

© С.В.Папизж, В.В.Длин, И.В.Леонтьева, К.М.Тутельман, 2017
УДК 616.61 – 002.191 – 053.32 – 06 : 616.1

С.В. Папизж, В.В. Длин, И.В. Леонтьева, К.М. Тутельман

ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

S.V. Papizh, V.V. Dlin, I.V. Leontieva, K.M. Tutelman

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: выявить частоту и факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** Было обследовано 54 ребенка (27 м/27 д) с АДПБП, медиана возраста составила 12,0 (8,0; 15,0) лет. Всем детям было проведено ЭХО-кардиографическое исследование по стандартной методике с последующим расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (отношение ММЛЖ к росту 2,7), относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ). Нормальной считали геометрию левого желудочка при величине ОТСЛЖ < 0,42-го и ИММЛЖ < 95-го перцентилей. При ИММЛЖ ≥ 95-го перцентилей и ОТСЛЖ > 0,42 диагностировалась концентрическая ГМЛЖ. Эксцентрическую ГМЛЖ определяли при ИММЛЖ ≥ 95-го перцентилей и ОТСЛЖ > 0,42. Концентрическое ремоделирование определяли при ИММЛЖ < 95-го перцентилей и ОТСЛЖ > 0,42. В зависимости от результатов СМАД выделялась АГ (АД ≥ 95-го перцентилей), высокое нормальное АД (90-й перцентиль ≤ АД < 95 перцентиль) и нормальный уровень АД (< 90-го перцентилей). Суммарный объем почек (см³) определяли по результатам УЗИ с коррекцией на стандартную поверхность тела и оценкой по центильным таблицам. Статическую нефросцинтиграфию с внутривенным введением Тс-99м-Технемек (ДМСА) и расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) проводили 25 детям. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У детей с АДПБП АГ была диагностирована в 42,5% случаев, высокое нормальное АД имело место в 18,5% случаев. Систолическая АГ в течение суток статистически значимо чаще выявлялась в группе детей с суммарным объемом почек, более чем на 50% превышающим 97-й перцентиль, по сравнению с группой детей с суммарным объемом почек менее 97-го перцентилей ($p=0,03$, $OR=2,9$ (95% ДИ: 1,4–4,9)). Структурно-функциональные перестройки сердца в виде гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ были выявлены в 14,8% случаев у детей с АДПБП (концентрическая ГМЛЖ – 7,4%; эксцентрическая ГМЛЖ – 3,7%; ремоделирование по концентрическому типу – 3,7%). У детей с ИММЛЖ > 90-го перцентилей частота повышения систолического АД в дневное время и диастолического АД в ночное время более 95-го перцентилей была статистически значимо выше, чем у детей с ИММЛЖ < 90-го перцентилей: 54% против 18% ($p=0,04$), $OR=1,81$ (95% ДИ: 0,93–3,5) и 55% против 16% ($p=0,008$), $OR=2,2$ (95% ДИ: 0,98–4,6 соответственно). При систоло-диастолической АГ отмечается более высокий уровень ИММЛЖ по сравнению с изолированной диастолической АГ [34,15 (30,7; 39) г/м² против 22,77 (22,04; 23,5) г/м² ($p=0,03$)]. У детей с ИММЛЖ > 90% статически значимо чаще выявляли увеличение объема почек и снижение ИИЗ по сравнению с детьми с ИММЛЖ < 90-го перцентилей [$(p=0,04)$, $OR=1,7$ (95% ДИ: 1,1–2,6) и ($p=0,04$), $OR=1,8$ (95% ДИ: 1,1–3,07)]. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Фактором риска развития АГ у детей с АДПБП является увеличение объема почек. Факторами риска развития ГМЛЖ являются систолическая АГ в дневное время, диастолическая АГ в ночное время, увеличение суммарного объема почек и снижение ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии.

Ключевые слова: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, суммарный объем почек, дети.

ABSTRACT

THE AIM: to identify the frequency and risk factors of cardiovascular lesions in children with ADPKD. **PATIENTS AND METHODS:** 54 children (27M/27F) with ADPKD were examined. The median age was 12 (IQR: 8.0;15.0) years. Standard two-dimensional echocardiogram was performed. LV mass (LVM) was calculated, normalized to height^{2.7} and estimated by centile tables. Relative wall thickness (RWT) was calculated. Patterns of abnormal LV geometry were defined as follows: LV concentric remodelling by normal LVMI and $RWT \geq 0.42$; eccentric LV hypertrophy (LVH) by increased LVMI and $RWT < 0.42$; concentric LVH by increased LVMI and $RWT \geq 0.42$. We checked blood pressure with ABPM. Patients were divided into 3 groups according to

