведения составляет 189,4:1000 и имеет тенденцию к увеличению (рис. 1).

При проведении эпидемиологических исследований стал очевидным факт достоверно более высокой частоты заболеваний ОМС у детей экологически неблагоприятного промышленного города, а также их развитие в более раннем возрастном периоде. Выявлены региональные особенности патологии ОМС. Доказано, что в структуре нефропатий у детей промышленного города преобладают аномалии ОМС, осложненные ренальной инфекцией (пиелонефрит), который чаще ассоциирован с врожденными аномалиями органов мочевой системы и метаболическими нарушениями обмена мочевой и щавелевой кислот. Установлено, что в детской популяции промышленного города ведущими патогенетическими (модулирующими) факторами нефропатий являются врожденные пороки развития органов мочевой системы, наличие ПМР и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, метаболических нарушений и их сочетаний.

На основании установленной распространенности, нозологической структуры и клинических особенностей болезней органов мочевой системы у детей, нозологической и возрастно-половой структуры детской инвалидности и экономических потерь по причине болезней органов мочевой системы обоснованы организационные принципы оказания медицинской помощи детям с нефропатиями, предложен комплекс мероприятий по профилактике нефропатий; разработаны маркетинговые основы управления детской нефрологической службой, создан медико-экономический стандарт ранней диагностики заболеваний органов мочевой системы у детей, проведена экономическая оценка прямых затрат и косвенных потерь, связанных с детской нефрологической заболеваемостью и ее последствиями; разработана схема диспансерного наблюдения за детьми группы высокого риска; обоснованы пути совершенствования детской нефрологической службы.

Вместе с тем, до настоящего времени остается крайне ограниченной информация по эпидемиологии ХБП в детской популяции, особенно ее ранних стадий. В последние годы в литературе опубликованы данные национальных и профес-

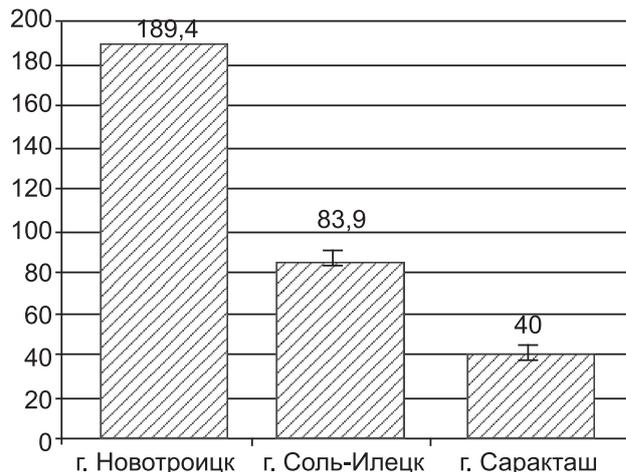


Рис. 1. Распространенность нефропатий у детей Оренбургской области /на 1000 (собственные данные).

Figure 1. The prevalence of nephropathy in children of the Orenburg region/per 1000 (own data).

сиональных научных региональных ассоциаций педиатров-нефрологов о распространенности ХБП среди детского населения. Возрастные категории популяционных выборок отличаются в разных странах: в Европе 3–5-я стадии ХБП выявляются в среднем у 11–12 детей на 1 млн детского населения, а 4–5-я стадии ХБП – у 8 детей на 1 млн детского населения.

Нами изучена структура заболеваний, приводящих к ХБП у детей Оренбургской области [16]. Выявлено достоверное преобладание в структуре ХБП врожденных, наследственных нефропатий и тубулоинтерстициальных заболеваний почек (91,1%): хронический пиелонефрит на фоне рефлюкс-уропатии, врожденных аномалий органов мочевой системы, НДМП (77,8%), уrolитиаза (11,1%); наследственные нефропатии: гипоплазия почек, поликистоз, нефронофтиз (6,7%); гемолитико-уремический синдром (4,4%) [16]. У 8,9% пациентов ХБП развилась на фоне гломерулярной патологии, в том числе нефротической формы хронического гломерулонефрита с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом [16].

В исследовании американских нефрологов NAPRTCS в 2008 г. при анализе историй болезни более 7000 пациентов моложе 21 года были выявлены следующие наиболее частые причины ХБП:

- врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей – 48 %;
- гломерулонефриты – 14 %;
- наследственные нефропатии – 10 %.

В литературе последних лет научно обосновано, что для определения стадии ХБП необходима оценка показателей не только скорости клубочко-

Таблица 1 / Table 1

**Стратификация стадий ХБП по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI (2003)
и R. Hogg et al. (2003) [17]**
**Stratification of CKD stages by K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI(2003)
and R. Hogg et al. (2003) [17]**

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Активный план
1	Повреждение почки при нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Терапия первичного сопутствующего состояния. Медленное прогрессирование ХБП, низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний
2	Повреждение почки с незначительным снижением СКФ	60–89	Оценка скорости прогрессии ХБП
3	Умеренное снижение СКФ	30–59	Диагностика и лечение осложнений
4	Значительное снижение СКФ	15–29	Подготовка к заместительной почечной терапии
5	Почечная недостаточность	< 15 (или диализ)	Заместительная почечная терапия

Таблица 2 / Table 2

**Стратификация стадий хронической
болезни почек по уровню СКФ (NRF/KDOQI)
(National Kidney Foundation/Kidney Disease
Outcomes Quality Initiative, 2009)**
**Stratification of CKD stages by GFR (NRF/ KDOQI)
(National Kidney Foundation/Kidney Disease
Outcomes Quality Initiative, 2009)**

Стадии по СКФ	Характеристика	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C 3a	Умеренно сниженная	45–59
C 3б	Существенно сниженная	30–44
C 4	Резко сниженная	15–29
C 5	Терминальная почечная недостаточность	<15

вой фильтрации (СКФ) с расчетом скорости клубочковой фильтрации по Schwartz, но и показателей функции канальцев [13]. В зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации выделяют 5 стадий ХБП.

KDIGO и A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto (2005) обосновали в классификации ХБП по K/DOQI (2002) необходимость выделения 3 стадии 3а (СКФ от 59 до 45 мл/мин), 3б (СКФ от 44 до 30 мл/мин) [15, 20]. В 2012 году KDIGO опубликована модификация классификации ХБП, в которой в 3 стадии (СКФ от 59 до 30 мл/мин) выделены 3а (СКФ от 59 до 45 мл/мин) и 3б (СКФ от 44 до

30 мл/мин) [18]. В классификации ХБП по KDIGO (2012) и рекомендованной в Российских Национальных рекомендациях по ХБП для взрослых пациентов в третьей стадии выделены подстадии C3а и C3б рекомендована [10, 16, 17].

В табл. 2 представлена стратификация стадий ХБП по уровню СКФ по KDIGO (2012), национальным рекомендациям [5].

В педиатрической нефрологии рекомендовано использовать стратификацию 5 стадий ХБП у детей и подростков по NKF-K/DOQI (2002) без описательной характеристики 5 стадий, без выделения в 3 стадии 3а и 3б подстадий [13, 17].

Предложенное KDIGO (2012) в модифицированной классификации выделение в 3 стадии 3а и 3б подстадий внедрено в практику взрослой нефрологической службы [19].

Каждая стадия ХБП индексирована в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии; для случаев заместительной почечной терапии следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т). В табл. 3 представлена модификация стратификации мочевой экскреции альбумина, предложенная KDIGO.

ХБП в МКБ-10 классифицируется в рубрике N18. Коды N18.1–N18.5 используются для обозначения стадий ХБП.

Несмотря на большой спектр вопросов, требующих дальнейшего изучения, необходимо использовать единые подходы к диагностике ХБП,

Таблица 3 / Table 3

Индексация альбуминурии/протеинурии KDIGO [Levey A.S. и соавт., 2010]
Indexation of albuminuria/proteinuria KDIGO [Levey A.S. и соавт., 2010]

Индексация, описание и границы (альбумин, мг / креатинин, г)				
A0	A1	A2	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10–29	30–299	300–1999*	≥2000**

* Соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г; ** соответствует суточной протеинурии ≥3,5 г.

Таблица 4 / Table 4

Категория альбуминурии в классификации ХБП KDIGO [Levey A.S. и соавт., 2012]
The albuminuria category in the CKD KDIGO classification [Levey A.S. и соавт., 2012]

Категория	СЭА (мг/сут)	Ал/Кр (примерный эквивалент)		Описание
		Мг/ммоль	Мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30–300	3–30	30–300	Умеренно повышенная*
A3	<300	<30	<300	Значительно повышенная**

оценке тяжести поражения почек у детей не только для проведения терапевтического комплекса мероприятий, но и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем.

