

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ
Acute kidney injury in the newborn infant

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ
Nephrotic syndrome in children

ПРОБЛЕМЫ ХБП У ДЕТЕЙ
Problems of CKD in children

ИММУНОГЛОБУЛИН М (IgM) НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ
IgM nephropathy in children

ANCA - АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ У ДЕТЕЙ
ANCA-associated vasculitis in children

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ
Experimental data

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notes

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

5

2019 ТОМ 23
VOL. 23

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

«Nephrology (Saint-Petersburg)» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia

Detailed information about the Journal including Aims&Scope, Editorial Board, Policies etc. is present at the Journal's site: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC "Nephron"

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE
LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF
SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED
(01.12.2018 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Executive Issue Editor Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)
Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)
Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)
Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)
Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg, Russia)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V. Karunnaya (St-Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. Yu.V. Natochin, PhD, DBioSci, member of the RAS (St.Petersburg, Russia); Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria); Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. VN.Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia); Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G. KUCHER, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

Volume 23 • № 5 • 2019

ST.PETERSBURG • 2019

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ
ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 01.12.2018 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор медицинских наук профессор А.В. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук, профессор Н.Д. Савенкова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, М.М. Батюшин (Ростов-на-Дону, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России), И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор, А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор, В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор, И.Г. Каюков (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор, С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии), М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград), А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси, А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.С. Храброва (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук доцент

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томлина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Д. Ягмуров (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург, Россия)

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Для подписки Вы можете пользоваться услугами не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы:

- на полугодие индекс – 45860;
- годовой индекс – 47959

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки А.И. Приймак
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 09.07.2019. Подписан в печать 02.08.2019.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 16,7. Тираж 500 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2019

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

**УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2019 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало – окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	14.01.19–09.02.19	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	14.01.19–09.03.19	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	14.01.19–20.04.19	5	504 часа
4	17059-2018 «Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	14.01.19–19.01.19	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	11.03.19–06.04.19	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	11.03.19–04.05.19	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	11.03.19–15.06.19	5	504 часа
8	17057-2018 «Редкие заболевания почек»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	01.04.19–06.04.19	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.05.19–01.06.19	10	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	09.09.19–05.10.19	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	09.09.19–02.11.19	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.09.19–14.12.19	5	504 часа
13	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечение негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	30.09.19–05.10.19	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	04.11.19–30.11.19	10	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены.

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «Роспечать»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.
2. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
3. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

II. Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» <https://www.akc.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Желтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещен в Корзину.
4. Перейти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ИВАНОВ Д.О., САВЕНКОВА Н.Д.
Острое повреждение почек у новорожденных детей:
классификация, этиология и эпидемиология

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

САВЕНКОВА Н.Д., ЧАХАЛЯН М.И.
Клинико-генетические особенности и
стратегия терапии наследственного врожденного
и инфантильного нефротического синдрома у детей
(обзор литературы)

ВЯЛКОВА А.А., ЗОРИН И.В., ЧЕСНОКОВА С.А.,
ПЛОТНИКОВА С.В.
Хроническая болезнь почек у детей

КАРИМДЖАНОВ И.А., ИСКАНОВА Г.Х.,
ИСРАИЛОВА Н.А.
Хроническая болезнь почек у детей:
проблемы артериальной гипертензии

ЛЕБЕДЕВА Е.Н., ВЯЛКОВА А.А., АФОНИНА С.Н.,
ЧЕСНОКОВА С.А.
Дислипидемия как патогенетический фактор
прогрессирования хронической болезни почек

БЕГЛЯРОВ РАУФ ОРУДЖ оглу
Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим
синдромом

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

КОЗЫРО И.А., СУКАЛО А.В.
Иммуноглобулин М (IgM)-нефропатия у детей:
клинико-иммунопатологические,
морфологические особенности

АНДРЕЕВА Э.Ф., САВЕНКОВА Н.Д.
Течение ауtosомно-доминантного и ауtosомно-
рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП),
выявленных в пренатальном, неонатальном
и грудном периодах у детей

НАСТАУШЕВА Т.Л., БОЕВА Е.Е., ЗВЯГИНА Т.Г.,
КУЛАКОВА Е.Н., НАСТАУШЕВА Н.С., ВОЛОСОВЕЦ Г.Г.
Влияние терапии преднизолоном на физическое
развитие детей с нефротическим синдромом

LEADING ARTICLE

9 IVANOV D.I., SAVENKOVA N.D.
Acute kidney injury in the newborn infant:
classification, causes and epidemiology

REVIEWS AND LECTURES

17 SAVENKOVA N.D., CHAKHALIAN M.I.
Clinical-genetic features and therapy strategy
of hereditary congenital and infantile nephrotic
syndrome in children (literature review)

29 VYALKOVA A.A., ZORIN I.V., CHESNOKOVA S.A.,
PLOTNIKOVA S.V.
Chronic kidney disease in children

47 KARIMDZHANOV I.A., ISKANOVA G.K.,
ISRAILOVA N.A.
Chronic kidney disease in children:
problems of arterial hypertension

56 LEBEDEVA E.N., VYALKOVA A.A., AFONINA S.N.,
CHESNOKOVA S.A.
Dyslipidemia as a pathogenetic factor of the
progression of chronic kidney disease

65 BAYLAROV RAUF ORUDJ oglu
NPHS1 and NPHS2 genes in children with nephrotic
syndrome

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

71 KAZYRA I.A., SUKALO A.V.
IgM nephropathy in children: clinical, immunological,
pathomorphological features

77 ANDREEVA E.F., SAVENKOVA N.D.
Course of autosomal dominant and autosomal
recessive polycystic kidney disease wick detected
in prenatal, neonatal and infant periods in children

88 NASTAUSHEVA T.L., BOEVA E.E., ZVYAGINA T.G.,
KULAKOVA E.N., NASTAUSHEVA N.S.,
VOLOSOVETS G.G.
Influence of prednisone therapy on physical
development of children with nephrotic syndrome

<p>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования</p>		<p>ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations</p>
<p>СОКОЛОВА И.Б., ИВАНОВА Г.Т., ЛОБОВ Г.И. NO-зависимый механизм вазодилатации в пиальных артериях нефрэктомизированных крыс</p>	96	<p>SOKOLOVA I.B., IVANOVA G.T., LOBOV G.I. NO-dependent mechanism of vasodilation in pial arteries of nephrectomized rats</p>
<p>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</p>		<p>PRACTICAL NOTES</p>
<p>АКСЕНОВА М.Е., ГЕНЕРАЛОВА Г.А., ХАЧАТРЯН Л.А. Тромботическая микроангиопатия и острый лимфобластный лейкоз: редкое сочетание или патогенетически связанные состояния?</p>	102	<p>AKSENOVA M.E., GENERALOVA G.A., KHACHATRYAN L.A. Trombotic microangiopathy and b-lymphoblastic leukaemia: rare combination or related condition?</p>
<p>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</p>		<p>PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</p>
<p>САВЕНКОВА Н.Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков</p>	107	<p>SAVENKOVA N.D. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents</p>
<p>НЕВОРОТИН А.И., АВСИЕВИЧ А.И., СУХАНОВ И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 2</p>	116	<p>NEVOROTIN A.I., AWSIEWITSCH I.V., SUKHANOV I.M. Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 2</p>
<p>ЮБИЛЕИ</p>		<p>ANNIVERSARIES</p>
<p>Профессор Александр Николаевич Шишкин (к 70-летию со дня рождения)</p>	122	<p>Professor Aleksandr Nikolaevich Shishkin (To the 70-th anniversary)</p>
<p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>	129	<p>GUIDELINES FOR AUTHORS</p>

© Д.О. Иванов, Н.Д. Савенкова, 2019
УДК 616.61-001-036.11-053.31-02-036.22

Д.О. Иванов¹, Н.Д. Савенкова^{2,}*

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

¹Кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлены классификации, причины и эпидемиология острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных, освещены нерешенные проблемы. Обсуждены классификации неонатального ОПП, предложенные Acute Kidney Injury Network (2007), J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012), модификации от NKC, KDIGO и AWAKEN (2016), AKI Workshop (2017). Обсуждены результаты международного исследования Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN), J.G. Jetton et al. (2016, 2017). Из 2022 новорожденных 605 (30%) имели статус ОПП, из них в 48% у 273 недоношенных, родившихся на 22–29-й неделях гестационного возраста; в 18% у 916 недоношенных, родившихся на 29–36-й неделях; в 37% у 833 новорожденных, родившихся после 36 нед. К факторами риска развития раннего ОПП у недоношенных новорожденных относят низкий гестационный возраст и экстремально низкую массу тела. По данным международных эпидемиологических исследований, развитие ОПП у недоношенных новорожденных является основным и независимым фактором риска смертности, формирования хронической болезни почек. Отсутствие многоцентровых эпидемиологических исследований ОПП у новорожденных в нашей стране является еще нерешенной проблемой. Решение стоящей перед отечественной неонатологией проблемы должно быть направлено на обеспечение единого подхода к классификациям ОПП, на изучение эпидемиологии, особенностей развития, течения и исхода ОПП различной этиологии, на разработку алгоритмов профилактики, диагностики и его лечения у доношенных и недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: острое повреждение почек, классификация, причины, эпидемиология, новорожденные, младенческая смертность

D.I. Ivanov¹, N.D. Savenkova^{2,}*

ACUTE KIDNEY INJURY IN THE NEWBORN INFANT: CLASSIFICATION, CAUSES AND EPIDEMIOLOGY

¹Department of Perinatology with course of neurology, obstetrics and gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ²Department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the article are presented classifications, causes and epidemiology of acute kidney injury (AKI) in newborns, unsolved problems. Neonatal AKI classifications proposed by Acute Kidney Injury Network (2007), JG Jetton, DJ Askenazi (2012), modifications from NKC, KDIGO, and AWAKEN (2016), AKI Workshop (2017) are discussed. The results of the international assessment Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN), JG Jetton et al (2016, 2017) are discussed. Of the 2022 babies, 605 (30%) had the status of AKI: in 48% of the 273 preterm neonates with gestational age 22-29 weeks; 18% of 916 preterm neonates with gestational age 29-36 weeks; in 37% of 833 neonates with gestational age after 36 weeks. The risk factors for the development of early AKI in preterm infants include low gestational age and very low birth weight. According to international epidemiological studies, the development of AKI in premature newborns is the main and independent risk factor for mortality and the formation of chronic kidney disease. The absence of multicenter epidemiological studies of acute kidney damage in newborns in our country is still an unsolved problem. The solution of the problem facing the national neonatology should be aimed at ensuring a unified approach to the classifications of acute kidney damage, on studying epidemiology, features of development, course, and outcome of acute kidney damage of various etiologies, on developing algorithms for prevention, diagnosis and treatment in term and preterm infants.

Keywords: acute kidney injury, classification, causes and epidemiology, newborns, infant mortality

Для цитирования: Иванов Д.О., Савенкова Н.Д.* Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология. Нефрология 2019; 23 (5): 9–16. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16

For citation: Ivanov D.I., Savenkova N.D.* Acute kidney injury in the newborn infant: classification, causes and epidemiology. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 9–16 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266;
E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Актуальность проблемы острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных с различным гестационным возрастом обусловлена особенностями этиологической структуры, частоты развития, течения и исхода.

Проблема нового определения и классификации ОПП была решена достижением консенсуса единой терминологии и разработкой классификации острого повреждения почек (acute kidney injury) в 2004 году [1, 2]. Классификация ОПП получила название RIFLE, образованная первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), утрата функции (Loss), конечная стадия болезни почек (End stage renal disease) [1].