Папизж С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru

three levels of BP: hypertension (HBP; greater than the 95th percentile for sex, age, and height), high normal blood pressure (HNBP; 90–95th percentile), and normotension (NBP; less than the 90th percentile). Total kidney volume (cm^3) was assessed by ultrasound, corrected for standard body surface and estimated by centile tables. Renal scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid (DMSA) with the calculation of the integral index of capture (IIC) was performed. **RESULTS:** Hypertension was found in 42,5 % of cases, HNBP was in 18,5% of cases. HBP were detected more frequently in children with increased renal volume ($\text{cm}^3/1,73\text{m}^2$) more than 97% $_{\text{oo}}$ + $\geq 50\%$ compared with children with renal volume less than 97% $_{\text{oo}}$: ($p=0.03$), $\text{RR}=2.9$ (95% CI: 1.4-4.9). Changes in the structure and geometry of the LV were identified in 14.8% of cases (concentric LVH – 7,4%; eccentric LVH – 3,7%; LV concentric remodeling – 3,7%). Children with LVMI >90 percentile were more frequently detected systolic hypertension in the daytime, diastolic hypertension at night compared with children with LVMI <90 percentile: 54% vs. 18% ($p=0.04$), $\text{RR}=1.81$ (95% CI: 0.93-3.5) and 55% vs. 16% ($p=0.008$), $\text{RR}=2.2$ (95% CI: 0.98-4.6). LVMI in children with systolic and diastolic hypertension was significantly higher than in children with isolated diastolic hypertension: 34.15 (30.7; 39) vs. 22.77 (22.04; 23.5) ($p=0.03$). Increased renal volume ($\text{cm}^3/1,73\text{m}^2$) more than 97% $_{\text{oo}}$ and decreased IIC by DMSA were detected more frequently in children with LVMI >90 percentile compared with children with LVMI <90 percentile: ($p=0.04$), $\text{RR}=1.7$ (95% CI: 1.1-2.6) and ($p=0.04$), $\text{RR}=1.8$ (95% CI: 1.1-3.07). **CONCLUSION:** Risk factor for hypertension in children with ADPKD is increased renal volume. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy are systolic hypertension in the daytime, diastolic hypertension at night, increased kidney volume, and decreased IIC by DMSA.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, hypertension, left ventricular hypertrophy, total kidney volume, children.

ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) – это одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний с частотой встречаемости в популяции 1:1000 новорожденных [1]. В структуре причин терминальной стадии хронической почечной недостаточности у взрослых пациентов АДПБП занимает четвертое место, что составляет 5–10% реципиентов почечного трансплантата [1, 2].

АДПБП является генетически гетерогенным заболеванием, обусловленным мутацией в двух генах – *PKD1* или *PKD2*. В 85% случаев развитие заболевания связано с мутацией в гене *PKD1*, локализованного на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3) и ответственного за синтез белка полицистеина 1, а в 15% случаев – мутацией в гене *PKD2*, локализованном на длинном плече хромосомы 4 (4q21.2) и продуцирующим белок полицистеин 2. Фенотипически две разновидности заболевания сходны, но различаются возрастом пациентов на момент манифестации и скоростью прогрессирования хронической почечной недостаточности. Так, при наличии мутации в гене *PKD1* средний возраст появления первых признаков хронической почечной недостаточности составляет 53 года по сравнению с 69 годами при мутации в гене *PKD2* [3].

В эпоху доступности заместительной почечной терапии на первое место среди причин летальности пациентов с АДПБП выходят кардиоваскулярные осложнения. Так, по результатам исследования Е. Rahman и соавт., в 46,6% случаев причиной летального исхода у взрослых пациентов с АДПБП были кардиоваскулярные осложнения в виде ишемической болезни сердца (46,3%),

застойной сердечной недостаточности (17,1%), кардиогенного шока (12,2%) и др. [4].

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у больных с АДПБП в 50–70% случаев еще до наступления хронической почечной недостаточности [5]. Возраст выявления АГ составляет, в среднем, 32 года для мужчин и 34 года для женщин, тогда как в популяции средний возраст выявления гипертонической болезни 44–45 лет [6]. Распространенность АГ у детей с АДПБП варьирует от 5 до 44% случаев, что связано с различиями в критериях и методах диагностики АГ в имеющихся в настоящее время исследованиях [7]. С внедрением в практику суточного мониторинга артериального давления (СМАД) возросла частота выявления АГ в связи с высокой долей скрытых форм гипертензии у этой группы детей [8].

При АДПБП почти у 50% пациентов с АГ выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [7, 9]. Кроме того, ГМЛЖ наблюдается и у нормотензивных пациентов с АДПБП, что исключает гемодинамический эффект как единственную причину гипертрофии миокарда при поликистозе почек [10]. АГ и ГМЛЖ являются мощными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [11]. Взаимосвязь между АГ и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) была выявлена как у взрослых, так и у детей с АДПБП [12, 13]. По результатам единичных исследований установлено, что у детей с артериальным давлением в промежутке между 75-м и 90-м перцентилем имелось значительное увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой детей с АД менее 50 % по возрасту, полу и длине тела [12].

По результатам исследования I. Helal и соавт. основными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с АДППП были диабет, ожирение, АГ, повышение уровня холестерина крови [14]. До настоящего времени недостаточно данных о том, какие клинико-лабораторные показатели могли бы использоваться в качестве предикторов развития кардиоваскулярных изменений на ранних стадиях АДППП.

Целью проводимого нами исследования было выявить частоту и факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с АДППП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 54 ребенка (27 мальчиков и 27 девочек) с АДППП в возрасте от 1 до 17 лет, медиана возраста 12,0 (8,0; 15,0) лет, наблюдавшихся в отделении наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Критерием включения в исследование была АДППП у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Критериями диагностики АДППП согласно международным рекомендациям являлись:

1. у детей младше 15 лет наличие 1 или 2 кист в почках (односторонних или двусторонних) по данным УЗИ при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства [15, 16];

2. у подростков старше 15 лет наличие более 3 одно- или двусторонних кист при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства (табл. 1) [17];

3. наличие по данным УЗИ увеличения размеров почек и более 5 кист (двусторонних) при отсутствии семейного анамнеза по АДППП – предполагалась мутация de novo [16].

Критерием исключения являлось наличие солитарных кист почек, аутомно-рецессивной по-

ликистозной болезни почек, поликистоза почек в рамках наследственных синдромов (синдромы Шершевского–Тернера, Хиппель–Линдау, Барде–Бидля, туберозный склероз).

Функциональное состояние почек оценивалось на основании определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле G.J. Schwartz [18] в соответствии с классификацией хронической болезни почек (ХБП) Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек» (K/DOQI) [19]. На момент включения в исследование у всех детей СКФ была в пределах нормы [120 (105,7; 136) мл/мин/1,73 м²] и соответствовала ХБП 1 стадии.