Центральное место в первичной диагностике ХБП занимает одновременная оценка основных показателей – СКФ и альбуминурии/протеинурии, которые являются не только маркером ренальной дисфункции, но и отражают наличие: системной и ренальной эндотелиальной дисфункции; повышения проницаемости клеточных мембран и гемодинамической нагрузки на клубочки; изменений транспортных процессов в проксимальных канальцах [20]. СКФ определяется как объем ультрафильтрата плазмы, прошедший через клубочковый фильтр за единицу времени (мл/мин) [21].

Для точного определения СКФ принято использовать метод клиренса ряда эндогенных и экзогенных субстанций [инулин, эндогенный креатинин, ^{51}Cr -ЭДТА (меченная хромом этилендиаминтетрауксусная кислота)], которые фильтруются в почечных клубочках, но не реабсорбируются и не секретируются почечными канальцами. Использование таких маркеров обусловлено тем, что количество этих веществ, экскретируемое в 1 мин с мочой, идентично профильтрованному количеству. Следовательно, под клиренсом понимают отношение между экскретированным в 1 мин количеством вещества к его концентрации в крови.

Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² указывает на потерю более 50 % нефронов (при этом креатинин крови может находиться в пределах верхней границы нормы). Показатель сывороточного креатинина не может быть использован для оценки функции почек, так как его содержание в сыворотке обусловлено размером и состоянием мышечной массы. Концентрация креатинина начинает повышаться после снижения СКФ на 50 % от нормы – отсюда возникают сложности в диагностике ранних стадий ХБП.

СКФ – интегральный показатель функции почек, который зависит от возраста, пола и площади поверхности тела [22]. В современной нефроло-

гии экскреторную функцию почек принято оценивать по уровню эндогенного креатинина или при применении расчетных формул (в детской практике наибольшее распространение для расчета СКФ получила формула Шварца) [17].

По данным разных авторов СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, сопоставима с СКФ, определяемой при измерении клиренса эндогенного инулина или радиоизотопных агентов [23]. Однако точность приведенных выше методов не являлась абсолютной для определения СКФ, что требовало продолжения поиска вещества, надежно отражающего экскреторную способность почек [24].

В последние годы, как альтернативный маркер оценки состояния почечных функций, применим метод оценки цистатина С (ЦсС) [27].

Цистатин С – белок, принадлежащий к 2-й группе генетического семейства цистатинов с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Ген цистатина С локализуется в хромосоме 20. Цистатин С продуцируется большинством ядерных клеток, он обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Уровень ЦсС стабилен в системной циркуляции. Цистатин С отвечает основным требованиям для оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Исследования показали, что уровень цистатина С в крови не зависит от массы тела и роста, а также от мышечной массы и пола. Имеются исследования, доказывающие эквивалентность креатинина и цистатина для оценки СКФ и достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [25].

В более ранних исследованиях сравнение значений СКФ, определенных у детей с помощью цистатина С и креатинина с прямо измеренными значениями СКФ (клиренс Cr-ЭДТА), показало, что СКФ, определенная по цистатину С, более тесно коррелирует с «золотым стандартом».

Зарубежные ученые Premaratne, MacIsaac, Finch доказали, что последовательное измерение уровней цистатина С является более точным ме-

тодом диагностики снижения почечной функции у пациентов с диабетом 1-го типа, чем по уровню сывороточного креатинина. Этот вывод был сделан при сопоставлении методов, основанных на измерении цистатина С и креатинина в крови, с результатами прямой оценки почечной функции с помощью клиренса ^{99m}-технеций-диэтилен-триамин-пента-уксусной кислоты (изотопной скорости клубочковой фильтрации) [26, 27].

В настоящее время цистатин С рассматривается как достоверный показатель для оценки экскреторной функции почек. Литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время цистатин С может рассматриваться не только как адекватный показатель состояния почечных функций, но и как возможный биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции [26, 27]. Об этом свидетельствует большой спектр работ по изучению связи кардиоваскулярных рисков у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровня ЦсС крови. По данным исследований выявлено значимое повышение уровня цистатина С у детей со снижением экскреторной функции почек.

При исследовании уровня цистатина С в моче была показана зависимость его концентрации от уровня протеинурии. В исследовании S.Hellerstein установлено, что соотношение цистатина/креатинина в моче соотносится с уровнем СКФ у детей. Современные данные свидетельствуют, что нарастание соотношения цистатин/креатинин в моче является признаком именно канальцевой дисфункции [26, 27].

Диагностически значимая экскреция цистатина С с мочой обусловлена только нарушением канальцевой реабсорбции, а не его секрецией, и тем самым не влияет на оценку скорости клубочковой фильтрации на основе его содержания в крови [28]. В настоящее время в большинстве международных научных работ цистатин С рассматривается не только как достоверный, но и как наиболее ранний показатель оценки экскреторной функции почек для взрослой и педиатрической практики. Определение уровня цистатина С для оценки клубочковой фильтрации имеет большое прогностическое значение и подтверждено широким спектром зарубежных и отечественных научных работ.

Для раннего выявления и контроля течения ХБП необходим поиск и внедрение новых диагностически значимых маркеров экскреторной функции почек. До настоящего времени актуальной остается гиподиагностика ХБП в детском возрас-

те. Частота ХБП в детской популяции значительно выше, чем диагностируется (1 %), и колеблется от 10 до 12 % населения.

Нерешенной остается проблема разработки диагностического скрининга ранней стадии повреждения почек. Только в некоторых странах мира (Япония, Корея, Китай) внедрена программа массового скрининга детей на наличие ХБП.

Современные подходы к диагностике ХБП у детей

Ранняя диагностика нефропатий основана на выявлении факторов риска данной патологии. Факторы риска развития и прогрессирования ХБП широко обсуждаются в литературе [16, 29, 30]. Выделены:

- факторы предрасположенности;
- иницирующие факторы (факторы повреждения);
- факторы прогрессирования.

Факторы инициации и прогрессирования ТИБП разделены на модифицируемые и немодифицируемые (пол, возраст, этиология, наследственность, этническая предрасположенность) [26].

К факторам инициации повреждения почек относят модифицируемые факторы [26]:

- иммунные факторы;
- уродинамические нарушения, ассоциированные с интратенальным рефлюксом, уролитиазом, осложненные ренальной инфекцией;
- гемодинамические нарушения;
- артериальная гипертензия;
- гиперфильтрация в сохранных нефронах;
- протеинурия при гломерулопатиях, тубулоинтерстициальных заболеваниях почек;
- токсическое действие лекарств;
- гипоксия.

Факторы прогрессирования ХБП [32]:

- иммунопатологические заболевания: ГУС-синдром, васкулиты, аутоиммунные (СКВ и др.);
- САКУТ с развитием ренальной инфекции мочевой системы и рецидивы ИМС на фоне ПМР, МКБ, обструкции мочевых путей, НДМП;
- артериальная гипертензия, протеинурия;
- метаболические нарушения: ожирение, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, гиперлипидемия, гиперурикемия;
- токсическое воздействие лекарств.

В настоящее время известны факторы развития ХБП у детей: генетические, эндогенные, демографические (пол, возраст) и комплекс экзогенных факторов [16].

По современным представлениям, прогрессирование хронических заболеваний почек разви-

вается вследствие сочетанного воздействия ряда патологических факторов, таких как:

- системная артериальная гипертензия;
- гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации;
- нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция;
- появление и/или увеличение уже существующей протеинурии.

Все эти факторы находятся в тесной зависимости между собой и являются звеньями одной патогенетической цепи формирования нефросклероза. Системная гипертензия является как причиной, так и следствием поражения почек, вызывает повреждение почечных капилляров с нарушением в них внутрпочечной гемодинамики и, в конечном итоге, стимулирует процессы склерозирования органа.

При оценке факторов формирования и прогрессирования ТИБП, ассоциированной с рефлюксуропатией, с исходом в ХБП нами установлено, что артериальная гипертензия достоверно чаще выявляется у пациентов с рефлюкс-нефропатией (РН) С (100 %, n=30) и РН D (100 %, n=28) по сравнению с пациентами с начальными проявлениями нефросклероза (РН А, n=17, p<0,001) [30]. По мере прогрессирования тубулоинтерстициальной болезни почек установлено достоверное (p<0,05) увеличение частоты диагностики синдрома артериальной гипертензии у пациентов на разных стадиях РН (рис. 2) [16].