У детей (в отличие от взрослых пациентов) в педиатрической модификации классификации p-RIFLE по A. Akcan-Arikan., M. Zappitelli., L. Loftis et al. (2007) для оценки тяжести ОПП используется расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz [3]. В педиатрической модификации p-RIFLE (2007) рассматривают риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure) собственно стадиями ОПП, а утрату функции (Loss) и конечную стадию болезни почек (End stage renal disease) относят к исходам.

Классификации острого повреждения почек у новорожденных

В 2007 году предложена классификация Acute kidney injury Network (AKIN) для стратификации тяжести ОПП у новорожденных детей [4]. Классификация острого повреждения почек/ Acute kidney injury Network (AKIN) разработана Обществом неонатальной почки/Neonatal Kidney Collaborative (NKC), R.L. Mehta et al. (2007) [4]. Стратификация тяжести ОПП у новорожденных по AKIN с выделением 3 стадий основана на двух диагностических критериях: нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение почасового объема мочи (за 6 ч, 12 ч и 24 ч) [4].

В соответствии с классификацией Acute kidney injury Network (2007), ОПП у новорожденных

Таблица 2 / Table 2

Предлагаемая классификация неонатального острого повреждения почек J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6] Proposed neonatal acute kidney injury classification definition J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6]

Стадия	Креатинин сыворотки
0	Креатинин без изменений или <0,3 мг/дл
1	↑ креатинина 0,3 мг/дл или ↑ креатинина 150–200 % от исходного значения
2	↑ креатинина 200–300 % от исходного значения
3	↑ креатинина 300 % от исходного значения или ↑ 2,5 мг/дл, или получает диализ

диагностируют при увеличении сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) и при снижении объема мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [4] (табл. 1).

В 2012 году Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) [5] разработаны и опубликованы практические рекомендации по ОПП, в которых представлена классификация ОПП с выделением 3 стадий по критериям нарастания креатинина в сыворотке крови и снижения почасового объема мочи, которая в дальнейшем была модифицирована для неонатальной практики.

J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6] опубликована модификация классификации по AKI Network (2007) [4] (табл. 2). J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6] классифицировали ОПП у новорожденных по критериям увеличения креатинина от исходного значения с выделением 0 стадии (креатинин без изменений или $< 0,3$ мг/дл). Ценность выделения 0 стадии в классификации ОПП у новорожденных заключается в том, что уровень креатинина в 0 стадии и есть исходное значение/базальный уровень, от которого проводится расчет нарастания креатинина сыворотки в 1, 2, 3 стадиях (см. табл. 2). Новым следует признать предложенную J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6] у новорожденных оценку исходного уровня креатинина в 0 стадии и критерий его увеличения $\geq 2,5$ мг/дл в 3 стадии в отличие от классификации Acute Kidney

Таблица 1 / Table 1

Классификация острого повреждения почек по критериям Acute Kidney Injury Network, R.L. Mehta et al. (2007) [4]

Acute Kidney Injury Network classification of Acute Kidney Injury, R.L. Mehta et al. (2007) [4]

Стадия	Креатинин плазмы	Объем мочи
1	Увеличение $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) или прирост более чем на 150–200 % (1,5–2 раза) от исходного значения	$< 0,5$ мл/кг/ч более 6 ч
2	Увеличение на 200–300 % (более чем в 2–3 раза) от исходного значения	$< 0,5$ мл/кг/ч более 12 ч
3	Увеличение более чем на 300 % (в 3 раза) от исходного значения (или увеличение $\geq 4,0$ мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с острым приростом, по крайней мере, на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)	$< 0,3$ мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия 12 ч

Injury Network, где уровень креатинина $\geq 4,0$ мг/дл ≥ 354 мкмоль/л в 3 стадии [4].

Модификацию классификации ОПП по AKIN (2007) [4] и KDIGO (2012) [5] у новорожденных с выделением 3 стадий (по критериям нарастания концентрации креатинина в сыворотке крови и снижения почасового объема мочи) опубликовали J.G. Jetton et al., Neonatal Kidney Collaborative (2016) [7, 8] (табл. 3).

Модификация классификации ОПП апробирована у новорожденных (по критериям увеличения креатинина и снижения почасового объема мочи) в международном (24 института из 4 стран) эпидемиологическом исследовании AWAKEN (2016) [9] (см. табл. 3).

В классификации ОПП у новорожденных, представленной J.G. Jetton et al., AWAKEN Cohort Study (2016), J. Jetton, R. Guillet, J. David Askenazi and the Neonatal Kidney Collaborative Assessment of Worldwide (2016) [7, 8], оценивают нарастание уровня креатинина в сыворотке крови более 0,3 мг/дл в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза в течение 7 дней от исходного значения (1 стадия); в 2–2,9 раза (2 стадия) и в 3 раза от исходного значения или креатинин $\geq 2,5$ мг/дл (3 стадия). В неонатальной классификации ОПП новыми являются предложенные в 0 стадии критерии нормального креатинина сыворотки $<0,3$ мг/дл и часового объема мочи >1 мл/кг/ч [7, 8].

M. Zappitelli et al., AKI Workshop (2017) [10] предлагают модификацию KDIGO ОПП у новорожденных по критериям нарастания креатинина в сыворотке крови и снижения почасового объема мочи в 1, 2, 3 стадиях (табл. 4). Авторы оценивают снижение почасового объема мочи в 1, 2, 3 стадиях за 24 ч [10].

Как следует из табл. 3 и 4 [7–10], критерии тяжести по классификациям ОПП у новорожденных с учетом нарастания креатинина в сыворотке крови по 3 стадиям принципиальных различий не имеют.

В табл. 3 [7, 8] и 4 [10] различаются критерии временной оценки почасового объема мочи в каждой из 3 стадий ОПП только тем, что в табл. 4 указан 24-часовой период времени, а в табл. 3 – не указан.

С момента опубликования классификации ОПП у новорожденных по критериям Acute Kidney Injury Network (2007) [4] предложены модификации классификации ОПП у новорожденных [6–11].

В неонатальной нефрологии широкое применение нашли, безусловно, прогрессивные и практичные классификации ОПП: Acute Kidney Injury Network, Mehta R.L. et al. (2007) [4], которая усовершенствована по J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6], модификации NKC, KDIGO и AWAKEN Cohort Study, J.G. Jetton et al. (2016) [7, 8], M. Zappitelli et al., AKI Workshop (2017) [10].

Таблица 3 / Table 3

Острое повреждение почек у новорожденных в соответствии с определением NKC, модификацией KDIGO и AWAKEN Cohort Study, J.G. Jetton et al. (2016) [7, 8]

The neonatal acute kidney injury defined according to the NKC definition a modification of the KDIGO and AWAKEN Cohort Study, J.G. Jetton et al. (2016) [7, 8]

Стадия	Креатинин в крови (SCr)	Объем мочи
0	Нормальный креатинин, уровень $<0,3$ мг/дл	> 1 мл/кг/ч
1	Уровень креатинина $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 ч или уровень креатинина более чем в 1,5–1,9 раза от исходного значения в течение 7 дней	$> 0,5$ мл/кг/ч или ≤ 1 мл/кг/ч
2	Уровень креатинина $\geq 2-2,9$ раза от исходного значения	$> 0,3$ мл/кг/ч или $<0,5$ мл/кг/ч
3	Уровень креатинина ≥ 3 раза от исходного значения или креатинин $\geq 2,5$ мг/дл, или получает диализ	$\leq 0,3$ мл/кг/ч

Примечание. NKC (Neonatal Kidney Collaborative), AWAKEN (Assessment Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Таблица 4 / Table 4

Предлагаемые модификации определения острого повреждения почек у новорожденных от KDIGO (2016) [10]

Proposed neonatal acute kidney injury definition modifications from KDIGO (2016) [10]

Стадия	Критерии сывороточного креатинина (мг/дл)	Критерии объема мочи
1	$\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза выше базального уровня в течение 7 дней	$<1,0$ мл/кг/ч 24 ч
2	Увеличение креатинина более чем в 2–2,99 раза от базального уровня	$<0,5$ мл/кг/ч 24 ч
3	Увеличение креатинина в 3 раза выше базального уровня или увеличение $\geq 2,5$ мг/дл, или начало заместительной почечной терапии	$<0,3$ мл/кг/ч в течение 24 ч

В авторитетном издании *Pediatric Nephrology* (2016) S.L. Goldstein and M. Zappitelli [11] приведена классификация ОПП у новорожденных по J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6]. Авторы [11] отмечают, модифицированное определение неонатального ОПП с выделением 0 стадии по J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6] обеспечивает более достоверную оценку базового уровня креатинина в сыворотке крови у новорожденного.

В авторитетных изданиях *Critical Care Pediatric Nephrology and Dialysis: A Practical Handbook*. L. Bhattacharjee et al. (2019) [12] и *Pediatric Kidney Disease*. D.F. Geary and F. Schaefer (2016) [13] опубликована неонатальная классификация ОПП в соответствии с определением НКС, модификацией KDIGO и AWAKEN Cohort Study, J.G. Jetton [7, 8].

Следует подчеркнуть, что в проведенном нами анализе отечественной и зарубежной литературы [14], в опубликованных результатах научных исследований у новорожденных, монографиях чаще

Таблица 5 / Table 5

Эталонные значения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у недоношенных новорожденных в течение первого месяца жизни [15]
Reference Values of GFR (ml/min per 1,73 м²) in Very Preterm Infants During the First Month of Life [15]

	3 пер-центиль	10 пер-центиль	Медиа-на	90 пер-центиль	97 пер-центиль
27 нед гестации					
7 сут	7,9	8,7	13,4	18,1	18,9
14 сут	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
21 сут	12,5	13,3	18,0	22,7	23,5
28 сут	15,5	16,3	21,0	25,7	26,5
28 нед гестации					
7 сут	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
14 сут	13,5	14,4	19,1	23,8	24,6
21 сут	15,3	16,1	20,8	25,5	26,3
28 сут	18,3	18,7	23,9	28,1	29,4
29 нед гестации					
7 сут	13,6	14,4	19,1	23,8	24,6
14 сут	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
21 сут	18,2	19,0	23,7	28,4	29,2
28 сут	21,2	21,6	26,7	30,9	32,2
30 нед гестации					
7 сут	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
14 сут	19,3	20,1	24,8	29,4	30,3
21 сут	21,0	21,8	26,5	31,2	32,0
28 сут	21,0	24,4	29,6	33,8	35,0
31 нед гестации					
7 сут	19,3	20,1	24,8	29,5	30,3
14 сут	22,1	22,9	27,6	32,3	33,1
21 сут	23,9	24,7	29,4	34,1	34,9
28 сут	26,9	27,3	32,4	36,6	37,9

Таблица 6 / Table 6

Причины острого повреждения почек у новорожденных (Jean-Pierre Guignard and Usma S. Ali, 2012) [16]

Causes of acute kidney injury in neonates (Jean-Pierre Guignard and Usma S. Ali, 2012) [16]

Преренальные

- Гиповолемия или ренальная гипоперфузия
- Асфиксия
- Респираторный дистресс-синдром
- Дегидратация
- Кровотечение (предродовое кровотечение у матери, фето-фетальный трансфузионный синдром, интравентрикулярное кровоизлияние, гемолитическая болезнь)
- Сепсис
- Пороки сердца (открытый артериальный проток, коарктация аорты)
- Полицитемия (повышенная вязкость крови)

Ренальные

- Острый тубулярный некроз
- Персистирующие преренальные нарушения
- Нефротоксины (нефротоксичные антибиотики, аминогликозиды, контрастные вещества, блокаторы ангиотензин-конвертирующего фермента и ангиотензин II рецептора)
- Миоглобинурия, гемоглобинурия, гиперурикемия
- Вазкулярные нарушения (тромбоз почечных вен, тромбоз почечной вены, тромбоз аортальный, диссеминированное внутрисосудистое свертывание)
- Врожденные аномалии почек (дисплазия, гипоплазия, поликистоз почек, агенезия)
- Пиелонефрит
- Транзиторная острая почечная недостаточность у новорожденного
- Материнская этиология (внутриутробный контакт с гентамицином, индометацином, ингибиторами АКФ)

Постренальные

- Врожденные аномалии (уретральная или уретральная обструкция, нейрогенный мочевого пузырь, мегацистис-мегауретер)
- Обструкция вторичная после кругового сечения
- Почечный кандидоз
- Конкременты
- Нейрогенный мочевого пузырь

представлены классификации AKI Network (2007) [4], J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6], НКС и модификацией KDIGO, AWAKEN Cohort Study, J.G. Jetton [7, 8].