Всем детям, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось УЗИ почек с оценкой размеров, определением количества и размеров кист. При расчете объема почек по результатам ультразвуковой биометрии использовали формулу усеченного эллипса: объем почек (см³) = длина × ширина × толщина × 0,53 [20]. С целью стандартизации полученных результатов, для исключения влияния роста и возраста на размеры почек проводилась коррекция объема правой и левой почки на стандартную поверхность тела с последующей оценкой по центильным таблицам [21]. На момент включения в исследование увеличение объема почек ($V_{\text{почек}}/1,73 \text{ м}^2 \geq 97\text{-го перцентиля}$) выявлялось у 2/3 детей (65%). Увеличение объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела менее чем на 50% от 97%, наблюдалось у 2/3 детей (n=23, 65,7%), увеличение объема почек более чем 50%, превышающее 97-й перцентиль, имело место у трети детей (n=12, 34,3%).

Всем детям проводилось 3-кратное измерение артериального давления аускультативным методом с последующим вычислением среднего артериального давления. Оценка артериального давления проводилась с помощью референтных значений в соответствии с возрастом, полом и длиной тела.

Суточное мониторирование артериального давления с оценкой средних значений систолического и диастолического давления, индекса времени гипертензии по систолическому и диастолическому давлению, суточного ритма артериального давления в соответствии с возрастом, полом и длиной тела проведено 46 детям старше 5 лет на аппаратах АВРМ («Медитек», Венгрия) и ВРlab («Петр Телегин», Россия). В зависимости от результатов СМАД выделялась АГ (средний уровень систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля, индекс време-

Таблица 1

Критерии диагностики АДППП по данным ультразвукового исследования у подростков старше 15 лет и взрослых при наличииотягощенной родословной по данному заболеванию у родственников первой линии родства [17]

Возраст, лет	Критерии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
15–29	≥ 3 кист	81,7	100
30–39	≥ 3 кист	95,5	100
40–59	> 2 кист в каждой почке	90,0	100
Старше 60	≥ 4 кист в каждой почке	100	100

ни гипертензии более 50%) и высокое нормальное АД (средний уровень систолического и/или диастолического АД между 90-м и 95-м перцентилем, индекс времени гипертензии между 25 и 50%).

Нормативные показатели средних значений АД у детей и подростков, по данным СМАД, в зависимости от роста, пола и возраста взяты на основании разработок M.S. Soergel и соавт. [22].

Всем 54 детям, включенным в исследование, было проведено ЭХО-кардиографическое исследование по стандартной методике. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.B. Devereux [23]: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] + 0,6$. ИММЛЖ рассчитывался по формуле de Simone и соавт. $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{рост}^{2,7}$ [24]. ГМЛЖ диагностировалась при $ИММЛЖ \geq 95\%$ согласно возрастной таблице P.R. Khoury [25]. Расчет относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ) проводился по формуле: $ОТСЛЖ = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$. За 95% ОТСЛЖ для здоровых детей всех возрастов и подростков было принято значение 0,42 [26]. Нормальной геометрии левого желудочка считали при величине ОТСЛЖ меньше 0,42 и ИММЛЖ менее 95%. Тип ремоделирования левого желудочка классифицировался в соответствии с рекомендациям A. Ganau и соавт. [26]. При $ИММЛЖ \geq 95\%$ и ОТСЛЖ более 0,42 диагностировалась концентрическая ГМЛЖ. Эксцентрическую ГМЛЖ определяли при $ИММЛЖ \geq 95\%$ и ОТСЛЖ меньше 0,42. Концентрическое ремоделирование определяли при $ИММЛЖ < 95\%$ и ОТСЛЖ больше 0,42.

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ^{99m}Tc -Технемек (ДМСА) и последующим расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) проводилась 25 детям в возрасте от 3 до 17 лет [медиана возраста 14 (9;15) лет], 14 мальчиков (56%), 11 девочек (44%).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов с оценкой медианы и интерквартильного размаха (25;75-й перцентили). Значимость различий для непараметрических количественных переменных по одному признаку

оценивали по ранговому U-критерию Манна–Уитни, при множественных сравнениях использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису, в случае получения статистически значимой разности проводилось парное сравнение групп с использованием теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значений p. Оценку значимости качественных бинарных признаков в независимых группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Для определения предикторов развития АГ, поражения сердечно-сосудистой системы, прогрессирования почечного повреждения у детей с АДПБП проводился расчет отношения рисков (ОР) с оценкой 95% доверительного интервала и значения статистической значимости. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $\leq 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета «STATISTICA 10.0» («StatSoft, Inc», США) и «GraphPad Prism 5.0» («GraphPad Software», San Diego, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного исследования у детей с АДПБП АГ была диагностирована у 23 детей (42,5%) в возрасте от 3 до 17 лет. Высокое нормальное АД имело место в 18,5% случаев у детей с АДПБП в возрасте от 5 до 17 лет. Наибольшая частота выявления АГ приходилась на средний школьный возраст (12–15 лет) – 43,5% и на младший школьный возраст (7–11 лет) – 30,4%, при этом статистически значимой разницы в частоте выявления АГ в различных возрастных группах выявлено не было ($p=0,63$). Не выявлено разницы в частоте выявления АГ в зависимости от гендерного состава ($p=1,0$), частоты выявления ожирения ($p=0,53$), повышения уровня холестерина крови ($p=0,8$) (табл. 2).