Синдром артериальной гипертензии выявлен преимущественно у пациентов в возрасте от 8 до 12 лет – у 50 % и от 13 до 18 лет – у 63,8 %, у детей до 7 лет – у 15 %. У пациентов с РН среднесуточное систолическое АД достоверно выше нормативных возрастных показателей на $2,3 \pm 2,1$ %, среднесуточное диастолическое – на $9,7 \pm 4,6$ %, p<0,05. У пациентов всех клинических групп преобладала артериальная гипертензия за счет диастолического артериального давления, преимущественно в ночные часы [30].

У 43,1 % детей (n=44) суточный индекс верифицировался как «over-dippers», у 56,9 % пациентов (n=58) как «non-dippers». Показатели суточного мониторинга АД информативны для диагностики начальных склеротических изменений у пациентов с ПМР на стадии формирования РН и для диагностики прогрессирования ТИПП на разных его стадиях у пациентов с рефлюкс-нефропатией.

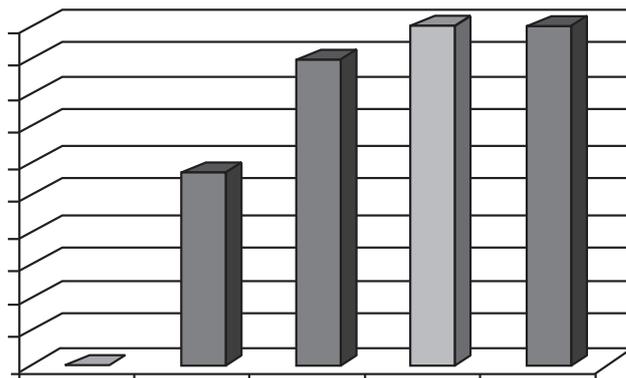


Рис. 2. Частота выявления синдрома артериальной гипертензии у пациентов с РН на разных стадиях ТИПП [30].
Figure 2. The frequency of detection of arterial hypertension in patients with PH at different stages of TIPP [30].

Нами показано, что частота артериальной гипертензии, по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), достоверно чаще выявляется у пациентов на 3–5 стадиях ХБП (100 %), на 2 стадии ХБП (48,1 %) по сравнению с пациентами 1 стадии ХБП (6,7 %, p<0,01) [16]. Частота встречаемости артериальной гипертонии ассоциирует со сроком заболевания: гипертензия выявлена у 28,8 % через 1–2 года от дебюта основного заболевания, у 68,7 % через 3–4 года, у 3,4 % пациентов более чем через 5 лет [16].

Доказана роль факторов риска в развитии ХБП у детей: аномальное течение перинатального периода (недоношенность, задержка внутриутробного развития плода, ЗВУР), гестационный пиелонефрит и/или обострения хронического пиелонефрита у матери во время беременности; обострения ренальной инфекции у детей с ТИБП [16, 30].

В качестве механизма стимуляции фиброгенеза рассматривается фактор гипоксии [31]. Так, L.C. Fine и соавт., не отрицая значения адаптивных гемодинамических механизмов, предложили «гипоксическую» гипотезу, согласно которой

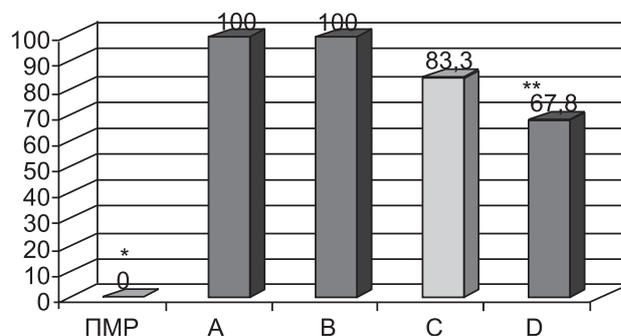


Рис. 3. Частота обострений ренальной инфекции у детей с ТИБП [30].
Figure 3. The frequency of exacerbations of renal infection in children with TIBP [30].

Таблица 5 / Table 5

Характеристика анамнестических данных у детей с хронической патологией почек [16]
Characterization of anamnestic data in children with chronic kidney disease [19]

Данные анамнеза	ХБП (n=90)	ТИПП без признаков ХБП (n=35)	p
Хронический пиелонефрит и другие заболевания почек у матери	28,8±2,5	8,3±1,2	0,02
Недоношенность	25,1±3,2	14,0±4,0	0,03
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	61,3±1,7	35,2±3,2	0,03
Гестационный пиелонефрит, обострения хронического пиелонефрита во время беременности	20±4,2	9,4±1,9	0,02
Осложнённое течение беременности и родов, ОРВИ в первой половине беременности	85,5±4,7	60,6±2,2	0,03
Частые ОРВИ у ребенка	61,6±2,8	34,4±4,1	0,03
Задержка ВУРП	32±5,1	7±2,8	0,02
Частые рецидивы ренальной инфекции у ребенка и дебют пиелонефрита в грудном возрасте	88,7±3,9	2,2±1,9	0,02

основным фактором, определяющим процессы фиброгенеза в почке, является хроническая гипоксия.

У всех детей с ХБП выявлены признаки недифференцированного синдрома соединительнотканной дисплазии (НССТД), у 77,8 % пациентов – врожденные аномалии органов мочевой системы, наследственные нефропатии (гипоплазия почек, поликистоз почек, 17,1 %) и внешние аномалии развития: готическое небо (51,1 %), эпикант (43,3 %), деформация мочки ушей (23,3 %) и другие [16].

У пациентов с высоким риском развития ХБП достоверно чаще отмечаются рецидивы хронического пиелонефрита по сравнению с детьми с ТИПП без признаков ХБП (88,7 % против 2,2 %, $p < 0,001$), преобладают осложненные формы ренальной инфекции, протекающие с высокой активностью: лихорадкой (56,7 % детей), преимущественно фебрильного типа (54,9 %); болевым синдромом (45,1 %) с локализацией болей в животе (60,9 %) или поясничной области (39,1 %); дизурическим синдромом (энурезом, 33,3 %) [16].

При анализе функционального состояния почек установлено, что для всех пациентов с начальной стадией ХБП характерны нарушения тубулярных функций почек: гипераминоацидурия (88,8 %, $p < 0,05$), снижение ацидогенеза (63,3 %, $p < 0,05$) и экскреции аммиака (42,9 %, $p < 0,05$), уровня канальцевой реабсорбции (57,2 %, $p < 0,05$), изменение концентрационной функции по показателю снижения относительной плотности мочи (57,9 %, $p < 0,05$) [16].

СКФ характеризуется прогрессированием через 4–5 лет от дебюта хронического заболевания почек (ХЗП) с темпами снижения СКФ до 5,9–6,2 мл/мин/год. В течение первых 3 лет темпы снижения СКФ остаются достоверно более

низкими (СКФ 2,8–3,4 мл/мин/год, $p < 0,05$). У пациентов с ХБП установлены прямые корреляции между показателями канальцевых дисфункций и основными параметрами прогрессирования заболевания – СКФ ($r = 0,252$, $p < 0,05$), суточной протеинурией ($r = 0,652$, $p < 0,05$), уровнем креатинина сыворотки ($r = 0,333$, $p < 0,05$) [16].

По данным корреляционного анализа выявлена высокая обратная степень корреляции между креатинином и общим белком, мочевиной и общим белком; а также креатинином, мочевиной и альбумином сыворотки крови [16].

Учитываются эхографические показатели структурного состояния почек у пациентов с риском формирования и начальными стадиями ХБП: уменьшение размеров почек, снижение толщины паренхимы, повышение эхогенности паренхимы, нечеткость корковой и мозговой дифференциации, асимметрия показателей [16].

Изменение показателей ультразвукового исследования (УЗИ) в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) у детей с ХБП характеризуются асимметрией гемодинамических показателей, диффузным обеднением интрааренального сосудистого рисунка за счет уменьшения или отсутствия мелких ветвей сегментарных артерий, турбулентности кровотока, локации редких, истонченных и деформированных сосудов [16].

Доказано, что у пациентов с ХБП 2 стадии по сравнению с ХБП 1 стадии внутривисочечная гемодинамика характеризуется достоверно более выраженными нарушениями показателей ЦДК: турбулентности кровотока (52,5 и 33,3 соответственно), асимметрии гемодинамических показателей (52,5 и 33,3 соответственно), локации редких, истонченных и деформированных сосудов (34,4 и 12,5 соответственно), диффузного обеднения васкуляризации (52,5 и 33,3 соответственно) [16].