При стратификации тяжести ОПП у детей оценивается СКФ, рассчитанная по клиренсу креатинина в формуле Schwartz. У новорожденных низкая величина СКФ зависит от срока гестационного возраста. У новорожденных недоношенных СКФ ниже в сравнении с доношенными. У детей в 2 года СКФ соответствует показателям у взрослых. В табл. 5 [15] представлена СКФ, рассчитанная по клиренсу эндогенного креатинина у недоношенных новорожденных.

Этиология ОПП у новорожденных

Этиология острой почечной недостаточности у новорожденных представлена по Jean-Pierre Guignard and Usma S. Ali (2012) [16] (табл. 6).

Традиционно рассматривают преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП у новорожденных. В более 75 % случаев ОПП у новорожденных обусловлено преренальными причинами, в 10–15 % – ренальными [12, 16]. По данным I. Bhattacharjee et al. (2019) [12], преренальные причины (гипоксемия, гиповолемия, гипотензия) устанавливают в 85 % случаях неонатального ОПП.

Эпидемиология острого повреждения почек у новорожденных

Распространенность ОПП трудно оценивать из-за различий в определениях, классификациях и исследованных популяциях пациентов [2].

Точная идентификация ОПП у новорожденных в соответствии с неонатальными классификациями AKI Network (2007) [4], усовершенствованной J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012) [6], модификации в соответствии с NKC, KDIGO и AWAKEN Cohort Study, J.G. Jetton et al. (2016) [7–9], M. Zappitelli et al., AKI Workshop (2017) [10] является фундаментом для проведения эпидемиологических исследований.

В табл. 7 приведена частота ОПП у новорожденных по данным ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований [7–9, 17–20].

Табл. 7 убедительно демонстрирует, что при проведении эпидемиологических исследований ОПП у новорожденных используются усовершенствованные классификации.

V. Stojanovic et al. (2014) [17] в ретроспективном исследовании находящихся в отделении интенсивной терапии 150 недоношенных новорожденных с ОПП (39) и без ОПП (111) при анализе гестационного возраста и массы тела убедительно доказали, что новорожденные с ОПП имели более низкий гестационный возраст – $27 \pm 3,1$ и $31,3 \pm 3,3$ нед и массу тела – 1034 ± 385 и $1,6 \pm 712$ г соответ-

ственно ($p < 0,001$). Большинство недоношенных новорожденных с ОПП (94,8 %) имели массу тела менее 1500 г. У 39 недоношенных новорожденных с ОПП в отличие от 111 недоношенных без ОПП достоверно чаще диагностированы внутричерепные кровоизлияния (71,7 и 50,4 %), сепсис (64,1 и 21,6 %), некротический энтероколит (35,8 и 9,9 %) соответственно. Терапия ванкомицином и допамином являлась независимым фактором риска развития ОПП. Авторы сделали заключение, развитие ОПП у недоношенных новорожденных ассоциировано с высоким риском смертности [17].

J.G. Jetton, L. Boohaker, S.K. Sethi et al., AWAKEN (2016) [7] опубликовали первые результаты международного многоцентрового эпидемиологического исследования ОПП у новорожденных / Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN), в котором приняли участие ученые 24 неонатальных центров из 4 стран.

Результаты завершеного исследования AWAKEN, J.G. Jetton et al. (2017) [8, 9] показали, что из 2022 новорожденных 605 (30 %) имели статус ОПП. Установлено развитие ОПП у 131 (48 %) из 273 новорожденных, родившихся на 22–29-й неделях гестационного возраста; у 168 (18 %) из 916 новорожденных, родившихся на 29–36-й неделях; у 306 (37 %) из 833 пациентов, родившихся после 36 нед. ОПП чаще диагностировано у недоношенных новорожденных с низким гестационным возрастом 22–29 нед. Заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа получали 25 (4 %) из 605 новорожденных с ОПП. Из 25 новорожденных, получавших перитонеальный диализ, 19 (76 %) выжили. Новорожденные с ОПП имели более высокую летальность (59 из 605), чем таковые, не имевшие ОПП (20 из 1417) ($p < 0,0001$).

Таблица 7 / Table 7

Эпидемиология острого повреждения почек у новорожденных Epidemiology of the Acute kidney injury AKI in newborns

Авторы /годы	Количество новорожденных	Процент ОПП/Классификация ОПП
Stojanović V.D. et al. (2014) [17]	150 $27 \pm 3,1$ нед гестации	39 (26 %) модификация AKIN по J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012)
Wentraub A.S. et al. (2016) [18]	357 <30 нед гестации	108 (30,3 %) модификация AKIN по J.G. Jetton, D.J. Askenazi (2012)
Maqsood S. et al. (2017) [19]	222 $26,2 \pm 2,2$ нед гестации	110 (49 %) неонатальная модификация KDIGO
Jetton J. et al., Assessment of Worldwide, AWAKEN (2016, 2017) [7–9]	2022 22–36 нед гестации	605 (30 %) Jetton J. et al., NKC and AWAKEN (2017)
Shalaby M. A. et al. (2018) [20]	214 32 ± 4 нед гестации	120 (56 %) неонатальная модификация KDIGO

Авторы доказали, ОПП у новорожденных является основным и независимым фактором риска смертности, увеличения продолжительности пребывания в стационаре [8, 9].

A.S. Wentraub et al. (2016) [18] в ретроспективном исследовании по критериям AKIN диагностировали ОПП у 108 (30,3 %) из 357 недоношенных с гестационным возрастом менее 30 нед, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (2007–2013 гг.). У 108 недоношенных младенцев с ОПП установлены стадии: 1 (72,2 %), 2 (20,4 %), 3 (6,5 %). Летальный исход констатирован у недоношенных с ОПП 2-й стадии в 45,5 % в отличие от таковых в 1-й и 3-й стадиях (6,3 и 6,5 % соответственно). У недоношенных младенцев с ОПП отмечена более высокая смертность (17 из 108) в сравнении с недоношенными без ОПП (8 из 249). К факторами риска развития раннего ОПП у недоношенных новорожденных авторы относят низкий гестационный возраст $26 \pm 1,6$ нед ($27,8 \pm 1,5$ нед без ОПП) и экстремально низкую массу тела – 810 ± 201 г (1040 ± 250 г без ОПП) [18].

S. Maqsood et al. (2017) [19] в ретроспективном исследовании недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (763 ± 14 г) с гестационным возрастом ($26,2 \pm 2,2$ нед) установлено ОПП (по неонатальной модификации KDIGO) из 222 у 110 (49 %). У 82 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении констатирован летальный исход, из них 68 (83 %) недоношенных с ОПП 1-й (42,6 %), 2-й (17,6 %) и 3-й (39,7 %) стадий. Недоношенные новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении, развившие ОПП, имеют высокий риск смертности [19].

Исследование M.A. Shalaby et al. (2018) [20] демонстрирует развитие ОПП (классифицируемое по неонатальной модификации KDIGO) из 214 у 120 (56 %) новорожденных. По сравнению с новорожденными без ОПП новорожденные с ОПП имели более низкую массу тела при рождении (2202 ± 816 против 1570 ± 776 г; $p < 0,001$) и более низкий гестационный возраст (35 ± 3 против 32 ± 4 нед; $p < 0,001$). Низкий гестационный возраст (ОР 4,8; 95 % ДИ 3–9) достоверно ассоциирован с повышенным риском развития ОПП. Результаты исследования показали, что у новорожденных с низким гестационным возрастом, развивших ОПП, – высокий риск летального исхода [20].

В неонатальной нефрологии результаты исследований демонстрируют сдвиг эпидемиологии ОПП от первичного почечного заболевания к вторичному, причинно-значимому заболева-

нию и/или его лечению. Кардиохирургически ассоциированное ОПП у новорожденных детей с врожденными пороками сердца возникает в 45–64 % случаев [21–24]. Для решения этой проблемы A. AlAbbas et al. (2013) [21] рекомендуют проводить эпидемиологические исследования ОПП, связанного с кардиохирургией у новорожденных, с целью установления частоты, факторов риска развития и летальности. Следует отметить, что для стратификации тяжести кардиохирургически-ассоциированного ОПП у новорожденных авторами [21–24] применена классификация AKI Network (2007) [4].

R. Cleper et al. (2018) [25] в ретроспективном исследовании представили результаты анализа материнских, перинатальных и неонатальных проблем у 59 новорожденных (51 недоношенный и 8 доношенных) с гестационным возрастом 28 ± 3 и 38 ± 1 нед., массой тела при рождении 1002 ± 57 и 3167 ± 357 г соответственно. Констатирован летальный исход у 14 (27 %) из 51 недоношенного и у 1 (12,5 %) из 8 доношенных новорожденных. ОПП было зарегистрировано в медицинских картах у 9 (24 %) из 37 недоношенных и у 5 (71 %) из 7 доношенных новорожденных. ОПП рецидивировало в 35 % у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28 ± 3 нед [25].

N. Perico et al. [26] факторами гестационного риска развития ОПП у новорожденных считают преждевременные роды, ограничение внутриутробного развития, низкие гестационный возраст и массу тела при рождении, недоразвитие нефронов почек как следствие прегестационных и гестационных факторов. Авторы считают, что наше понимание того, как наилучшим образом оптимизировать развитие почек и предотвратить ОПП, находится в зачаточном состоянии, тем не менее, выявление прегестационных и гестационных факторов, которые увеличивают риск неблагоприятных неонатальных исходов ОПП, улучшение нутритивного статуса на ранних сроках беременности, могут оптимизировать рост плода и снизить риск преждевременных родов. Риск развития ОПП среди критических больных и недоношенных новорожденных усугубляется постнатально, так как эти дети часто имеют обезвоживание, сепсис и септический шок, подвергаются лечению потенциально нефротоксичными препаратами.

M. Zappitelli et al., AKI Workshop (2017) [10] с учетом высокой частоты летальных исходов у новорожденных детей с ОПП поставили ряд вопросов, требующих решения. Авторы указывают на необходимость сфокусировать исследования

на оценке достоверности различных методов определения базового сывороточного креатинина у новорожденных с учетом физиологических его изменений в ранний неонатальный период; на разработке определения базового креатинина в сыворотке, динамики креатинина и объема мочи при неонатальном ОПП путем исследования новорожденных младенцев различного гестационного и постнатального возраста с первых недель жизни в сравнении с более старшими возрастными группами; на оптимизацию исследований особенностей развития и течения неонатального ОПП и его отсроченных исходов.

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют рост частоты ОПП с высоким риском летального исхода у недоношенных новорожденных, имеющих низкий гестационный возраст и низкую, очень низкую, экстремально низкую массу тела при рождении [17–20]. Однако частота перехода ОПП в хроническую болезнь почек (ХБП) у детей, перенесших в неонатальном периоде ОПП, остается мало изученной [13,14, 27, 28].

M.W. Harer et al. (2017) [27] в 5-летнем катамнезе 20 новорожденных детей с очень низкой массой тела при рождении, перенесших ОПП, установили снижение СКФ менее 90 мл/мин, повышение мочевого протеин/креатининового индекса $> 0,2$ и артериального давления в 65 % случаев в отличие от 14 недоношенных, не имевших эпизода ОПП. Авторы доказали, что новорожденные дети с низкой массой тела при рождении, перенесшие ОПП, через 5 лет имеют высокий риск нарушения функции почек. M.W. Harer et al. (2017) [27] рекомендуют врачебное наблюдение и постоянный контроль функции почек в детском возрасте у всех пациентов, перенесших неонатальное ОПП.