По результатам СМАД систолическая АГ в дневное и ночное время статистически значимо чаще выявлялась в группе детей с суммарным объемом почек более чем на 50%, превышающим

Таблица 2

Характеристика детей с АДПБП в соответствии с уровнем артериального давления

Показатели	АД			p
	АД норма (n=21)	Высокое нормальное АД (n=10)	АГ (n=23)	
Возраст, г	12 (11;14)	9 (8;14)	11 (9;14)	0,2
Пол, М/Д	9/12	4/6	13/10	1,0
Рост, см	163 (148;166)	146,5 (126;163)	166 (153;177)	0,33
Повышение холестерина, n (%)	2:21 (9,5%)	0:10 (0%)	2:23 (8,7%)	0,8
Индекс массы тела $\geq 97\%$, n (%)	3:21 (14,2%)	2:10 (20%)	5:23 (21,7)	0,53

Таблица 3

Среднее пульсовое АД в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела у детей с АДБП

№*	Суммарный объем почек (‰)	Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.
1	<97-го перцентиля, n=13	42 (37,2;49)
2	≥97-го перцентиля+<50%, n=17	50,9 (44;57)
3	≥97-го перцентиля+≥50%, n=10	51 (49,9;60)
	P**	0,02
	P ₁₋₂	0,1
	P ₁₋₃ ***	0,01
	P ₂₋₃	0,45

* Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,8), росту (p=0,79), полу (p=1,0). ** Сравнительный анализ трех и более групп с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. *** Сравнительный анализ двух групп методом Мана–Уитни с поправкой Бонферрони.

97‰ по сравнению с группой детей с суммарным объемом почек менее 97‰ (рис. 1). Выявлена была прямая умеренная корреляционная связь между систолическим АД в дневное и ночное время с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела (R=0,37, p=0,01 и R=0,42, p=0,008 соответственно).

Среднее пульсовое давление было статистически значимо выше в группе детей с суммарным объемом почек, более чем на 50% превышающим 97-й перцентиль, чем у детей с суммарным объемом почек менее 97-го перцентиля (табл. 3), что подтверждается наличием умеренной корреляционной связи между этими показателями (R=0,31, p=0,05).

Таблица 4

Уровень ИММЛЖ (г/м^{2,7}) в зависимости от наличия изолированной систолической, диастолической АГ или сочетанной систолодиастолической АГ

№*	Артериальная гипертензия	Индекс массы миокарда левого желудочка
1	Систолическая АГ, n=5	28,53 (26,25;30,3)
2	Диастолическая АГ, n=3	22,77 (22,04;23,5)
3	Систолодиастолическая АГ, n=9	34,15 (30,7;39)
	P**	0,01
	P ₁₋₂ ***	0,38
	P ₁₋₃	0,16
	P ₂₋₃	0,03

* Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,7), росту (p=0,76), полу (p=1,0). ** Сравнительный анализ трех и более групп с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. *** Сравнительный анализ двух групп методом Мана–Уитни с поправкой Бонферрони.

В группе детей с АД ≥ 95-го перцентиля имела место тенденция к более низкому уровню ИИЗ по сравнению с группой с АД менее 95 перцентиля [82 (64;84) против 86,5 (78;96,5), p=0,06]. В ходе корреляционного анализа выявлена умеренная обратная корреляция между систолическим АД в дневное и ночное время, а также с диастолическим АД в ночное время и ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии (R=–0,46, p=0,03, R=–0,56, p=0,07 и R=–0,5, p=0,02 соответственно). Также была выявлена обратная умеренная корреляционная связь между уровнем среднего пульсового давления и ИИЗ (R=–0,49, p=0,03).

У детей с АГ СКФ была статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным уровнем

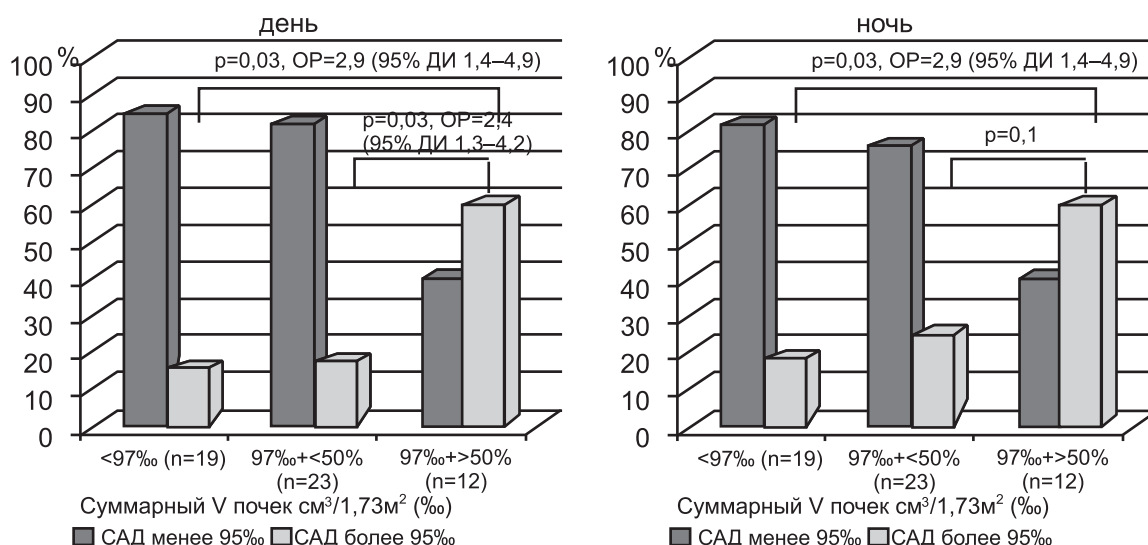


Рис. 1. Частота выявления систолической АГ в течение суток в зависимости от суммарного объема почек у детей с АДБП. САД – систолическое артериальное давление, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