У пациентов с ХБП по сравнению с детьми без признаков ХБП выявлено достоверно чаще снижение скоростных показателей по результатам импульсной доплерографии (максимальная систолическая скорость, минимальная диастолическая скорость).

Выявлены достоверные различия показателей систолической скорости кровотока у пациентов с ХБП и без признаков ХБП. По мере прогрессирования ХБП отмечается снижение показателей систолической скорости кровотока (Vs) у пациентов с ХБП 3–5 стадии по сравнению с ХБП 1–2 стадии. Доказано, что по мере прогрессирования ХБП отмечается нарушение внутривисочечной гемодинамики, характеризующееся значительным снижением показателей диастолической скорости кровотока (Vd) у пациентов 1–2 стадии ХБП по сравнению с пациентами с ТИПП без признаков ХБП (7,4±0,08, 5,6±0,05 и 9,33±0,28, соответственно, p<0,05). По мере прогрессирования ХБП (3–4 стадии) отмечается снижение показателей диастолической скорости кровотока (Vd) до 5,2±0,05, p<0,05 [16].

Отсутствие значимых статистических различий показателя индекса резистивности (Ri) у пациентов без признаков ХБП и у пациентов на 1–2 стадии ХБП доказывает низкую информативность данного показателя для ранней диагностики начальных стадий ХБП.

По мере прогрессирования ХБП отмечается увеличение систолодиастолического соотношения (S/D), что позволяет использовать данный показатель для ранней диагностики, а также для прогнозирования прогрессирования ХБП у детей (патент № 2478210 от 27.10.2011 г. «Способ

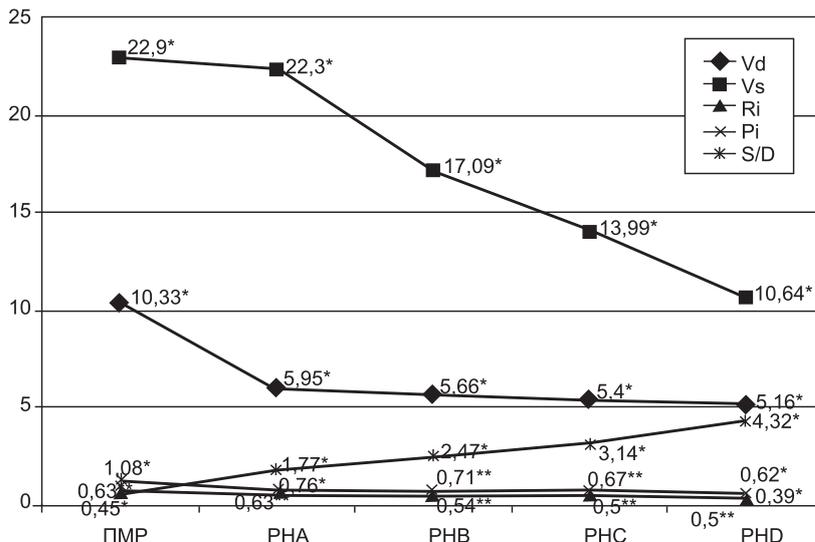


Рис. 4. Показатели доплерографии сосудов почек у детей с ПМР без признаков нефросклероза и с ТИБП [30]. *p<0,05, **p>0,05.
Figure 4. Indicators of Doppler blood vessels of the kidneys in children with MTCT without signs of nephrosclerosis and with TIBP [30].

диагностики рефлюкс-нефропатии А у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом») [16].

По мере прогрессирования ХБП у детей отмечается дальнейшее нарушение внутривисочечной гемодинамики, характеризующееся снижением внутривисочечного кровотока, подтверждаемое снижением показателей систолической скорости кровотока (Vs), диастолической скорости кровотока (Vd), увеличением систолодиастолического соотношения (S/D) [16].

Разработан алгоритм диагностики начальных стадий хронической болезни почек у детей группы риска по ХБП и детей с патологией почек без признаков ХБП (табл. 6) с предварительным отбором анамнестических и клинико-параclinical показателей.

Общепризнано, что одним из механизмов прогрессирования почечных заболеваний является нарушение внутривисочечной гемодинамики с развитием внутривисочечной гипертензии и гиперфильтрации, которые приводят к увеличению

Таблица 6 / Table 6

Пациенты, имеющие высокий риск ХБП [19]
Patients at high risk for CKD [19]

- Реконвалесценты гемолитико-уремического синдрома;
- С врожденными и наследственными нефропатиями (наследственный нефрит;
- Тубулопатии; поликистоз почек; гипоплазия почек; мочекаменная болезнь, осложненная ренальной инфекцией и другие)
- Врожденные аномалии развития органов мочевой системы с нарушением уродинамики; осложненные пиелонефритом
- Дети, перенесшие острое повреждение почек
- Пациенты с прогрессирующим течением хронического гломерулонефрита, атипичного острого гломерулонефрита, хронического пиелонефрита и рефлюкс-нефропатии
- Дети-реконвалесценты постваскулитного нефрита
- Пациенты с диабетической нефропатией, поражением почек при диффузных болезнях соединительной ткани

проницаемости базальных мембран капилляров клубочков и гломерулосклерозу [32]. Адаптационные гемодинамические сдвиги влекут за собой цепь взаимосвязанных изменений, таких как напряжение и натяжение стенки капилляров клубочка, нарушение ее целостности и проницаемости, формирование микротромбов и микроаневризм. Эти изменения сопровождаются дисфункцией эндотелия, повреждением гломерулярного эпителия, оголением базальной мембраны. Как следствие, возникает трансудация макромолекул, выход которых в мезангий и полость капсулы Шумлянско-Боумена приводит к перегрузке и дисфункции, соответственно, мезангиальных клеток и канальцевого эпителия с повышенной выработкой цитокинов и факторов роста, что, в конечном счете, завершается формированием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального.

Иницирующие факторы, определяющие формирование нефросклероза: протеинурия, артериальная гипертензия с нарушением общей и локальной почечной гемодинамики, ишемия и нарушения нормального функционирования эндотелиального барьера [30].

Патогенетические факторы развитие почечного поражения вызывают гемодинамические эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Основополагающая роль принадлежит стимуляции ее медиаторами ангиотензином-2, гиперпродукцией просклеротических биологически активных веществ: vasoактивных субстанций с поражением эндотелия, таких как эндотелин-1 (Эт-1); тромбоксан А2 и др.; факторов роста [трансформирующий фактор роста- β_1 (ТФР- β_1) – ключевой фактор формирования склероза, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста-1 и др.]; эндотелийзависимого звена гемостаза [ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1)]; молекул клеточной адгезии (vCAM-1, ICAM-1, E-селектин и др.); хемотаксических факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (МХП-1) [31, 32].

Ангиотензин-2 индуцирует зависимые от нуклеарного фактора каппа- β (НФк- β) «запрограммированные» пролиферативные и фибриногенные каскады в почечном мезангии и интерстиции, усиливает миграцию эндотелиоцитов, а также гладкомышечных клеток сосудов, вызывает гипертрофию и гиперплазию мезангиоцитов [33].

В последнее десятилетие широко обсуждается роль цитокинов и факторов роста в механизмах прогрессирования заболеваний почек.

Цитокины иммунной системы синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета; проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10–11 ммоль/л); служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью; действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков); образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием; обладают плейотропной (полифункциональной) активностью.