S. Chaturvedi et al. (2017) [28] вынесли на обсуждение проблему частоты формирования ХБП у выживших после ОПП доношенных и недоношенных новорожденных. Низкие гестационный возраст и масса тела при рождении у недоношенных новорожденных, перенесших ОПП, являются независимым фактором риска развития ХБП. Большая степень неоднородности в литературе по ОПП в этой популяции новорожденных детей, включая использование различных определений неонатального ОПП и стратификации ХБП у детей, не дала возможность медицинскому сообществу правильно оценить исходы и частоту формирования ХБП. Многоцентровые проспективные исследования с применением предложенных неонатальных определений ОПП и стандартизированной

ной стратификации ХБП у детей необходимы для правильной оценки риска формирования ХБП после перенесенного в неонатальном периоде ОПП. Авторы рекомендуют постоянное наблюдение за детьми, развившими ОПП в неонатальном периоде, с динамическим контролем функции почек с целью выявления ХБП на самых ранних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отечественной неонатологии необходим единый подход к принятым и усовершенствованным на современном этапе классификациям острого повреждения почек у новорожденных. Отсутствие многоцентровых эпидемиологических исследований острого повреждения почек у новорожденных у нас в стране является еще нерешенной проблемой.

Решение стоящей перед отечественной неонатологией проблемы должно быть направлено на обеспечение единого подхода к классификациям острого повреждения почек, на изучение эпидемиологии, особенностей развития, течения и исхода острого повреждения почек различной этиологии, на разработку алгоритмов профилактики, диагностики и его лечения у доношенных и недоношенных новорожденных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. (ADQI Work group). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Clin* 2004;8(4):204–212
2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014;18(2):8–24 [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA, Romyancev AS. Acute kidney injury: conceptual problems. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(2):8–24 (In Russ.)]
3. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007;71(10):1028–1035
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713
5. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012;2(1):1–138
6. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012;(24):191–196. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5
7. Jetton JG, Boohaker RJ, Sethi SK et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAK-EN): Incidence and Outcomes from an International Multi-Center Cohort Study. Abstracts of the 2nd International Symposium on AKI in Children, June 24–26, 2016. Concinnati, Ohio, USA. *Pediatr Nephrol* 2016;31(7):1204
8. Jetton JG, Guillet R, David J. Askenazi et al, and the Neonatal Kidney Collaborative. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr* 2016;4:68. doi: 10.3389/fped.2016.00068
9. Jetton JG, Boohaker L, Sethi SK et al. Neonatal Kidney

Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:184–194. doi: org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X

10. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi D et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: A report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res* 2017;82(4):569–573. doi: 10.1038/pr.2017.136

11. Goldstein SL, Zappitelli M. Evaluation and management of acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology* Eds: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S. L. Goldstein. Springer 2016; 2139–2168

12. Bhattacharjee I, De Freitas MJ, Mhanna M, Abitbol A. Neonatal Acute Kidney Injury. *Critical Care Pediatric Nephrology and Dialysis: A Practical Handbook*. Eds. S. K. Sethi, R. Raina, M. McCulloch, T.E. Bunchman. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019; 171–186

13. Askenazi D, Picca S, Guzzo I. Neonatal Kidney Dysfunction. *Pediatric Kidney Disease*. Eds. D.F. Geary and F. Schaefer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 48. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_48

14. Савенкова НД. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек. *Росс вест перинатол педиатр* 2018; 63(5):36–42. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-36-42 [Savenkova ND. Pediatric classifications and epidemiology of acute kidney injury. *Ros vest perinatal pediatr* 2018; 63(5):36–42. (In Russ.)]

15. Vie R, Hascoet JM, Merdarius D et al. Glomerular Filtration Rate Reference Values in Preterm Infants. *Pediatrics* 2010; 125: 1186–1192

16. Guignard Jean-Pierre, Ali Usma S. Acute and chronic Renal Failure in the Newborn Infant. *Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases* Eds: Giuseppe Buonocore, Rodolfo Bracci, Michael Weindling. Springer-Verlag. Italia 2012; 1027–1039

17. Stojanovic V, Barisic N, Milanovic B, Doronjski A. Acute kidney injury in preterm infants admitted to neonatal intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2014;29(11):2213–2220. doi: 10.1007/s00467-014-2837-0

18. Weintraub AS, Connors J, Carey A et al. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *J Perinatol* 2016;1:1–7. doi: 10.1038/jp.2015.21

19. Maqsood S, Fung N, Chowdhary V et al. Outcome of extremely low birth weight infants with a history of neonatal acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2017;32(6):1035–1043. doi: 10.1007/s00467-017-3582-y

20. Shalaby MA, Sawan ZA, Nawawi E et al. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. 2018;33(9):1617–1624. doi:10.1007/s00467-018-3966-7

21. AlAbbas A, Campbell A, Skippen P et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013;(28):1127–1134

22. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM et al. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2012;162:120–127

23. Piggott KD, Soni M, Decampoli WM et al. Acute Kidney Injury and fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(3):401–406. doi: 10.1177/2150135115586814

24. Seliverstova AA, Savenkova ND, Marchenko SP. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(9):1689

25. Cleper R, Shavit I, Blumenthal D et al. Neonatal Acute

kidney injury: recouping rate, course and outcome-one center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;26:1–7. doi: 10.1080/14767058.2018.1463985

26. Perico N, Askenazi D, Cortinovi M, Remuzzi G. Maternal and environmental risk factors for neonatal AKI and its long-term consequences. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(11):688–703. doi: 10.1038/s41581-018-0054-y

27. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6):1067–1076. doi: 10.1007/s00467-017-3603-x

28. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(2):2227–2241. doi: 10.1007/s00467-015-3298-9

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

Сведения об авторах:

Author information:

Проф. Иванов Дмитрий Олегович, д-р мед. наук
Ректор Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Главный неонатолог МЗ РФ. Заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Тел.: (812) 5423983, E-mail: doivanov@yandex.ru

Prof. Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci
Rector of the St-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Head of the Department of Neonatology with courses of neurology and obstetrics-gynecology of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation.

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. The Phone: (812) 5423983; E-mail: doivanov@yandex.ru

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 06.05.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 06.05.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Н.Д. Савенкова, М.И. Чахалян, 2019
УДК 616.61-008.6-056.7-053.1-08.019.941

*Н.Д. Савенкова**, *М.И. Чахалян*

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО ВРОЖДЕННОГО И ИНФАНТИЛЬНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены этиология, клинико-генетические особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома (НС) у детей, как изолированного, так и с экстраренальной манифестацией. Врожденный НС (ВНС) диагностируют у детей с момента рождения до 3 мес, инфантильный (младенческий) – с 4 до 12 мес. Описаны клинико-генетические особенности наследственных вариантов врожденного и инфантильного НС у детей, обусловленных мутациями генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, гломерулярной базальной мембраны, цитоскелета ножек подоцитов. R. Preston et al. (2019) считают, что клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом эффективно в диагностике стероид-резистентного врожденного и инфантильного НС у детей. В настоящее время рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала иммуносупрессивной терапии и до проведения биопсии почки. Мутационный скрининг генов показан при наследственных вариантах врожденного (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B) и инфантильного (NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6) НС у детей. Частота обнаружения мутации NPHS1 остается высокой среди нефинских случаев врожденного НС. В международной практике с целью ранней диагностики и определения терапии гормонорезистентного врожденного и инфантильного НС у детей используют современные методы мутационного скрининга. Биопсия почки отходит на второй план. Приведена современная стратегия медикаментозной и ранней заместительной почечной терапии. Ведение детей с ВНС финского типа предусматривает ежедневные внутривенные инфузии альбумина, ранние двустороннюю нефрэктомия, диализ и трансплантацию почки. 5-летняя выживаемость пациентов с врожденным и инфантильным НС после трансплантации почек составляет более 90 %, выживаемость почечного аллографта – более 80 %.

Ключевые слова: врожденный и инфантильный нефротический синдром, стероид-чувствительный и стероид-резистентный нефротический синдром, генетическое исследование, терапия, новорожденные и грудные дети

*N.D. Savenkova**, *M.I. Chakhalian*

CLINICAL-GENETIC FEATURES AND THERAPY STRATEGY OF HEREDITARY CONGENITAL AND INFANTILE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the literature review are presented the etiology, clinical and genetic features of congenital and infantile nephrotic syndrome (NS) in children, as of isolated and with extra-renal manifestations. Congenital NS is diagnosed in children from birth to 3 months, infantile NS – from 4 to 12 months. Clinical and genetic features of hereditary variants of congenital and infantile NS in children caused by mutations of genes encoding the main components of slit diaphragm, glomerular basement membrane and the cytoskeleton of the podocyte feet are described. R. Preston et al (2019) believe that clinical phenotyping combined with targeted genetic analysis is effective in diagnosing steroid-resistant congenital and infantile NS in children. Currently, genetic testing is recommended before initiating immunosuppressive therapy and performing a biopsy of the kidney. Mutational screening of genes is shown in hereditary variants of congenital (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B) and infantile (NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6) NS in children. The NPHS1 mutation detection rate remains high amongst non-Finnish cases of congenital NS. In international practice, with the aim of early diagnosis and treatment of steroid-resistant congenital and infantile NS in children, modern methods of mutational screening are used. Renal biopsy fades into the background. The literature review presents a modern strategy of drug and early renal replacement therapy. Rec-

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286;
E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

ommendations for the management of Finnish-type congenital NS in children followed by many teams include daily albumin infusions, early bilateral nephrectomy, dialysis, and transplantation. The 5-years survival of patients with congenital and infantile nephrotic syndrome after kidney transplantation is more than 90 %, the survival rate of the renal allograft is more than 80 %.

Keywords: congenital and infantile nephrotic syndrome, steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome, genetic research, therapy, newborns and infants

Для цитирования: Савенкова Н.Д.*, Чахалия М.И. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей (обзор литературы). Нефрология 2019; 23 (5): 17–28. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
For citation: Savenkova N.D.*, Chakhalian M.I. Clinical-genetic features and therapy strategy of hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 17–28 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28

Актуальность проблемы врожденного и инфантильного нефротического синдрома (НС) у детей обусловлена особенностями этиологии, развития во внутриутробном, неонатальном и грудном периодах, серьезным прогнозом течения и исхода [1–7].

Целью обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений о клинико-генетических особенностях врожденного и инфантильного НС у новорожденных и грудных детей. У детей первого года жизни принято выделять Congenital/врожденный и Infantile/инфантильный, младенческий НС [1–7]. Врожденный НС (ВНС) манифестирует у детей с рождения до 3 мес, инфантильный (младенческий) НС (ИНС) возникает у грудных детей с 4 до 12 мес [1, 3–7]. Такой подход, существующий в международной практике, оправдан, так как у детей с врожденным и инфантильным НС наблюдаются внутриутробное поражение, протеинурия с 21-й недели гестации, клинические проявления с рождения или на первом году жизни, неблагоприятное течение и исход [1–7]. При НС у детей первого года жизни с ВНС и ИНС морфологические изменения классифицируют как микрокистоз канальцев, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), диффузный мезангиальный склероз (ДМС), минимальные изменения (МИ), реже мембранозные, мезангиопролиферативные, дисплазия [1–3, 5, 7, 8].