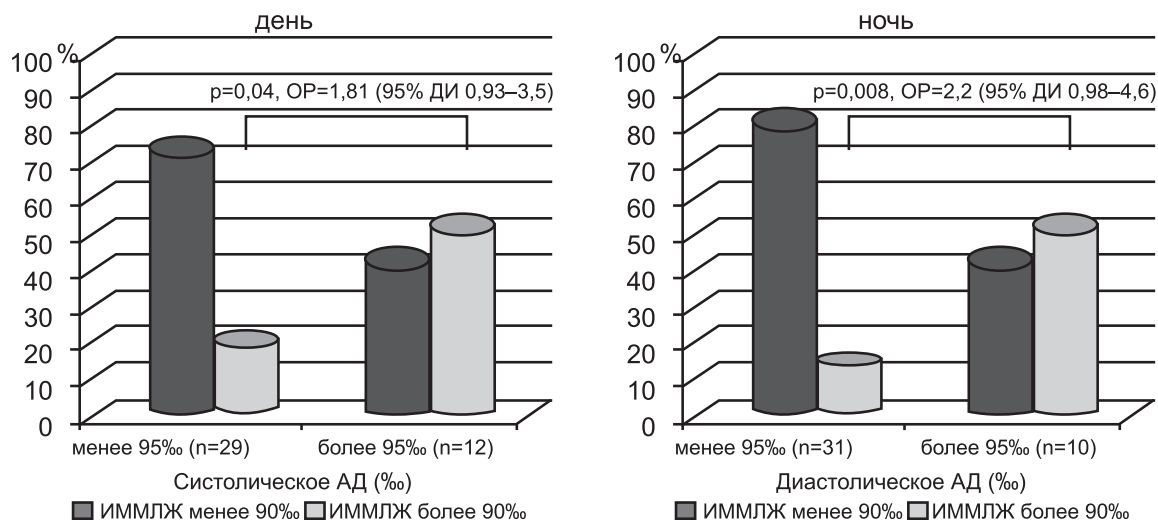


Рис. 2. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП и артериальной гипертензией. АД – артериальное давление, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

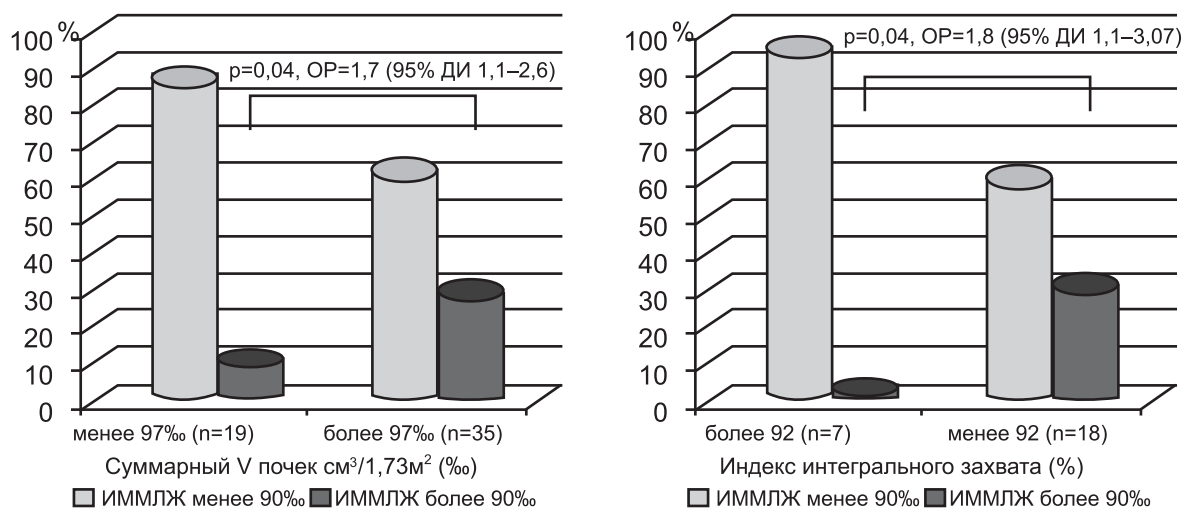


Рис. 3. Частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП и увеличенным суммарным объемом почек. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 4. Частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП и сниженным индексом интегрального захвата. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

АД и у детей с высоким нормальным АД [108 (103,1;125) мл/мин/1,73 м² против 140,5 (121; 143,5) мл/мин/1,73 м², $p=0,0008$ и 108 (103,1;125) мл/мин/1,73 м² против 124 (111; 138,5) мл/мин/1,73 м², $p=0,05$ соответственно].

Структурно-функциональные перестройки сердца в виде гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ были выявлены в 14,8% случаев у детей с АДПБП. ГМЛЖ была выявлена у 6 детей с АДПБП (11,1%), из них у 4 детей имела место гипертрофия миокарда по концентрическому типу, у 2 детей по эксцентрическому типу. Медиана возраста выявления ГМЛЖ составила 13 (9;15) лет. Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ было выявлено у 2 детей (3,7%) в возрасте 5 и 15 лет.

У детей с систолической АГ в дневное время и диастолической АГ в ночное время статистически значимо чаще выявлялся ИММЛЖ более 90% по сравнению с группой детей с нормальным уровнем АД (рис. 2).

Выявлена прямая умеренная корреляционная связь между систолическим АД в дневное и ночное время и ИММЛЖ ($R=0,41$, $p=0,0007$ и $R=0,42$, $p=0,005$ соответственно). Систолюдиастолическая АГ способствует более высокому уровню ИММЛЖ по сравнению с изолированной диастолической АГ (табл. 4).

У детей с суммарным объемом почек более 97% и сниженным ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии статически значимо чаще выявлялось увеличение ИММЛЖ более

90% по сравнению с группой пациентов с нормальным объемом почек и ИИЗ (рис. 3, 4).