Цитокины иммунной системы условно подразделяют на 4 группы: гемопоэтические факторы (CSF-G, -M, -GM, ИЛ-3 и ИЛ-7, эритропоэтин) – стимуляторы роста и созревания незрелых кровяных клеток. Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , хемокины – ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты. Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста- β , ТФР- β) и др. Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа – INF- γ , лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров. К склерозирующим цитокинам относится ТФР- β . Он обладает хемотаксической активностью для моноцитов Т-лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов; подавляет продукцию ИЛ-2, зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов и экспрессию рецептора для ИЛ-2; подавляет продукцию иммуноглобулинов за исключением IgA (повышается); стимулирует продукцию цитокинов моноцитами и подавление активности клеток по мере их созревания; подавляет пролиферацию эпителиоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов, Т- и В-лимфоцитов; оказывает двойственное действие на мезангиоциты (в низких концентрациях – митогенное, в высоких – подавляющее), способствует синтезу и метаболизму внеклеточного матрикса; повышает продукцию белков матрикса (коллагена и протеогликанов), снижает резорбцию матрикса,

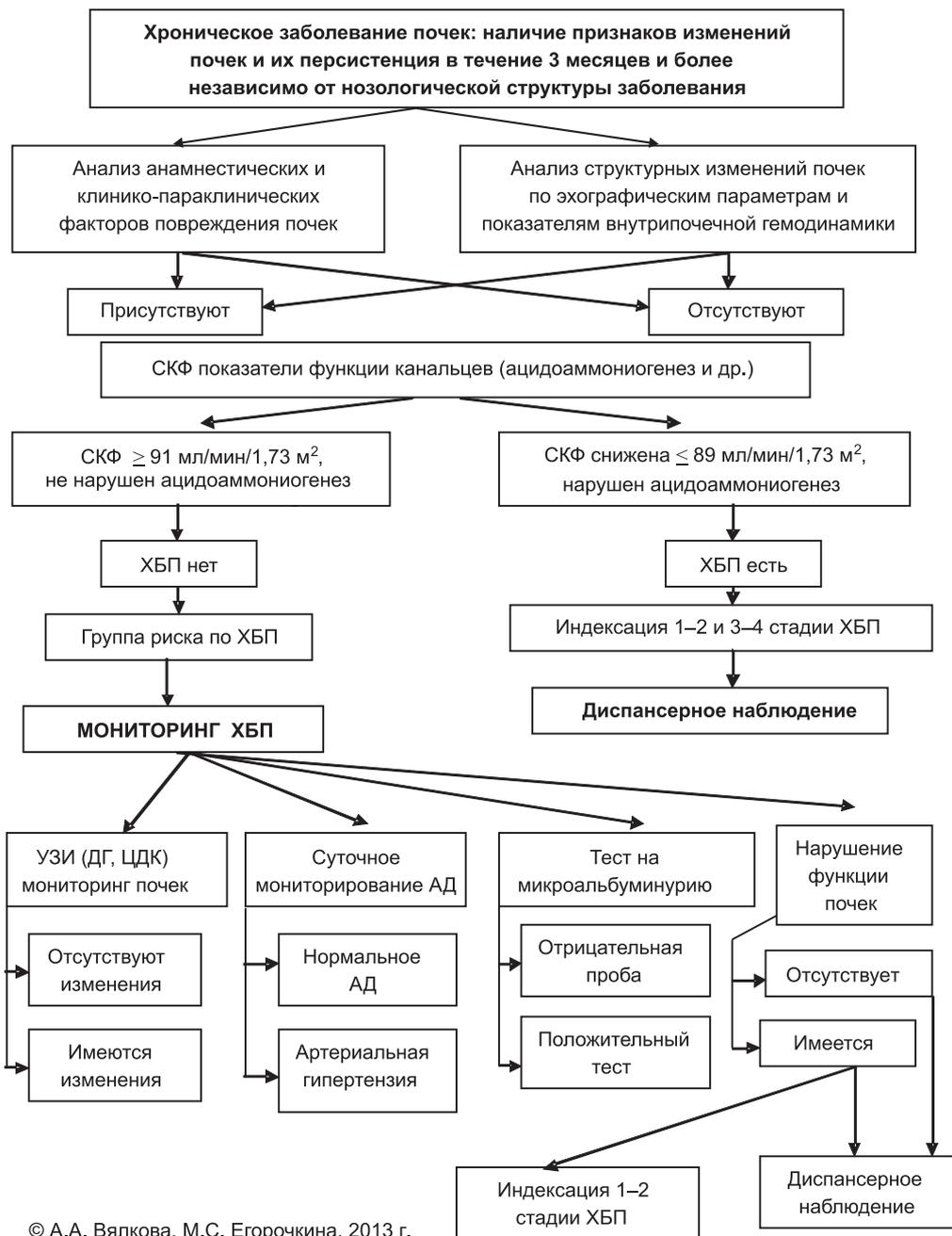


Рис. 5. Алгоритм диагностики хронической болезни почек у детей.
Figure 5. Algorithm for the diagnosis of chronic kidney disease in children.

повышает продукцию интегринов, необходимых для взаимодействия клеток и матрикса [30].

Собственные данные

С целью оптимизации диагностики и прогнозирования течения тубулоинтерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией проведено сравнительное определение суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией на разных стадиях формирования нефросклероза [30]. Определение цитокинов и факторов роста проводилось

методом иммуноферментного анализа. Оценен уровень суточной экскреции с мочой цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10; факторов роста: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) [31, 32].

При сравнении результатов суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях ТИПН установлены существенные различия экскреции интерлейкинов у пациентов всех сравниваемых групп (рис. 5).

Показаны существенные различия суточной экскреции с мочой интерлейкина-1 у детей с ПМР без признаков нефросклероза и у пациентов на разных стадиях прогрессирования рефлюкс-нефропатии. По мере формирования ТИПП происходит снижение суточной экскреции с мочой ИЛ-1. Так, у пациентов с ПМР без признаков склерозирования тубуло-интерстициальной ткани почек уровень суточной экскреции с мочой ИЛ-1 составил $17,09 \pm 0,29$ пг/мл, в то время как у больных с начальными признаками ТИПП (РН А) он был $8,53 \pm 0,32$ пг/мл. По мере прогрессирования ТИПП происходит увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-1, составляя у детей с РН D $25,39 \pm 0,42$ пг/мл [30].

Определены роль и закономерности продукции и экскреции с мочой провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО- α , противовоспалительного цитокина ИЛ-10, просклеротического ТФР- β у пациентов при формировании и прогрессировании ТИПП. Установлено патогенетическое значение нарушений интратрениальной гемодинамики в инициации и прогрессировании ТИПП [30].

Формирование и прогрессирование ХБП характеризуется [30]:

- поэтапным увеличением продукции провоспалительных и склерозирующих цитокинов и факторов роста с одновременным снижением противовоспалительных цитокинов;
- бактериальным воспалением ТИПП при формировании РН (А, В, С, D) у детей с ПМР при нарушении уродинамики;
- поэтапным снижением внутривисочечной гемодинамики;
- поэтапным нарастанием артериальной гипертензии;
- поэтапным нарастанием протеинурии, в том

- числе МАУ;
- поэтапным нарастанием склеротических изменений ТИПП;
- поэтапным снижением функциональных показателей почек.

На основании установленных закономерностей разработаны дополнительные структурные и функциональные критерии ранней диагностики ТИПП и его прогрессирования и разработан алгоритм ранней диагностики ТИПП у детей на основании доказанных закономерностей формирования ТИПП [30].

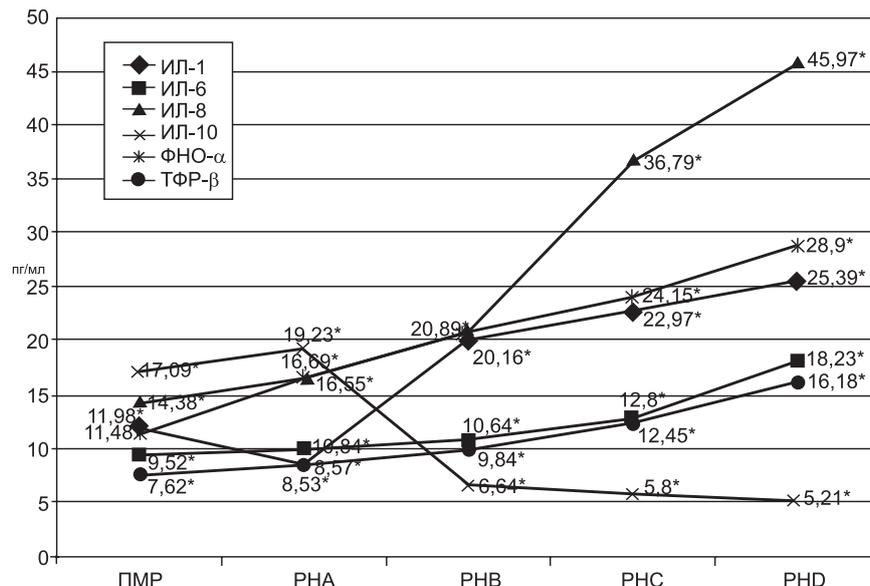


Рис. 6. Динамика суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста у пациентов с ПМР и РН на разных стадиях ТИПП [30]. * $p < 0,05$.
Figure 6. Dynamics of daily urinary excretion of cytokines and growth factors in patients with MUR and PH at different stages of TIPP [30].