Врожденный и инфантильный НС у детей проявляется изолированным симптомокомплексом, как первичное заболевание собственно почек, и манифестацией НС и экстраренальных проявлений в структуре врожденного или приобретенного заболевания [1–5, 7–9]. По ответу на кортикостероидную терапию выделяют гормоночувствительные, гормонорезистентные варианты ВНС и ИНС. У детей с наследственным врожденным и инфантильным НС устанавливают чаще стероидорезистентность [1–3, 5, 7]. Стероидорезистентный наследственный ВНС и ИНС ха-

рактеризуется медленным или быстрым прогрессированием в почечную недостаточность, требующую заместительной почечной терапии (ЗПТ) методом перитонеального диализа [1–3, 5, 7–9].

Н. Jalanko, С. Holmberg (2016) [1] с учетом результатов молекулярно-генетического исследования представили классификацию врожденного НС у детей (табл. 1).

Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром

В настоящее время известен широкий спектр мутаций генов, ответственных за развитие наследственного ВНС, к которым относятся гены нефрина (NPHS1), подоцина (NPHS2), β 2-ламинина (LAMB2), супрессора опухоли Вильмса (WT1), фосфолипазы С эпсилон1 (PLCE1) и др. [1, 2, 5–8, 10–14]. В каталоге OMIM [12] систематизированы

Таблица 1 / Table 1

Классификация врожденного нефротического синдрома [1] Classification of Congenital Nephrotic Syndrome (CNS) [1]

Первичный ВНС

Нефрин (NPHS1) мутация гена (NPHS1, ВНС, изолированный НС)

Подоцин (NPHS2) мутация гена (NPHS2, изолированный НС)
Фосфолипаза С эпсилон1 (PLCE1) мутация гена (NPHS3, изолированный НС)

Ген супрессора опухоли Вильмса (WT1) (Denys–Drash синдром, изолированный НС)

Ламинин- β 2 (LAMB2 гена мутация, синдром Pierson, изолированный НС)

Ламинин- β 3 (LAMB3 мутация гена, буллезный эпидермолиз)

Мутация транскрипционных факторов 1b (LMXB1) артро-остеоониходисплазия (Nail-Patella syndrome)

Дефект гена OCRL – синдром Лой/Лове

Мутация гена ARHGDIА (RhoGDIА дефект)

Мутация в генах митохондриальных энзимов, отвечающих за синтез Q10 (COQ2, COQ6, ADCK4)

Синдром Galloway–Mowat (мутация гена неизвестна)

Вторичный ВНС

Врожденный сифилис

Токсоплазмоз

Малярия

Цитомегаловирусная инфекция, краснуха, гепатит В, ВИЧ

Системная красная волчанка у матери

Неонатальные антитела против нейтральной эндопептидазы

гены, ответственные за развитие наследственного ВНС и ИНС у детей. Мутации в генах, кодирующих компоненты гломерулярной базальной мембраны, щелевой диафрагмы, структурные или функциональные белки подоцита, устанавливают в большинстве случаев стероид-резистентного ВНС и ИНС у детей, идентификация этого моногенного дефекта позволила получить фундаментальную информацию о патогенезе [1, 2, 6–11, 13, 14]. A. Trautmann et al., PodoNet регистр (2015) [13] из 1655 детей, включенных в исследование, со стероид-резистентный НС манифестировал в первые 5 лет жизни в 64 % случаев. ВНС установлен в 6 %. Мутационный скрининг 14 генов, проведенный у 1174 детей, выявил в 23,6 % генетические заболевания, чаще мутации NPHS2 (138), WT1 (48), NPHS1 (41).

В связи с постоянно растущим числом мутаций генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы и ГБМ, цитоскелета ножек подоцита, характеризующихся вариабельностью клинического фенотипа ВНС и ИНС у детей, нефрологи часто сталкиваются с различными трудностями диагностики и лечения [1–3, 5–7]. Именно раннее выявление мутаций у детей с ВНС и ИНС позволяет применять дифференцированный подход к лечению в каждом конкретном случае, дает возможность избежать проведения иммуносупрессивной терапии кортикостероидами и цитостатиками, тем самым предотвращать ее побочные эффекты, прогнозировать рецидивы заболевания после трансплантации почки [1–3, 5, 7]. Генетический диагноз ВНС и ИНС позволяет провести скрининг и раннее выявление сочетанной патологии (при полисиндромальных формах с внепочечными проявлениями) [1–3, 5–7]. В настоящее время разрабатываются рекомендации, детализирующие использование мутационного скрининга у детей со стероид-резистентным ВНС и ИНС [1, 2].

Первичный врожденный нефротический синдром

Врожденный НС встречается с частотой 1–2 случая на 100 000 детей [1–3]. ВНС проявляется в первые 3 мес жизни в 75–100 % случаев, связан с генетическими мутациями, которые локализуются в одном из пяти генов NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1 [1, 2, 5–7, 10, 11]. Мутация в гене NPHS1, кодирующем нефрин-главный компонент щелевой диафрагмы, приводит к развитию ВНС финского типа [1–3, 6, 7]. Мутации гена NPHS1 ответственны за развитие аутосомно-рецессивного врожденного НС финского типа, который проявляется тяжелым фенотипом НС с массивной про-

теинурией, гормонорезистентностью, осложнениями, прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности [1–3, 6, 7, 12–14]. Частота обнаружения у детей мутаций гена NPHS1 остается высокой среди нефинских случаев ВНС [2, 5, 10, 12, 14, 15].

Первичный инфантильный нефротический синдром

Моногенный инфантильный НС, который возникает у младенцев от 4 до 12 мес жизни, чаще связан с мутацией в гене NPHS2, кодирующем подоцин [1–3, 11–13]. Ген NPHS2 кодирует подоцин-интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы, соединяет компоненты щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [11]. Морфологически инфантильный НС у детей проявляется минимальными изменениями или ФСГС, клинически полным или неполным симптомокомплексом, гормоночувствительностью или гормонорезистентностью [1–5, 11, 14]. Различают стероид-чувствительные или стероид-резистентные варианты инфантильного ИНС у детей. Стероид-резистентный ИНС обуславливает сложности диагностики и ведения ребенка. Мутации гена NPHS2, картированного на хромосоме 1q25-32, вызывают аутосомно-рецессивную форму семейного ФСГС. Мутации гена подоцина могут вызывать спорадические случаи ФСГС, которые ранее считались приобретёнными заболеваниями [1–3, 11–14].

Изолированный врожденный и инфантильный нефротический синдром

Врожденный нефротический синдром финского типа

Врожденный НС финского типа (MIM 256300) был описан в Финляндии [1, 3, 15]. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Мутации гена, локализованного на хромосоме 19q13.1, приводят к развитию ВНС финского типа [1, 3, 5–13]. M. Kestila et al. [6] описали новый ген NPHS1, кодирующий нефрин, доказали нарушение синтеза нефрина подоцитами вследствие мутации гена NPHS1. В настоящее время известно более 250 мутаций гена NPHS1 [1–3, 5–8]. При электронной микроскопии иммуногистохимическое исследование биоптатов устанавливает отсутствие экспрессии нефрина в щелевой диафрагме, филаменты диафрагмы не визуализируются [1–3, 6, 7]. Заболевание проявляется полным НС, с гематурией в первые дни или недели после рождения. Устанавливают у беременных матерей гестоз, преждевременные роды, у плода протеинурию, высокий уровень альфа-фетопротеина в материнской крови и амниотической жидкости,

при рождении ребенка большую отечную плаценту (масса ее достигает 25–50% массы тела новорожденного), окрашенные меконием околоплодные воды, выраженные отеки новорожденного вследствие протеинурии 10–20 г/л и гипоальбуминемии [1–7]. Врожденный НС финского типа у детей является стероид-резистентным [1–4, 7]. ВНС вследствие мутации гена *NRH1* в различных популяциях детей преобладает, протекает тяжело с осложнениями, имеет высокий риск летальных исходов [1, 2, 5–7, 10, 14, 15].

Врожденный нефротический синдром французского типа

Врожденный НС французского типа с изолированным ДМС, OMIM 600995, передается аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно [1–5, 7, 9]. В 1973 г. R. Habib, E. Vois указали на диффузный мезангиальный склероз (ДМС) как на отчетливый тип морфологических изменений при ВНС и ИНС у детей, быстро приводящий к почечной недостаточности [4, 9]. У детей с изолированным ДМС описаны мутации гена *WT1* [2]. Выявлены мутации гена *PLCE1* при изолированном ВНС или ИНС с ДМС [16–19]. Полный или неполный симптомокомплекс ВНС с ДМС диагностируют после рождения ребенка до 12 нед. При ВНС с ДМС протеинурия существует с 21-й недели гестации, в отличие от ВНС финского типа альфа-фетопротеин не повышен в материнской крови и амниотической жидкости, плацента при рождении ребенка не отечная [1, 3, 6, 7, 9]. При микроскопии биоптатов выявляют ДМС, а затем и глобальный склероз без клеточной пролиферации [9, 16]. Врожденный НС с ДМС у детей с ВНС и ИНС характеризуется резистентностью к преднизолонотерапии, развитием почечной недостаточности.

Нефротический синдром при мутации гена *PLCE1* (*NRH3*)

Мутация гена *NRH3* (*PLCE1* – фосфолипазы С эпислон1) [16–19] обуславливает развитие врожденного и инфантильного НС, в основе которого лежит ДМС. Указывают на то, что у части детей мутация *PLCE1* протекает бессимптомно. Это означает, что еще предстоит выделить гены – модификаторы, взаимодействие которых приводит к развитию либо ДМС, либо ФСГС [2, 16–19]. Механизмы, вследствие которых мутации гена *PLCE1* вызывают НС, активно изучаются. Установлено, что *PLCE1* экспрессируется в развивающихся и зрелых подоцитах, в результате мутации этого гена экспрессия подоцина и нефрина в щелевой диафрагме уменьшается [17, 19]. У детей с данной мутацией выявляют морфологическую

картину ДМС, преднизолонотерапия в сочетании с ингибиторами кальцинейрина дает положительный эффект [17].

Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром, ассоциированный с экстраренальными проявлениями

Нефротический синдром при Denys–Drash синдроме

Нефропатия при опухоли Вильмса у новорожденных и грудных детей протекает в виде изолированной протеинурии, неполного и полного НС [1–4, 9, 20–23]. P. Denys et al. (1967) [22] и A. Drash et al. (1970) [23] описали характерный симптомокомплекс НС-синдрома и нефробластомы. Сочетание НС с ДМС, опухоли Вильмса (эмбриональная нефробластома) и мужского псевдогермафродитизма характеризуется как Denys–Drash syndrome (OMIM 194080) [1–5, 9, 22, 23]. При синдроме Denys–Drash обнаружена мутация гена *WT1*, локализованного на хромосоме 11p13 [1, 2, 5]. Клиническая манифестация нефропатии при Denys–Drash синдроме очень вариабельна: протеинурия с рождения или ВНС (14%), инфантильный НС (41%), исход в терминальную почечную недостаточность к 1–3 годам (27%) [1–5, 9, 20–23]. ВНС и ИНС у детей при синдроме Denys–Drash характеризуется стероид-резистентностью, цитостатикорезистентностью [9]. Целесообразность проведения биопсии почки в данном случае сомнительна, ввиду имеющейся опасности контаминации прилегающих здоровых тканей и диссеминации опухолевых клеток по организму ребенка с формированием метастатических очагов [1, 9].

K. Nishi et al. (2019) [21] сравнили почечную выживаемость по Kaplan–Meier анализу сроки прогрессирования в почечную недостаточность у детей при неонатальном Denys–Drash синдроме и ВНС финского типа, которая составила 6 и 910 дней соответственно.