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи между ИММЛЖ и суммарным объемом почек ($R=0,32$, $p=0,02$) и ИММЛЖ и ИИЗ ($R=-0,46$, $p=0,03$). Была выявлена статистически значимая обратная умеренная корреляция между ИММЛЖ ($г/м^{2,7}$) и СКФ ($R=-0,33$, $p=0,02$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования основным фактором риска развития АГ является увеличение суммарного объема почек более чем на 50% от 97-го перцентиля [чувствительность 73%, специфичность 75%, ОР 2,9 (95% ДИ 1,4-4,9)]. Факторами риска увеличения ИММЛЖ и, как следствие, развития ГМЛЖ, являются систолическая АГ в дневное время, диастолическая АГ в ночное время, увеличение суммарного объема почек более чем на 50% от 97-го перцентиля и снижение ИИЗ по результатам статистической нефросцинтиграфии (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования АГ у детей с АДПБП и сохранной функцией почек (ХБП С1 стадии) была выявлена в 42,5% случаев, что значительно превышает частоту встречаемости АГ в детской популяции, которая составляет около 5% [27]. Частота выявления АГ у детей с АДПБП по результатам нашего исследования также значительно превышает частоту АГ у детей с ХБП С2–4 стадии, которая по данным М. Mitsnefes и соавт. имеет место в 15% случаев [28]. Высокое нормальное АД у детей с АДПБП по нашим данным определялось в 18,5% случаев, что сопоставимо с частотой выявления высокого нормального АД у детей с ХБП С2–4 стадии, которая составляет около 30% случаев [28, 29]. Частота выявления АГ у детей с АДПБП в нашем исследовании сопоставима с результатами исследования ADPKiDs (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease study), где АГ имела место в 34% случаев, высокое нормальное АД было у 10% детей [30]. В исследование ADPKiDs было включено 310 детей с АДПБП в возрасте 11,5±4,2 года из

22 Европейских стран, целью исследования было изучение частоты выявления АГ по результатам СМАД у детей с АДПБП.

Одним из ключевых патогенетических механизмов развития АГ у больных с АДПБП является активация РААС, связанная с локальными ишемическими процессами в процессе роста почечных кист. Исследование образцов нефрэктомии у пациентов с АДПБП продемонстрировало увеличение экспрессии ренина, ангиотензина, ангиотензин-превращающего фермента в содержимом кист и расширенных канальцах [31, 32]. Кроме того, выстилающие кисты эпителиальные клетки самостоятельно могут продуцировать все компоненты РААС [32]. Увеличение объема кист приводит к увеличению объема почек, который, по мнению ряда авторов, может служить предиктором развития АГ у больных с АДПБП [33, 34]. В исследовании Р.А. Gabow и соавт. у 165 взрослых пациентов с АДПБП объем почек был статистически значимо больше при наличии АГ, чем у пациентов с нормальным уровнем АД [15]. Аналогичные результаты были получены в исследовании А.В. Chapman и соавт., включавшего 241 пациента с АДПБП. Объем почек у всех пациентов определялся с помощью МРТ, средний объем почек был больше у больных с АГ, чем у нормотензивных пациентов [35].

Результаты настоящего исследования подтверждают непосредственное влияние увеличенного объема почек на развитие АГ у детей с АДПБП. У детей с суммарным объемом почек, превышающим 97% более чем на 50%, риск развития систолической АГ в течение суток увеличивается более чем в 2 раза. Кроме того, была выявлена связь между суммарным объемом почек и средним пульсовым АД, что является вполне закономерным, учитывая выявленную взаимосвязь между почечным объемом и систолическим АД. Таким образом, увеличение суммарного объема почек более чем на 50% от 97% можно рассматривать как предиктор развития систолической АГ и, как следствие, повышение среднего пульсового АД, которое, в свою очередь, может способствовать развитию ранних структурных изменений сердца у детей с АДПБП.

Таблица 5

Факторы риска гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП

Показатели	Диагностический тест			
	чувствительность, %	специфичность, %	ОР	95% ДИ
Систолическая артериальная гипертензия, день	82	50	1,81	0,93–3,5
Диастолическая артериальная гипертензия, ночь	83	60	2,2	0,98–4,6
Суммарный объем почек ≥97-го перцентиля+50%	39	90	1,7	1,1–2,6
Снижение индекса интегрального захвата	53	100	1,8	1,1–3,07

В настоящее время имеется большое количество исследований о связи АГ и повышения среднего пульсового АД с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов среднего и пожилого возраста. Так, в исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program у пациентов пожилого возраста было установлено, что пульсовое АД является сильным и независимым предиктором смерти от общих причин [36]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о существенном вкладе систолического и пульсового АД в повышение степени сердечно-сосудистого риска не только у лиц пожилого возраста, но уже в возрастной группе 35–64 года [37].

В настоящее время нет работ по изучению связи между ИИЗ, как показателя, отражающего функционирование почечной паренхимы, и суммарным объемом почек у больных с АДПБП. По результатам исследования J. Kawamura и соавт. у взрослых пациентов с АДПБП была получена обратная взаимосвязь между снижением накопления ДМСА и повышением креатинина, мочевины крови, что позволяет, по мнению авторов, использовать этот показатель при оценке прогноза течения заболевания [38]. Также есть данные о наличии связи между функциональным состоянием, объемом почек и накоплением ДМСА при обструктивных уропатиях, когда по мере усугубления очаговых изменений в паренхиме почек, снижения фильтрационной функции почек наблюдалось снижение ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии, что расценивается как прогрессирование нефросклероза [39, 40].