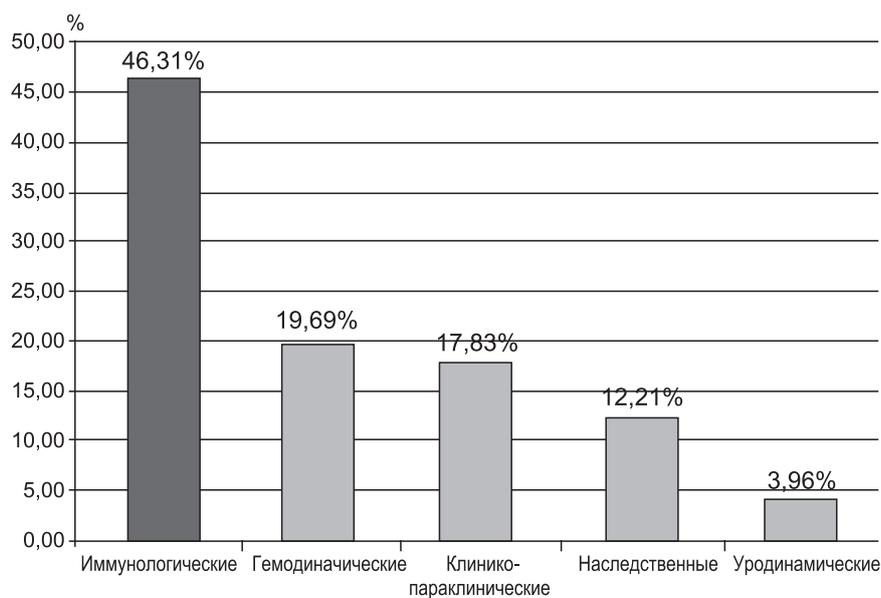


Рис. 7. Вклад предикторов в прогрессирование ТИБП у детей [30].
Figure 7. Contribution of predictors to the progression of TIBP in children [30].

Доказано снижение суточной экскреции с мочой ИЛ-1 по мере формирования ТИПП у детей с ПМР, увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-1 по мере прогрессирования ТИПП у детей с РН [30].

По результатам исследования сформулирована научно обоснованная патогенетическая концепция формирования ТИБП с участием клиничко-параклинических, анамнестических, иммунологических, гемодинамических, уродинамических, бактериальных факторов [30].

Установлены различия суточной экскреции с мочой ИЛ-6 у детей с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с РН на разных стадиях ТИПП. При формировании склеротических изменений в почках у детей с ПМР происходит увеличение продукции ИЛ-6, что доказывается результатами суточной экскреции с мочой этого интерлейкина у детей с ПМР ($9,52 \pm 0,1$ пг/мл) и РН А ($10,04 \pm 0,08$ пг/мл). По мере прогрессирования ТИПП доказано увеличение продукции ИЛ-6 у пациентов с РН.

Показано, что при формировании ТИПП, так и по мере прогрессирования у детей с РН отмечается увеличение продукции и экскреции в суточном объеме мочи ИЛ-6 [30]. Нами выявлены различия в суточной экскреции с мочой ИЛ-8 у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и у детей с РН на разных стадиях ТИПП. Установлено, что у детей из группы с ПМР без признаков нефросклероза уровень суточной экскреции с мочой ИЛ-8 был ниже ($14,38 \pm 0,49$ пг/мл), чем у пациентов с начальными признаками ТИПП (РН А – $16,55 \pm 0,78$ пг/мл). По мере прогрессирования ТИПП, что соответствует стадиям РН, установлено дальнейшее увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-8.

По мере формирования, а затем и прогрессирования ТИПП у детей с ПМР и на разных стадиях РН отмечается увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-8 [30].

Выявлены достоверные статистические различия показателей суточной экскреции с мочой ИЛ-10 у пациентов с ПМР без признаков ТИПП и у пациентов с РН на разных стадиях прогрессирования ТИПП [30].

Показано, что по мере формирования склеротических изменений в почках у пациентов с ПМР происходит увеличение продукции и экскреции с мочой ИЛ-10. Так, у детей с ПМР уровень суточной экскреции с мочой ИЛ-10 составлял $11,98 \pm 0,24$ пг/мл, в то время как у пациентов с РН А, т. е. начальной стадией ТИПП, он составлял $19,23 \pm$

$0,32$ пг/мл. По мере прогрессирования ТИПП отмечалось снижение экскреции в суточном объеме мочи ИЛ-10.

Выявлено увеличение суточной экскреции с мочой ФНО- α как по мере формирования ТИПП у детей с ПМР, так и по мере прогрессирования ТИПП у пациентов с РН [30].

Установлены различия суточной экскреции с мочой трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) у детей с ПМР без признаков ТИПП и пациентов с РН на разных стадиях прогрессирования ТИПП. При формировании ТИПП у детей с ПМР происходит увеличение продукции ТФР- β , что доказывается результатами суточной экскреции с мочой фактора роста у детей с ПМР ($7,62 \pm 0,25$ пг/мл) и РН А ($8,57 \pm 0,34$ пг/мл). По мере прогрессирования ТИПП доказано увеличение продукции ТФР- β у пациентов с РН [30].

В результате проведенного исследования нами доказан разнонаправленный характер экскреции цитокинов и факторов роста у детей с ТИПП.

При формировании ТИПП происходит увеличение продукции и экскреции таких цитокинов как ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста: ФНО- α , ТФР- β . В то же время, установлено снижение выработки и экскреции с мочой ИЛ-1. При прогрессировании ТИПП происходит увеличение продукции и экскреции цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, так и факторов роста: ФНО- α , ТФР- β при снижении выработки и экскреции с мочой ИЛ-10.

Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО- α , ТФР- β) свидетельствует о преобладании продукции и экскреции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста над противовоспалительными, что подтверждает превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере прогрессирования ТИПП [30].

Нарушение уродинамики является немалым фактором инициации интерстициального повреждения почек у детей с ПМР и не является фактором прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией (вклад в прогрессирование – 3,9%) [30].

Прогнозирование инициации интерстициального повреждения почек у пациентов с ПМР основывается на использовании комплекса иммунологических, гемодинамических факторов, позволяющих с вероятностью 94% прогнозировать развитие рефлюкс-нефропатии [30].

Ведущую роль в развитии склеротических процессов отводят трансформирующему фактору

роста (ТФР- β_1), который является потенциальным эндогенным ингибитором роста мезангиальных клеток (в высоких концентрациях) и стимулятором синтеза основных компонентов ЭЦМ (коллагена, фибронектина, протеогликанов). Он стимулирует приобретение подоцитами фенотипа фибробластов, при котором они теряют маркеры дифференцировки и *de novo* экспрессируют гладкомышечный актин альфа (α -SMA). На экспериментальных моделях было показано, что в низких дозах ТФР- β_1 ингибирует рост и дифференцировку подоцитов, в то время как в высоких дозах вызывает их гибель путем апоптоза [32].

Эндотелин-1 – самый мощный вазоконстриктор. Сильнейшими стимулами синтеза Эт-1 являются гипоксия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, ожирение, прокоагулянтные медиаторы (тромбин), факторы роста, адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1) и др. [33].

Наряду с выраженным сосудосуживающим и митогенным действием, Эт-1 индуцирует образование белков экстрацеллюлярного матрикса, стимулирует синтез ингибиторов матриксдеградирующих белков миофибробластами, а также пролиферацию эпителиальных клеток и фибробластов. Кроме того, Эт-1 стимулирует адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов и является хемотаксическим фактором для макрофагов [34].

К ингибиторам синтеза Эт-1 относят оксид азота, простагландин, натрийуретический пептид, эстрогены. Ингибитор активатора плазминогена-1 является мультифункциональным протеином, который участвует не только в процессах фибринолиза, но и обладает просклеротическими эффектами, влияя на клеточную миграцию и блокируя деградацию внеклеточного матрикса через подавление активности матриксных металлопротеиназ (ММП). В экспериментальных работах обнаружены провоспалительные эффекты ПАИ-1, не связанные с его участием в процессах протеолиза. Доказана продемонстрирована его роль в привлечении клеток, формирующих воспалительный инфильтрат в интерстиции почек [19].

По данным Christopher R. Martens и David G. Edwards (2011), имеются три потенциальных механизма развития эндотелиальной дисфункции при ХБП:

- оксидативный стресс;
- дефицит L-аргинина;
- увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА).

Оксидативный (окислительный) стресс является одним из наиболее широко изученных механиз-

мов эндотелиальной дисфункции. Окислительный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты [35, 36]. Оксидативный стресс имеет важное значение в прогрессировании ХБП, так как с ним связано развитие эндотелий-зависимой вазодилатации. Доказано участие свободных радикалов в инактивации оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции [37].