R. Habib et al. (1990, 1993) впервые показали результаты успешной почечной трансплантации детям с синдромом Denys–Drash. В анамнезе детей, получивших трансплантацию почки, рецидивов не установлено [9, 20].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Frasier

Аутосомно-рецессивный синдром Frasier (MIM 136680) характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, гонадобластомы и НС с ФСГС, медленно прогрессирующего в почечную недостаточность [1, 2, 5, 24–26]. При синдроме Frasier обнаружена мутация гена *WT1* [24–26]. Синдром Frasier характеризуется гломерулопатией

с протеинурией или НС, с морфологической картиной ФСГС. Синдром проявляется изолированной протеинурией или НС у детей в грудном, раннем или дошкольном возрасте [1–3, 26]. Течение заболевания с медленным формированием хронической болезни почек. Рецидивы у пациентов после трансплантации почки не описаны [1–3, 25].

Врожденный нефротический синдром при Pierson синдроме

Синдром, описанный Pierson в 1963 году (MIM 609049), с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлен мутацией LAMB2 [1, 2, 5, 27–32]. Синдром характеризуется глазными аномалиями (микрокория, задний лентиконус, катаракта, поражение склеры и сетчатки) и патологией почек (врожденный НС с ДМС, тубулярной микрокистозной трансформацией, с прогрессирующей в почечную недостаточность) [2, 5, 27–32]. Генетическое исследование при синдроме Pierson выявляет мутации гена LAMB2, локализованного на хромосоме 3p14-p22, кодирующего $\beta 2$ laminin или LMX1B [27–32]. Молекула ламинина является компонентом ГБМ, сетчатки, а также базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз [29, 30]. Гистологическое исследование биоптатов почки у детей устанавливает ДМС, ФСГС [2, 5, 27–31]. Мутационный скрининг у пациентов показал мутации гена LAMB2, у которых развивается ВНС, характеризующийся ФСГС [30]. Синдром Pierson у детей характеризуется протеинурией или ВНС с прогрессирующей в почечную недостаточность в течение первого года жизни.

Врожденный нефротический синдром вследствие мутации гена ARHGDIА (RhoGDIА дефект)

Стероид-резистентный ВНС с ДМС или ФСГС у детей обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией гена ARHGDIА, кодирующего Rho-GDP ингибитор альфа, что приводит к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [2, 5]. У взрослых пациентов со стероид-резистентным НС с ФСГС выявляют аутосомно-доминантную мутацию гена ARHGAP24, кодирующего Rho-GTPase-активатора протеина 24 [2].

Инфантильный нефротический синдром с буллезным эпидермолизом вследствие мутации в генах LAMB3 или ITGB4, ITGA3, CD151

Стероид-резистентный ВНС или ИНС с аутосомно-рецессивным типом наследования в ассоциации с буллезным эпидермолизом, ониходистрофией и глухотой обусловлен мутациями генов LAMB3 или ITGB4, ITGA3, CD151, кодирующих компоненты ГБМ (ламинин $\beta 3$, интегрин

$\beta 4$, $\alpha 3$, CD151-антигена) [1, 2, 5, 12]. Морфологические изменения при стероид-резистентном ВНС или ИНС классифицируют как ФСГС с прогрессирующей в почечную недостаточность [2, 5].

В нашем наблюдении двух sibсов (мальчик с НС и девочка с персистирующей протеинурией) с аутосомно-рецессивной нефропатией в ассоциации с буллезным эпидермолизом, ониходистрофией (в виде подногтевого гиперкератоза) и глухотой выявлена мутация гена CB151 (OMIM 60243) [12]. У наблюдаемых sibсов (6 и 3 лет) стероид-резистентный и цитостатико-резистентный инфантильный НС с ФСГС и сохранной функцией почек.

Нефротический синдром при артроостео ониходисплазии – Nail – Patella syndrome

Наследственная онихоостеодисплазия (MIM 161200) с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется гипоплазией или аплазией надколенной чашечки (односторонней или двусторонней), гипоплазией и дистрофией ногтей, костными выростами на гребнях подвздошных костей, глазными аномалиями (глаукома), патологией почек [1–5, 12]. Типичными являются диспластические и гипопластические изменения ногтей пальцев, отсутствие ногтей на больших пальцах. Мутация гена LMX1B, картированного на хромосоме 9q34, обуславливает патологию коллагена и нарушение структуры ГБМ [1, 2, 5, 12, 34]. Описано более 180 гетерозиготных мутаций гена LMX1B [5, 33, 34]. Патология почек у новорожденных и детей грудного возраста с Nail – Patella синдромом характеризуется асимптоматической гематурией, протеинурией или протеинурией с развитием стероид-резистентного НС, прогрессирующего в почечную недостаточность [1–5, 34]. При микроскопии биоптатов обнаруживают ФСГС [2, 5], при электронной микроскопии выявляют отложения коллагена на ГБМ, дезорганизацию подоцитов [5, 34]. O. Boyer et al. (2013), Y. Harita et al. (2017) [33, 34] представляют наследственные формы изолированной нефропатии/гломерулопатии с ФСГС вследствие мутации гена LMX1B без клинических проявлений артроостеооноидисплазии.

Врожденный и инфантильный НС при синдроме Galloway – Mowat

Ассоциация врожденной микроцефалии и НС у 2 sibсов описана 1968 г., синдром получил название Galloway – Mowat с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–4, 32, 33, 35]. E. Colin et al. (2014) при синдроме Galloway–Mowat показали мутацию гена WDR 73 [2, 35]. Синдром включает НС, врожденную микроцефалию, аномалии развития головного мозга, диафрагмальную гры-

жу, пороки ушных раковин, глаз и черепа [4, 32, 33, 35]. Развитие НС диагностируют у новорожденных и детей раннего возраста. Результаты исследования биоптатов почки показывают мезангиальные изменения, увеличение мезангиального матрикса, минимальные изменения, ДМС или ФСГС [1–4, 6, 12, 35].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при Schimke immunoosseous-dysplasia

Иммунокостная дисплазия Schimke (OMIM 242900) с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляется спондилоэпифизарной дисплазией, протеинурией, развитием НС и Т-клеточным иммунодефицитом, церебральными инфарктами, пигментацией кожи [1–3, 38]. На ассоциацию гормонорезистентного НС и спондилоэпифизарной дисплазии, лимфопении у детей указывают многие авторы [1–3, 5]. Ген SMARCL1 картирован на хромосоме 2q35, кодирует SMARCA протеин [1, 2, 5]. НС с ФСГС, ассоциированный со спондилоэпифизарной дисплазией, стероид-резистентный с прогрессированием в почечную недостаточность.

Митохондриальные расстройства

Случаи стероид-резистентного НС у детей с внепочечными полисиндромальными проявлениями чаще всего возникают вследствие мутаций в генах, кодирующих ядерные белки – WT1, LMX1B, SMARCL1, WDR73, белки ГБМ и компоненты адгезии – LAMB2, ITGA3, ITGB4, компоненты актинового цитоскелета – MYX9 [2, 5]. Мутации в генах, кодирующих лизосомальные и митохондриальные белки COQ2, COQ6, PDSS2, MTTL1, ADCK4, проявляются у детей грудного и старшего возраста с НС, морфологически классифицируемым как ФСГС, резистентным к стероидной терапии [1, 2, 5].

Диагностика наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

При тяжелых формах ВНС у новорожденного диагностируют симптомокомплекс: выраженные периферические и полостные отеки, протеинурия более $>10\text{--}100$ г/л и гипоальбуминемия менее $<10\text{--}15$ г/л [1]. Почечная функция остается нормальной в первые месяцы жизни у детей с ВНС. Уровни артериального давления у новорожденных с НС могут быть низкими из-за гипопроteinемии или повышенными, если почечная недостаточность уже присутствует [1–3, 7].

Морфологическое исследование

Гистологическое исследование биоптатов почки исторически использовалось в качестве ключе-

вого диагностического и прогностического критерия для детей с со стероид-резистентным НС, но современные данные показывают гистологическую гетерогенность, результаты биопсии могут не коррелировать с генетическими результатами [1, 2]. По этим причинам в случаях первичной резистентности НС к стероидам быстрое генетическое тестирование может устранить необходимость в биопсии почки в диагностических целях. Генетическое тестирование является менее инвазивным методом диагностики ВНС, что имеет особое значение у детей, для которых генетическая этиология наиболее вероятна [1, 2, 7]. Только в случае недоступности быстрого генетического тестирования результаты биопсии почки могут направить клинициста к наиболее вероятному генетическому диагнозу, но чаще всего при наследственном ВНС у ребенка обнаруживают ДМС или ФСГС, по ответу на преднизолонотерапию гормонорезистентные. До биопсии целесообразно выполнить мутационный анализ для определенных генов (WT1, PAX6, LAMB2, NPHS1, NPHS2, NPHS3) [2].

В настоящее время авторитетные ученые указывают на то, что почечная биопсия не раскрывает этиологию ВНС у детей [1, 2, 5, 7]. Генетические дефекты могут вызывать несколько типов гломерулярных поражений, чаще таких как ФСГС, ДМС, эти результаты совпадают у многих детей с ВНС [2]. Кроме того, негломерулярные признаки (дилатация канальцев, интерстициальный фиброз и воспаление) отмечают при всех формах ВНС [2]. Выявление выраженности гломерулярного склероза и интерстициального фиброза может помочь в оценке стратегии лечения детей с ВНС. С другой стороны – участки поражения являются очаговыми, результаты биопсии могут вводить в заблуждение [2]. Поэтому для точной диагностики врожденного и инфантильного НС только генетический анализ является методом выбора [1, 2]. Анализ мутаций NPHS1 и NPHS2 оправдан у всех пациентов с ВНС [1, 2]. Если в этих генах не обнаружено мутаций или если клинические данные говорят о мутациях в гене WT1 или LAMB2, то рекомендуют анализ этих генов в генетических лабораториях [2]. Пренатальная диагностика в семьях с известным риском развития ВНС должна основываться на генетическом тестировании, когда это возможно [1, 2, 5, 7]. В случае отсутствия семейного анамнеза или если мутации у ребенка с ВНС не выявлены, генетическое тестирование является сложной задачей, поскольку секвенирование генов NPHS1 (29 экзонов) и NPHS2 (8 экзонов) занимает много времени и, как правило, невозможно в короткие сроки [2].

ВНС финского типа с мутацией NPHS1 можно подозревать внутриутробно на основании повышенных уровней альфа-фетопротеина в материнской сыворотке и амниотической жидкости. Если концентрация альфа-фетопротеина в околоплодных водах очень высока и ультразвуковое исследование не выявляет пороки развития у плода, то вероятным диагнозом является ВНС финского типа NPHS1. Однако гетерозиготные эмбриональные носители мутаций гена NPHS1 могут иметь временно повышенные уровни альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и материнской сыворотке, с учетом этого рекомендуется повторное измерение альфа-фетопротеина в амниотической жидкости до 20-й недели беременности в случаях с высокими уровнями альфа-фетопротеина [1, 7].

Генетическое исследование

Следует особо подчеркнуть, что первостепенное диагностическое значение при ВНС и ИНС у детей имеет молекулярно-генетическое исследование, а метод биопсии почки с последующим морфологическим, электронно-микроскопическим исследованием полученного материала уходит на второй план [1, 2]. R. Preston et al. (2019) [2] указывают на то, что генетическое исследование при ВНС и ИНС имеет важное клиническое значение. При ВНС и ИНС генетическое тестирование должно быть выполнено до начала иммуносупрессивной терапии и проведения биопсии почки. Генетическое тестирование необходимо при принятии решений в отношении целесообразности проведения биопсии почки, интенсивности и продолжительности иммуносупрессии и предтрансплантационной терапии [1, 2]. Отрицательный результат не исключает генетическое заболевание, поскольку мутации могут быть пропущены, в зависимости от используемой методологии и анализа. Также мутация может присутствовать в гене, не охватываемом выбранным тестом [2]. Мутационный скрининг должен быть доступным для пациентов с первичными формами стероид-резистентного НС. Наличие внепочечных проявлений, указывающих на генетический синдром, делает целесообразным скрининг связанных с ним генов [2].