При АДПБП прогрессирующий рост кист, обусловленный пролиферацией выстилающих полость кисты клеток канальцевого эпителия, приводит, с одной стороны, к увеличению объема почек, с другой стороны – к нарушению канальцевой функции, что в большей степени и отражает ИИЗ. Связано это с тем, что выведение ДМСА происходит в большей степени за счет канальцевой секреции (65%) и, в меньшей мере, за счет гломерулярной фильтрации (35%), что делает такой показатель, как ИИЗ, более чувствительным к любым канальцевым нарушениям.

В ходе поиска связи между ИИЗ, как показателем объема функционирующей паренхимы и АД, не установлено статистически значимой разницы в частоте выявления систолической и диастолической АГ в течение суток у детей с нормальным и сниженным ИИЗ. Однако установленная тенденция к более низкому уровню ИИЗ у детей

с АД ≥ 95 -го перцентиля по сравнению с детьми с АД < 95 -го перцентиля ($p=0,06$), а также наличие обратной корреляционной связи между систолическим и диастолическим АД в течение суток и ИИЗ позволяет предположить, что отсутствие разницы в частоте повышения систолического и диастолического АД в зависимости от ИИЗ связано с малочисленностью группы детей, у которых проводилось исследование ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии ($n=25$).

Структурные перестройки сердца в виде концентрической и эксцентрической ГМЛЖ и концентрического ремоделирования были выявлены в 14,8% случаев у детей с АДПБП. На момент выявления ГМЛЖ у 5 детей (83,3%) имела место АГ. У 1 ребенка с ГМЛЖ по эксцентрическому типу АД было в пределах нормы, что соотносится с данными о возможности возникновения ГМЛЖ даже у нормотензивных пациентов [10]. Так, по результатам W.E. Braun и соавт., увеличение ИММЛЖ наблюдалось уже у молодых нормотензивных пациентов с АДПБП [41]. По данным A.V. Chapman и соавт., у 20–40% нормотензивных пациентов с АДПБП имела место ГМЛЖ [9].

По результатам многоцентрового исследования ESCAPE у 156 детей с ХБП 2–4 стадии ГМЛЖ выявлялась в 33% случаев [42], тогда как в исследовании M. Mitsnifes и соавт. у 366 детей с ХБП 2–4 стадии в возрасте от 3 до 18 лет частота выявления ГМЛЖ составляла 17% [28]. Столь выраженная разница в частоте выявления ГМЛЖ объясняется тем, что во втором исследовании оценка ИММЛЖ проводилась по центильным таблицам с учетом пола и возраста детей, тогда как в исследовании ESCAPE за ГМЛЖ принимался ИММЛЖ ≥ 38 г/м^{2,7}, что привело к гипердиагностике ГМЛЖ, особенно у детей младшего возраста. В настоящем исследовании оценка ИММЛЖ проводилась по центильным таблицам, предложенными P.R. Khoury и соавт. [25] с учетом возраста и пола пациентов, а выявленная частота ГМЛЖ соответствовала ГМЛЖ у детей с ХБП 2–4 стадии по данным M. Mitsnifes и соавт. [28].

По результатам проведенного нами исследования была выявлена взаимосвязь между систолическим АД в течение суток с ИММЛЖ, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора ГМЛЖ. Аналогичные данные были получены M.A. Cadnapaphornchai и соавт., когда у детей с АД в промежутке между 75-м и 90-и перцентилем имелось значительное увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой детей с АД менее 50-го перцентиля по возрасту, полу и длине тела [12].

В настоящее время АДПБП рассматривается как прототип кардиоренального синдрома IV типа, когда за счет структурных и функциональных изменений в почках происходят структурно-морфологические изменения в сердечно-сосудистой системе [43]. В частности мутация в гене полицистеинов-1 или -2 приводит к нарушению строения первичной cilia в тубулярных эпителиальных клетках, а также в гладких мышцах сосудов, что путем запуска каскадных реакций приводит к активации РААС, развитию АГ и, как следствие, к поражению сердца. По итогам проведенного исследования подтверждается связь между структурными и функциональными изменениями в почках и структурными изменениями сердца. Так, у детей с ИММЛЖ более 90-го перцентиля статистически значимо чаще выявлялся суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела более 97-го перцентиля, чем суммарный объем почек менее 97-го перцентиля.

Аналогичные связи наблюдались между структурно-морфологическими показателями сердца и другим показателем структурного и функционального состояния почек – ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии. У детей со сниженным ИИЗ статистически значимо чаще имело место увеличение ИММЛЖ более 90% по сравнению с группой детей, где ИИЗ был в пределах нормы.

При поиске связи между уровнем АД и СКФ, которая у всех пациентов соответствовала ХБП 1 стадии, было выявлено, что у детей с АГ СКФ была статистически значимо ниже, чем у детей с высоким нормальным АД и детей с нормальным уровнем АД. Раннее развитие АГ у пациентов с АДПБП способствует прогрессирующему снижению функции почек. Так, по результатам исследования А.М. Johnson и соавт., где у взрослых пациентов с АДПБП и АГ, диагностированной до 35 лет, средняя почечная выживаемость была на 14 лет короче, чем у пациентов с поздним появлением АГ [44]. Аналогичные результаты были получены М.А. Cadnapaphornchai и соавт., когда за 5-летний период наблюдения именно у детей с АГ произошло значимое снижение СКФ по сравнению с нормотензивными детьми с АДПБП [45].