Современные патогенетические подходы к диагностике хронической болезни почек у детей

Установлена обратная зависимость между скоростью прогрессирования болезни почек и уровнем функции почек на момент установки диагноза, причем более быстрое снижение наблюдается у пациентов с более низкими исходными уровнями СКФ. Staples et al. в ретроспективном анализе базы данных NAPRTCS СКД, включавшей примерно 4200 детей с СКФ С2–С4 (СКФ 15–89 мл/мин/1,73 м²) на момент включения в регистр, продемонстрировали значительно более быстрые темпы прогрессирования (определяемого как переход в категорию СКФ С5 [СКФ <15 мл/мин/1,73 м²] или начало диализа, или трансплантация почки) у детей с СКФ С3а–С4 (СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с СКФ С2 (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²).

Среди механизмов прогрессирования хронической болезни почек в настоящее время большое значение придается нарушениям функции сосудистого эндотелия как локально в почке, так и в системном русле. В немногочисленных экспериментальных и клинических работах доказано, что именно активированный сосудистый эндотелий является той структурно-функциональной единицей, которая объединяет процессы воспаления с внутрисосудистой коагуляцией, фибринолизом и реологическими нарушениями в почке [38].

Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных веществ, которые продуцирует эндотелий. Выделяют четыре формы ЭД: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [31].

Маркёрами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеи-

на, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии В1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [38].

Определение маркеров эндотелиальной дисфункции в настоящее время является актуальным при хронических заболеваниях. Связь эндотелиальной дисфункции с поражением почек представляется закономерной, но является мало изученной. Имеются немногочисленные публикации, посвященные эндотелиальной дисфункции при ХБП у взрослого населения [37, 38].

Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Микроальбуминурия является доказанным высокочувствительным маркером прогностически неблагоприятного поражения почек, а также отражает наличие эндотелиальной дисфункции. Выявление неселективной протеинурии свидетельствует о грубом повреждении почечных структур и, кроме того, становится непосредственным повреждающим фактором, способствующим прогрессированию нефросклероза. Повреждающее действие системной артериальной гипертензии на почки реализуется через нарушение почечной гемодинамики под влиянием каскада изменений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Появление указанных клинических симптомов свидетельствует о выраженном, часто необратимом повреждении почечной ткани.

Нами проведено определение альбуминурии/протеинурии у пациентов с ПМР и рефлюкснефропатией на разных стадиях ТИПП [30].

Установлены достоверные различия ($p < 0,001$) частоты выявления альбуминурии/протеинурии у больных на стадии инициации интерстициального повреждения (формирования рефлюкснефропатии, РН А, 100 %, $n=30$) по сравнению с группой детей с ПМР без признаков нефросклероза ($n=0$) (рис. 8).

Установлено, что по мере прогрессирования ТИПП происходит поэтапное увеличение уровня альбуминурии/протеинурии, что отражает степень выраженности эндотелиальной дисфункции сосудов ТИПП по мере прогрессирования ТИПП.

Определение уровня альбуминурии/протеинурии имеет значение как для диагностики начальных склеротических изменений у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования ТИПП на разных стадиях РН.

В связи с этим продолжается активное исследование ранних биологических показателей

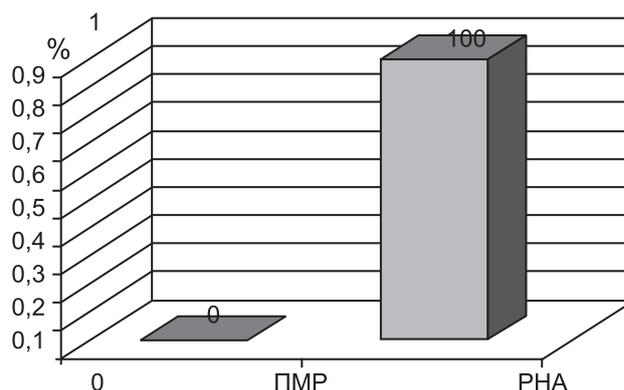


Рис. 8. Частота выявления альбуминурии/протеинурии у пациентов с ПМР и РН А [33]. * $p < 0,05$.

Figure 8. The incidence of albuminuria/proteinuria in patients with PMR and PHA [30].

почечного повреждения, среди которых активно изучаются маркеры эндотелиальной дисфункции. Возможность сочетания клинических данных, таких как уровень экскреции белка и артериальное давление с биомаркерами прогрессирования ХБП позволит существенно расширить возможности диагностики и мониторинга ХБП, начиная с функционально компенсированной 1 стадии [30].

Степень выраженности эндотелиальной дисфункции ассоциирует с прогрессирующим падением функции почек и развитием склероза, являясь предиктором неблагоприятного прогноза ХБП. В то же время, исследования по изучению функции эндотелия при почечной патологии у детей немногочисленны. Данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение функции эндотелия имеет место задолго до развития структурных изменений в почках [37].

Так, по данным А.В. Смирнова и соавт. (2011), одним из факторов прогрессирования ХБП является нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации [38].

Изменение параметров эндотелий-зависимой вазодилатации происходит параллельно с уменьшением СКФ и коррелирует с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления. На начальных стадиях ХБП выявляется симпатическая гиперактивность, которая напрямую либо опосредованно через активацию РААС приводит к активации синтеза эндотелина-1, мощного вазоконстриктора. Все это вызывает снижение возможности ослабления сосудистой стенки в ответ на вазодилатирующие стимулы и служит причиной системного изменения микроциркуляции, как одного из ключевых неиммунных механизмов прогрессирования ХБП. По данным У.В. Харламовой и соавт. (2010), эндотелиальная дисфункция оказывает

существенное влияние на формирование гемодинамических расстройств в почках при ХБП [39].

А.П. Ребров и соавт. (2001) рассматривают дисфункцию эндотелия как основополагающее звено в патогенезе артериальной гипертензии, тромбозов, атеросклероза, осложняющих течение ХБП.

По данным О.В. Комаровой и соавт. (2012), эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [37]. Прекращение или снижение кровотока в почке является для эндотелиальных клеток экстремальным фактором, приводящим за короткий промежуток времени к необратимым нарушениям метаболизма и структуры почечной паренхимы. Однако даже в этих особенно неблагоприятных условиях в клетках происходят процессы, направленные на сохранение их целостности и способствующие поддержанию жизнеспособности [36].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) при хронических заболеваниях почек происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии. Изменение реологических свойств крови способствует компенсаторному усилению напряжения сдвига в остаточных функционирующих нефронах с повреждением и отслоением сосудистого эндотелия, последующим развитием капиллярно-трофической недостаточности, ишемии почечной ткани и, в конечном итоге, гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза [40]. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее и закономернее происходит хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений. Морфологические признаки эндотелиальной дисфункции при хроническом течении заболевания почек коррелируют с прогрессирующим падением функции почек, развитием склероза и являются фактором неблагоприятного прогноза.

Перспективным является изучение механизмов развития и регуляции формирования склеротических изменений при хронической патологии почек у детей с целью выявления чувствительных маркеров, отражающих как индукцию, так и про-

грессивное течение нефросклероза [38, 40–43].

Современная концепция ХБП, отражающая характер и скорость прогрессирования почечной патологии до терминальной стадии почечной недостаточности, требует пристального изучения роли эндотелиальной дисфункции как возможно-го прогностически значимого фактора развития нефросклероза.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании молекулярных основ прогрессирования хронической болезни почек. Учитывая многогранность данных процессов, сложность ее регуляторных механизмов, необходимо более детальное изучение патофизиологических особенностей формирования нефросклероза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2008; 600 с. [Papayan AV, Savenkova ND. Clinical nephrology of childhood. Manual for doctors. Left-handed, St. Petersburg, 2008; 600 p. (In Russ.)]
2. Игнатова МС. Детская нефрология. Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство, М., 2011; 460 с [Ignatova MS. Pediatric nephrology. A guide for doctors. Medical Information Agency, Moscow, 2011; 460 p. (In Russ.)]
3. Bradley A, Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1493–1505. doi: 10.1007/s00467-013-2557-x
4. Saran R, Li Y, Robinson B et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):305. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.013
5. Смирнов АВ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша, СПб., 2013; 51 с. [Smirnov AV. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Lefty, SPb, 2013; 51 p. (In Russ.)]
6. Вялкова АА, Зорин ИВ, Гордиенко ЛМ и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013;6:72–77 [Vyalkova AA, Zorin IV, Gordienko LM et al. Issues of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Practical medicine* 2013;6:72–77 (In Russ.)]
7. Tsai JD, Huang CT, Lin PY, Chang JH et al. Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* 2012; 27; 6: 955–963. doi.org/10.1007/s00467-012-2104-1
8. Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Саратов, 2011; 60с. [Shvetsov MJ, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshev EU. Modern principles of diagnosis and treatment of chronic kidney disease: a methodological guide for doctors. Saratov, 2011; 60 (In Russ.)]
9. Levey AS, Astor BC, Stevens LA, Coresh J. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name? *Kidney International* 2010;78; 1:19–22. doi.org/10.1038/ki.2010.115
10. Смирнов АВ. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного университета им. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. СПб., 2009 [Smirnov

AV. Recommendations of the Research Institute of Nephrology, St. Petersburg State University. I.P. Pavlova: definition, classification, diagnosis and the main directions of prevention of chronic kidney disease in adults. SPb., 2009 (In Russ.)]