R. Preston et al. (2019) [2] рекомендуют мутационный скрининг стероидорезистентного НС у детей как метод параллельного секвенирования на панели next-generation sequencing (NGS) [2]. (рисунок). R. Preston et al. (2019) [2] считают, что клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом эффективно в диагностике стероидорезистентного НС у детей [2]. Этот метод позволяет клиницистам оценить и

предположить вероятный ответ на иммуносупрессивную терапию, скорость прогрессирования до терминальной почечной недостаточности и риск рецидива после трансплантации.

Современная стратегия терапии врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

Моногенный ВНС и ИНС у детей чаще резистентны к терапии стероидами, после получения положительного результата генетического теста необходимо рассмотреть вопрос о прекращении преднизолонотерапии, если не было получено клинического эффекта, таким образом, защищая пациентов от побочных эффектов такого лечения [1–3]. Однако в литературе имеются данные о частичном ответе на стероиды, терапию циклоспорином-ингибитором кальцинейрина у пациентов со специфическими мутациями генов WT1, NPHS2, PLCE1. В таких случаях советуют продолжение терапии до достижения клинического улучшения [1–3].

Цель терапии ВНС у детей в течение первых недель и месяцев установления диагноза состоит в том, чтобы контролировать отечный синдром, предотвратить осложнения, такие как вторичная инфекция и тромбозы, обеспечить оптимальное питание для нормального роста и развития [1, 7]. В большинстве случаев трансплантация почки является единственным методом лечения при наследственном ВНС и ИНС у детей [1, 7].

H. Jalanko, C. Holmberg (2016) [1] обосновывают стратегию терапии детей с первичным врожденным нефротическим синдромом (табл. 2).

Большая потеря белка с мочой имеет решающее значение для принятия терапевтических решений. Постоянная протеинурия более $> 10\text{--}100$ г/л неизбежно приводит к тяжелой гипоальбуминемии, гипопроteinемии, опасному для жизни гиповолемическому кризу (предшоку), тромботическим осложнениям, иммунодефициту и развитию инфекций [1–7].

Показаны внутривенно капельно инфузии альбумина с использованием центральных венозных катетеров с целью коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии, отеков. Тактика лечения заключается в инфузии внутривенно капельно 20% раствора альбумина, затем в конце введение фуросемида/лазикса (0,5 мг/кг). H. Jalanko, C. Holmberg (2016) [1] рекомендуют проводить в начале три 2-часовых инфузии (начальная доза 1–5 мл / кг на инфузию) и через несколько недель продолжать в виде одной 6-часовой инфузии в течение ночи (до 15–20 мл / кг / каждую ночь, 3–4 г / кг альбумина) [1].

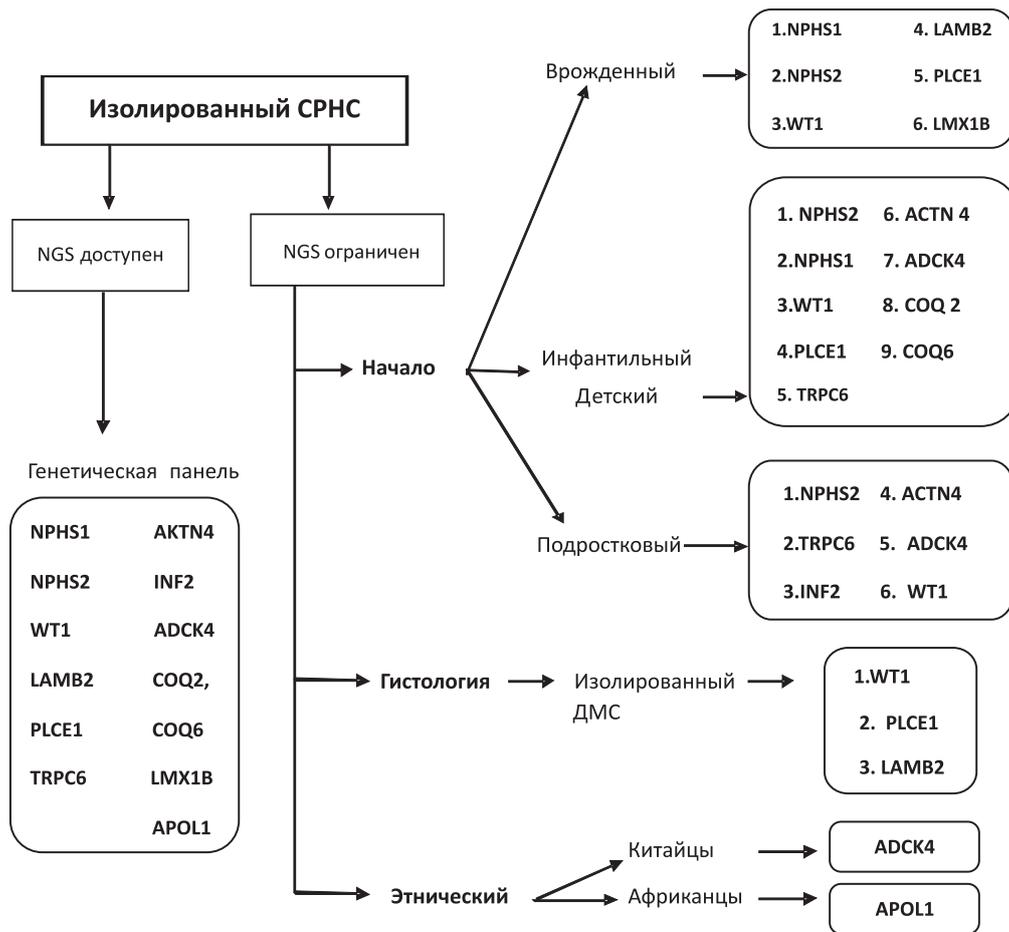


Рисунок. Мутационный скрининг у детей с изолированным стероид-резистентным НС. Если высоко производительный метод параллельного секвенирования (NGS-технология) доступен, скрининг должен использовать генную панель, включая, но не ограничивая, наиболее распространенные моногенные причины СРНС. Если технология NGS недоступна, гены могут скринироваться в числовом порядке для каждой возрастной группы. Этнос и гистологические находки требуют преимущественный скрининг определенных генов по R. Preston et al. (2019) [2]. ВНС – врожденный нефротический синдром; ИНС – инфантильный нефротический синдром.

Figure. Mutational screening in children with isolated SRNS. If next-generation sequencing (NGS) technology is accessible, screening should utilise a gene panel including, but not limited to, the most common monogenic causes of SRNS. If NGS technology is inaccessible, genes should be screened in numerical order of frequency per age group. Ethnicity and histological findings should trigger preferential screening of certain genes. From R. Preston et al (2019) [2]. Legend: CNS–congenital nephrotic syndrome; INS–infantile nephrotic syndrome.

В.С. Reynolds et al. (2015) детям с ВНС назначают инфузии внутривенно капельно 20 % раствора альбумина в дозе от 6 до 1,5 г/кг/сут продолжительностью 6 ч или 2–3 ч, при достижении уровня альбумина сыворотки ≥ 30 г/л частоту инфузий 20 % альбумина снижают, переходя на альтернирующий (через день) или каждые 72 ч режим введения [36].

Протеинурия приводит к тяжелой гипоальбуминемии, дефициту антитромбина III, развитию тромботических осложнений у детей с ВНС и ИНС [1, 4, 37]. Гипоальбуминемия, гиповолемия, дефицит антитромбина III у детей с ВНС обосновывают проведение противотромботической терапии [1, 4, 37]. Пациенты с НС финского типа (вследствие мутации гена NPHS1) успешно лечатся варфарином натрия в возрасте 3–4 нед [1].

Перед хирургическими или сосудистыми процедурами варфарин прекращают и внутривенно капельно вводят антитромбин III (50 МЕ/кг) [1]. Детям с ВНС, имеющим выраженный дефицит антитромбина III вследствие потери его с мочой, обоснована внутривенно капельно инфузия антитромбина-III [1, 37]. Мы назначаем детям с НС для профилактики тромботических осложнений низкомолекулярные гепарины [4].

Считают, что у некоторых детей с ВНС может быть достигнуто снижение экскреции белка при использовании комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и индометацина [1,3]. Антипротеинурическая терапия включает ингибитор АПФ каптоприл 1–5 мг/кг/сут в течение нескольких недель, если эффект снижения протеинурии через несколько недель

не получен, то добавляют блокаторы ангиотензин II – рецепторов (лозартан 0,4–1,3 мг/кг/сут) с обязательным контролем функции почек и калия [1, 3]. Дети с НС вследствие мутации NPHS1 или NPHS2 не отвечают на эту терапию. В рефрактерных случаях ВНС авторы прибегают к терапии индометацином 1–5 мг/кг/сут [1, 3]. В.С. Reynolds et al. (2015) детям с ВНС назначают индометацин в меньшей дозе 0,7–1,8 мг/кг/сут [36]. Мы не прибегаем к назначению индометацина новорожденным и младенцам с ВНС и выраженными отеками с учетом его повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поддержку жидкости и электролитов, развития кератопатии и ретинопатии (вследствие отложения его метаболитов в сетчатке и роговице). В литературе нам не встретилось работ, указывающих на применение при ВНС у детей менее опасных селективных ингибиторов циклооксигеназы ЦОГ-2.

Вследствие протеинурии и развития гипоальбуминемии у новорожденных и грудных детей с НС часто наблюдается низкий уровень сывороточного тироксин-связывающего глобулина, общего тироксина, концентрация которых коррелирует с протеинурией. Тиреотропный гормон (ТТГ) в крови новорожденных с НС нормальный в первые недели жизни, затем повышается, в течение нескольких недель развивается гипотиреоз. Тироксин назначают новорожденным детям с ВНС утром по 6,25–12,5 мкг/сут под контролем уровня Т4, ТТГ в крови.

Из-за снижения в крови общего белка и альбумина, иммуноглобулина IgG, компонентов системы комплемента, использования постоянных внутривенных катетеров дети с ВНС подвержены бактериальным инфекциям, развитию сепсиса. Рекомендованное профилактическое применение антибиотиков детям с ВНС не помогает и вызывает только резистентность штаммов микроорганизмов [1, 3]. Профилактическое использование внутривенной инфузии иммуноглобулина может снизить частоту бактериальных и вирусных инфекций. Парентеральная антибактериальная терапия должна быть начата незамедлительно при бактериальной инфекции. В тяжелых случаях ВНС у детей показаны инфузии иммуноглобулина в комбинации с антибиотиками, что дает положительный ответ при септической инфекции [1, 3, 7].

Дети с тяжелым ВНС должны получать высокоэнергетическую (130 ккал / кг в день) и белковую (3–4 г / кг в день) диету (грудное молоко и молочные смеси, а также дополнительный белок дается в виде белкового продукта на основе казеина) [1,3].

Таблица 2 / Table 2

Ведение детей с первичным врожденным нефротическим синдромом [1] Management of infants with primary Congenital Nephrotic Syndrome [1]

Парентеральное замещение белка
Инфузии внутривенно капельно 20 % альбумина по мере необходимости
Дозировка 3–4 г/кг/сут при тяжелом НС
1–3 инфузии/сут (днем или ночью)
Фуросемид (0,5 мг/кг) внутривенно в конце инфузии альбумина
Необходим катетер для глубоких вен
Питание
Гиперкалорийная диета (130 ккал/кг/день)
Добавка белка (4 г/кг/день)
Добавка липидов
Мультивитамины
Добавки кальция и магния (калия)
Назогастральный зонд или гастростома для правильного кормления
Медикаментозное лечение
Антикоагулянты (варфарин, внутривенно инфузия анти-тромбина – АТIII)
L-тироксин
Парентерально антибиотики при бактериальной инфекции, иммуноглобулины
Антипротеинурические препараты (ингибитор АПФ, блокатор ангиотензина II-рецептора, индометацин)
Диализ
Терминальная почечная недостаточность
После нефрэктомии – трансплантация
Трансплантация
До начала / после диализа
Пересадка почки при достижении массы тела > 10–15 кг

Дети получают витамин D₃ (1000 МЕ/сут) и кальций (500–1000 мг/день), магний (50 мг/день) и калий с отдельным приемом. Ежедневное потребление воды составляет у детей с ВНС 100–130 мл/кг [1, 3].