Распространенность ГМЛЖ у больных с различной нефрологической патологией находится в обратной зависимости от уровня функционального состояния почек. У пациентов с АДПБП сердечно-сосудистые изменения, в частности ГМЛЖ, происходят на ранних стадиях заболева-

ния, а распространенность этих изменений увеличивается по мере снижения функции почек [41]. Открытым остается вопрос о наличии связи между структурными изменениями сердца и СКФ на ранних стадиях АДПБП. По результатам проведенного исследования не отмечалось статистически значимой разницы в уровне СКФ у детей с ИММЛЖ более и менее 90-го перцентиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают высокую распространенность и раннее появление сердечно-сосудистых изменений у детей с АДПБП, что может оказывать влияние на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы в будущем. Регулярный мониторинг выявленных нами факторов риска сердечно-сосудистых изменений при АДПБП способствует их ранней диагностике и началу гипотензивной, кардио- и ренопротективной терапии, что считается важным для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Steinman TI. Polycystic kidney disease: a 2011 update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 189–194
- Grantham J, Cowley B, Torres VE. Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) to renal failure. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* 2000; 2: 2513–2536
- Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1–PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103–107
- Rahman E, Niaz FA, Al-Suwaidi A et al. Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(5): 806–810
- Ecdar T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(1): 194–200
- Schrier RW, Johnson AM, McFann K et al. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1792–1799
- Seeman T, Dusek J, Vondrichova H, et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit* 2003; 8: 107–110
- Sans AL, Roca-Cusachs A, Torra R et al. Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure. *Nefrologia* 2010; 30: 567–572
- Chapman AB, Johnson AM, Rainquet S et al. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292–1297
- Valero FA, Martinez-Vea A, Bardaji A et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1020–1026
- Zeier M, Geberth S, Mondelboum A et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1451–1457
- Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD et al. In-

creased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; 74: 1192–1196

13. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM et al. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2032–2036

14. Helal I, Reed B, Mettler P et al. Prevalence of Cardiovascular Events in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease *Am J Nephrol* 2012; 36: 362–370 DOI: 10.1159/000343281

15. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD et al. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Neph* 1997; 8(1): 105–110

16. Reed B, McFann K. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(6): 1042

17. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1): 205–212

18. Schwartz GJ, Brion LP, Spizer A. The use of plasma creatinine concentration in for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590

19. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266

20. Bakker J, Olree M, Kaatee R, et al. Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 623–628

21. Scholbach Th, Weitzel D. Body-Surface-Area Related Renal Volume: A Common Normal Range from Birth to Adulthood. Scientifica. <http://dx.doi.org/10.6064/2012/949164>.

22. Soergel ML, Kirschstein M, Busch C. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178–184

23. De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M et al. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res* 2010; 33: 767–771

24. De Simone G, Danielis SR, Devereux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251–1260.

25. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 709–714

26. Ganau A, Devereux RB, Roman M et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (7): 1550–1558

27. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 12: 177–188

28. Mitsnefes M, Flynn D, Cohn S et al. Masked Hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1): 137–144

29. Shroff R, Weaver DJ, Mitsnefes M et al. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 642–649

30. Massella L, Mekahli D, Paripovic D et al. High prevalence of hypertension in a European cohort of children with ADPKD: results of the ADPKiDs study. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1728

31. Torres VE, Donovan KA, Sicli G et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 42: 364–373

32. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol* 2004; 287(4): 775–788

33. Chapman AB, Schrier RW. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11: 653–660

34. Fick GM, Duley IT, Johnson AM et al. The spectrum of

autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1654–1660

35. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64: 1035–1045

36. Abernethy J, Borhani NO, Hawkins CM et al. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Prev Me* 1986; 3(2): 123–132

37. Mahmood SS, Levy D, Vasan R et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 2014; 383 (9921): 999–1008

38. Kawamura J, Ito H, Sawanishi K, Yoshida OA. Simple Method of Predicting Progression of Polycystic Kidney Disease by ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy. *Urol Int* 1980; 35:388–394 DOI:10.1159/000280355

39. Зоркин СН, Хворостов ИН, Борисов СА и др. Возможности ренопротективной терапии у больных с обструктивными уропатиями. *Педиатрия* 2007; 6: 24–28 [Zorkin SN, Hovorostov IN, Borisov SA i dr. Vozmozhnosti renoprotektivnoy terapii u bolnyh obstruktivnymi uropatijami. *Pediatrija* 2007; 6: 24–28]

40. Фомин ДК, Яцык СП, Лепашева ТВ и др. Особенности развития нефросклероза у детей при обструктивных уропатиях по данным статической нефросцинтиграфии. *Вестник РНЦПР* 2008; http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/fomin2_v8.htm

41. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76 (2): 97–104

42. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A et al. ESCAPE Trial Group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 218–226

43. Clementi A, Virzi G.M, Brocca A et al. Cardiorenal Syndrome Type 4: Management *Blood Purif* 2013; 36 (3–4): 200–209. doi: 10.1159/000356369

44. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(10):1560–1567

45. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW: Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 820–829

Сведения об авторах:

Папиж Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru

Svetlana V. Papizh MD, PhD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832183, E-mail: papijsveta@mail.ru

Проф. Длин Владимир Викторович
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, руководитель отдела. Тел.: +7(499) 488-30-00, E-mail: vdlin@pedklin.ru

Prof. Vladimir V. Dlin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(499)4883000, E-mail: vdlin@pedklin.ru

Проф. Леонтьева Ирина Викторовна

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел детской кардиологии и аритмологии, главный научный сотрудник. Тел.: +7(499) 483-71-01, E-mail: lirina2006@mail.ru

Prof. Irina V. Leontieva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of pediatric cardiology and arrhythmology, Phone: +7(499)4837101, E-mail: lirina2006@mail.ru

Тутельман Константин Моисеевич, канд. мед. наук

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение функциональной диагностики. Тел.: +7(459) 484-02-64, E-mail: tutelman@mail.ru

Konstantin M. Tutelman MD, PhD

Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of functional diagnostics, Phone: +7(459)4840264, E-mail: tutelman@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.09.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.