13. Inker LA, Levey AS. Staging and Management of Chronic Kidney Disease. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases* 2014: 458–466. doi.org/10.1016/b978-1-4557-4617-0.00053-4

14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(11); S1–266. doi: 10.1007/bf02736671

15. Савенкова НД. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. *Нефрология* 2018;22(3):11–17. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-11-17 [Savenkova ND. Improving the classifications of acute kidney damage and chronic kidney disease in pediatric nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(3):11–17. (In Russ.)]

16. Clinical Practice Guidelines for the Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. UK Renal Association, 5th Edition, 2009–2011

17. Вялкова АА, Кузнецова ВН, Лященко ЛН, Забирова АР. Региональный мониторинг врожденных пороков развития в Оренбургской области. *Практическая медицина. Педиатрия* 2011; 7(55): 93–98 [Vyalkova AA, Kuznetsova VN, Lyashchenko LN, Zabirowa AR. Regional monitoring of congenital malformations in the Orenburg region. *Practical medicine. Pediatrics* 2011; 7(55): 93–98. (In Russ.)]

19. Вялкова АА, Зорин ИВ, Егорочкина МС и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013;06(75):72–77 [Vyalkova AA, Zorin IV, Egorochkina MS et al. Diagnosis of chronic kidney disease in children. *Practical Medicine* 2013;06(75):72–77 (In Russ.)]

20. Schnaper HW, Harmon W E, Niaudet P, Avner ED. Pathophysiology of progressive renal disease in children. *Pediatric nephrology*, 7th completely revised, updated and enlarged ed. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2016, Vol. 2; 2171–2207. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0_58

21. Andrassy KM. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney intern suppl* 2013;3(1):150. doi: 10.1038/ki.2013.243

22. Шило ВЮ, Земченков АЮ, Гуревич КЯ и др. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2016;18(1):19–34 [Shylo VU, Zemchenkov AY, Gurevich KW et al. Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis* 2016;18(1):19–34 (In Russ.)]

23. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. К проблеме модификации классификации хронической болезни почек. *Нефрология* 2010;14(2): 11–19. doi: 10.24884/1561-6274-2010-14-2-11-19 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. To the problem of modifying the classification of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2010;14(2):11–19 (In Russ.)]

24. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015;19(3):65–71 [Zorin IV, Vyalkova AA. Prediction of progression of tubulo-interstitial kidney damage in children with reflux nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(3):65–71 (In Russ.)]

25. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MS et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629–637. doi: 10.1681/asn.2008030287

26. Filler G, Yasin A, Filler G, Medeiros M. Methods of assessing renal function. *Pediatr Nephrol* 2014;29(2):183–192. doi: 10.1007/s00467-013-2426-7

27. Filler G, Huang SHS, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012;50(12):2081–2091. doi: 10.1515/ccim-2012-0257

28. Reese P, Feldman H. More Evidence that Cystatin C Pre-

dicts Mortality Better than Creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2088–2090. doi: 10.1681/asn.2009080832

29. Okura T, Jotoku M, Irita J et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2010;14(6):13–17. doi: 10.1007/s10157-010-0334-8

30. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and Cardiovascular Risk. *Clin Chem* 2009;55(1):193–1943. doi: 10.1373/clinchem.2009.128397

31. Nejat M, Pickering JW. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):96–103. doi: 10.1093/ndt/gfr222

32. Ritz E, Fliser D, Adamczak M. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. Evidence-Based Nephrology. Edit. Molony DA, Craig JC. Blackwell Publishing Ltd., 2009. doi: 10.1002/9781444303391.ch3

33. Зорин И В, Вялкова АА. Ранняя диагностика тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Лечащий врач* 2015;19(1):42–47 [Zorin IV, Vyalkova AA. Early diagnosis of tubulointerstitial kidney damage in children with vesicoureteral reflux. *Attending doctor* 2015;19(1):42–47 (In Russ.)]

34. Hamed EA, El-Abaseri TB, Mohamed O et al. Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: Cross section study. *BMC Nephrology* 2012;13(1):136. doi: 10.1186/1471-2369-13-136

35. Lan HY. Diverse roles of TGF- β . Smads in renal fibrosis and inflammation. *Int J Biol Sci* 2011;7(7):1056–1067. doi: 10.7150/ijbs.7.1056

36. Fogo AB, Kon V. The glomerulus – a view from the inside – the endothelial cell. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2010;42(9):1388–1397. doi: 10.1016/j.biocel.2010.05.015

37. Костюшина ИС, Комарова ОВ, Мазо АМ и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. *Педиатрическая фармакология* 2013;10(3):32–37 [Kostyushina IP, Komarova OV, Mazo AM et al. The role of central hemodynamic parameters, the thickness of the intima-media complex and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric Pharmacology* 2013;10(3):32–37 (In Russ.)]

38. Сивцева ЕМ. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011;1:47–53 [Sivtseva EM. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2011;1:47–53 (In Russ.)]

39. Курапова МВ, Низямова АР. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности. *Аспирантский вестник Поволжья* 2013;1-2:55–56 [Kurapova MV, Nizyamova AR. The current state of the problem of endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Postgraduate Bulletin of the Volga region* 2013; 1-2:55–56 (In Russ.)]

40. Комарова ОВ, Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ и др. Эндотелиальная дисфункции при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2012;5:23–26 [Komarova OV, Smirnov IE, Kucherenko AG et al. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal* 2012;5:23–26 (In Russ.)]

41. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ЮВ. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2011;6:13–15 [Smirnov AV, Petrishchev NN, Panina SE. Endothelin-1 level and vascular reactivity of the microvasculature of the skin in patients in the early stages of chronic kidney disease. *Therapeutic archive* 2011;6:13–15 (In Russ.)]

42. Харламова УВ, Ильичева ОЕ. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и поражения брахиоцефальных артерий у больных с хронической болезнью почек. *Альманах клини-*

ческой медицины 2010;22:61–65 [Kharlamov HC, Illicheva OE. The relationship of endothelial dysfunction and brachiocephalic artery disease in patients with chronic kidney disease. *Almanac of Clinical Medicine* 2010;22:61–65 (In Russ.)]

43. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Показатели обмена железа, эритропоэтина и фактора, индуцированного гипоксией-1 α при анемии у детей с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2018; 21(6):68–77. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77 [Lysova EV, Savenkova ND. Indicators of the metabolism of iron, erythropoietin and factor induced by hypoxia -1 α with anemia in children with chronic kidney disease. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2018;21(6):68–77. (In Russ.)]

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

About the authors:

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888
Prof. Albina A. Vyalkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Head of Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Проф. Зорин Игорь Владимирович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, профессор кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(912)8418344; E-mail: zorin2000@yandex.ru

Igor V. Zorin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Professor at the Department of Pediatrics. Phone: 8(912)8418344; E-mail: zorin2000@yandex.ru

Чеснокова Светлана Александровна

460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, аспирант кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)8858487; E-mail: d.s.a.dk@mail.ru

Graduate student Svetlana A. Chesnokova

Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, full-time graduate student of the department of faculty pediatrics. Phone: 8(922)8858487; E-mail: d.s.a.dk@mail.ru

Плотникова Светлана Викторовна

460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, аспирант кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(950)1845709; E-mail: barrsook@yandex.ru

Graduate student Svetlana V. Plotnikova

Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, full-time graduate student of the department of faculty pediatrics. Phone: 8 (950)1845709; E-mail: barrsook@yandex.ru

Поступила в редакцию: 28.02.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 28.02.2019

Accepted for publication: 22.07.2019