Ведение детей с ВНС является сложной задачей. Превентивная нефрэктомия и перитонеальный диализ детям с ВНС с целью снижения протеинурии и дозы 20 % альбумина для внутривенных инфузий активно обсуждается [1, 3, 7, 38].

Авторитетными учеными С. Holmberg et al. [1, 3, 7] два десятилетия назад предложено проводить детям с ВНС (NPHS1) финского типа двустороннюю нефрэктомию и диализ при достижении массы тела 7 кг, ранней трансплантации почки при достижении массы тела 10 кг. В настоящее время финские ученые [1, 3, 7] рекомендуют тактику лечения детей с ВНС, которая заключается в ежедневных внутривенных инфузиях 20 % альбумина, проведении двусторонней нефрэктомии

и перитонеального диализа (ПД) с целью ранней почечной трансплантации при достижении массы тела 10–15 кг [1].

С целью снижения потерь белка и частоты внутривенных инфузий альбумина Н. Jalanko, С. Holmberg (2016) детям с ВНС (NPHS1) финского типа осуществляют одностороннюю нефрэктомия, полагая, что пересадка почки может быть отложена до достижения массы тела 10–15 кг, или двустороннюю нефрэктомия и постоянный перитонеальный диализ, трансплантацию почки при достижении массы тела 10–15 кг [1].

В настоящее время Н. Jalanko, С. Holmberg (2016) [1] обосновывают проведение трансплантации почки детям с ВНС, имеющим массу тела 10–15 кг, но еще десять лет назад авторы указывали, что почечная трансплантация детям с ВНС (NPHS1) возможна при достижении массы тела 9 кг [3]. По данным литературы, возраст детей с ВНС (NPHS1) на момент односторонней нефрэктомии составляет 4–11 мес (NPHS1), возраст детей к моменту двусторонней нефрэктомии и диализа варьирует от 1,5–3 [35] до 7–16 мес [1, 35, 38].

Другие центры осуществляют консервативный подход к ведению детей с ВНС и сохранной функцией почек, который сочетает внутривенные инфузии альбумина и антипротеинурическое лечение (блокаторы АПФ и индометацин) и/или одностороннюю нефрэктомия с целью уменьшения протеинурии и количества внутривенных инфузий альбумина, начала перитонеального диализа при развитии почечной недостаточности [38]. Действительно, используя консервативный подход к ведению детей с ВНС, можно сохранить функцию почек и продлить время до начала диализа. Однако редкость ВНС финского типа у детей затрудняет проведение сравнительных клинических исследований эффективности односторонней или двусторонней нефрэктомии и консервативной терапии.

Двусторонние нефрэктомии с последующим диализом, почечной трансплантацией практикуются в крупных педиатрических центрах, однако S. Dufek et al. [38] считают, что консервативное лечение может быть эффективным методом ВНС у детей. Опубликованы S. Dufek et al., the European Society for Paediatric Nephrology Dialysis Working Group [38] результаты сравнительного исследования ВНС (NPHS1) у 25 детей, подвергшихся двусторонней нефрэктомии, и у 17 детей, получающих консервативную терапию. Количество септических или тромботических эпизодов были сопоставимы между сравниваемыми группами. Возраст детей на момент двусторонних нефрэктомий и диализа со-

ставил 7–16 мес. При окончательном наблюдении (средний возраст 34 мес) из 25 у 20 (80%) детей с нефрэктомией выполнена трансплантация почки, у одного – летальный исход. В группе консервативной терапии 9 (53%) детей были без диализа, 4 (24%) – выполнена трансплантация почки, в двух случаях констатирован летальный исход. Авторы заключают, индивидуальный подход с длительным консервативным лечением может быть разумной альтернативой до начала двусторонних нефрэктомий и диализа, почечной трансплантации у детей с ВНС (NPHS1). Авторы считают, необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения показаний к нефрэктомии. Вопрос о том, является ли односторонняя нефрэктомия эффективной для детей с ВНС, которые остаются с выраженной симптоматикой, или следует таким детям переходить к двусторонней нефрэктомии, требует дальнейшего изучения [38]. Известно, что у детей с ВНС после односторонней нефрэктомии возникает нарушение почечной функции в единственной почке с прогрессированием, требующим проведения перитонеального диализа.

В современной стратегии заместительной почечной терапии детям с ВНС существуют 2 направления: консервативная терапия и ранняя трансплантация почки при достижении массы тела 9–15 кг, в этом случае почки удаляют и трансплантируют детям с ВНС при одной и той же операции; проведение двусторонней нефрэктомии одномоментно (или поэтапно одной, затем второй почки) и перитонеального диализа, почечной трансплантации при достижении массы тела 10–15 кг [1, 3, 7, 38–42].

Трансплантация почки стала общепризнанным методом терапии для большинства детей с ВНС и ИНС [1, 2, 7, 9, 38–42]. Рецидив НС в трансплантате встречается редко, у некоторых детей с финским типом ВНС (NPHS1) после трансплантации вырабатываются антитела к нефрину. Лечение рецидива НС после трансплантации у детей цитостатиками и плазмаферезом, ритуксимабом приводит к ремиссии [1, 2, 7, 39–42]. Развитие нефропатии почечного аллографта у детей с ВНС и ИНС является серьезной проблемой. Дети с наследственным моногенным стероид-резистентным ВНС имеют более низкую частоту рецидивов после трансплантации почки [1, 3, 7, 13, 39–42]. Рецидивы НС после трансплантации почки установлены в 25,8% у детей без генетического заболевания, в 4,5% у детей с наследственным НС [13].

Опубликованы результаты успешной трансплантации почки реципиентам с ВНС и ИНС [9,

13, 38–42]. Y. Hamasaki et al. (2018) [41] представили катамнез 14 детей с ВНС, которым проводилась заместительная почечная терапия диализом в $2,4 \pm 1,3$ года, трансплантация почки – в $5,2 \pm 2,0$ года. Средний срок наблюдения детей после трансплантации составил $14,3 \pm 8,9$ года. У двух пациентов после трансплантации почки наблюдалась рецидивирующая протеинурия, одному – была проведена повторная трансплантация, у второго – достигнута полная ремиссия после интенсивной иммуносупрессивной терапии [41].

По результатам исследования T. Hölttä, M. Bonthuis, K. Van Stralen et al., ESPN/ERA-EDTA (2016) [42], у детей с ВНС (NPHS1) и САКУТ-синдромом сопоставимы 5-летняя выживаемость после трансплантации (91 %) и выживаемость почечного аллографта (89 %). По данным литературы, 5-летняя выживаемость пациентов с ВНС и ИНС после трансплантации составляет более 90 %, а выживаемость почечного алографта – более 80 % [1, 3, 7, 40]. Вторая трансплантация почки детям с ВНС и ИНС неизбежна, когда дети становятся более взрослыми [1–3, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-генетические особенности наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей обусловлены мутациями генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, гломерулярной базальной мембраны, цитоскелета ножек подоцита. В международной практике с целью ранней диагностики и определения терапии гормонорезистентного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала иммуносупрессивной терапии и до проведения биопсии почки. Мутационный скрининг генов показан при наследственных вариантах врожденного (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B) и инфантильного (NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6) нефротического синдрома у детей. Частота обнаружения мутации NPHS1 остается высокой среди нефинских случаев ВНС. В международной практике с целью ранней диагностики и определения терапии гормонорезистентного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей используют современные методы мутационного скрининга, биопсия почки отходит на второй план.

В современной стратегии заместительной почечной терапии детям с ВНС и ИНС существуют 2 направления: консервативная терапия и ран-

няя трансплантация почки при достижении массы тела 9–15 кг, в этом случае почки удаляют и трансплантируют детям с ВНС при одной и той же операции; проведение двусторонней нефрэктомии одномоментно (или поэтапно одной, затем второй почки) и перитонеального диализа, почечной трансплантации при достижении массы тела 10–15 кг. Исследования демонстрируют 5-летнюю выживаемость пациентов с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом после почечной трансплантации более 90 %, выживаемость почечного аллографта – более 80 %.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer, 2016;1:753–769. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
- Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):195–210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6
- Jalanko H, Holmberg C. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer, 2009;1:601–619
- Савенкова НД, Папаян АВ. Врожденный и инфантильный нефротический синдром. *Клиническая нефрология детского возраста*. Папаян АВ, Савенкова НД, ред. Левша, СПб, 2008; 252–258 [Savenkova ND, Papayan AV. Congenital and infantile nephrotic syndrome. *Clinical nephrology of childhood*. Red: Papayan AV, Savenkova ND. Lefty, St. Petersburg, 2008;252–258 (In Russ.)]
- Boyer O, Tory K, Machuca E, and Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer, 2016;1:805–837. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
- Kestilla M, Lenkkeri U, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin — is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1(4):575–582
- Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121–2128. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
- Kari J, Montini G, Bokenhauer D. et al. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29 (11):2173–2180. doi: 10.1007/s00467-014-2856-x
- Habib R, Gubler M, Antignac C. Syndrome nephrotique congenital ou infantile avec sclerose mesangiale diffuse. *Ann Pediatr* 1990;37(2):73–77
- Hinkes B, Mucha B, Vlangos C. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2). *Pediatrics* 2007;119(4):907–919. doi: 10.1542/peds.2006-2164
- Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:365–371. doi: 10.1681/ASN.2007040452
- OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ, 2019. Mode of access: <http://www.omim.org/>, free. Title of screen
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;7;10(4):592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614. 29
- Cil O, Besbas N, Duzova A et al. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:1279–1287. doi: 10.1007/s00467-015-3058-x

15. Li GM, Cao Q, Shen Q, Sun L, Zhai YH et al. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2018; 1:382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y
16. Gbadegesin R, Hinkes B, Hoskins B. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis IDMS. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1291–1297. doi: 10.1093/ndt/gfm759
17. Hinkes B, Wiggins R, Gbadegesin R. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38(12):1397–1405. DOI: 10.1038/ng1918
18. Gilbert R, Turner C, Gibson J. Mutations in phospholipase C epsilon-1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. *Kidney Int* 2009;75:415–419
19. Boyer O, Benoit G, Gribouval O. Mutational analysis the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):445–452. doi: 10.1136/jmg.2009.076166
20. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1-st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993;7:347–353
21. Nishi K, Inoguchi T, Kamei K et al. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol* 2019. doi: 10.1007/s10157-019-01732-7 [Epub ahead of print]
22. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr* 1967;24:729–731
23. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;76(4):585–593
24. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrom. *Pediatric Kidney Disease* Eds: D. F. Geary and F. Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 17. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_17
25. Wagner N, Wagner KD, Xing Y et al. The major podocyte protein nephrin is transcriptionally activated by the Wilms'tumor suppressor WT1. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3044–3056. doi: 10.1097/01.ASN.0000146687.99058.25
26. Hennaut E, Lolin K, Adams B et al. Phenotype-genotype heterogeneity in Denys-Drash syndrome and Frasier syndrome: experience in Brussels. *Pediatr Nephrol* 2015;9:1698
27. Zenker M, Aigner T, Wendler O et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13(21):2625–2632. doi: 10.1093/hmg/ddh284
28. Zenker M, Tralau T, Lennert T et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 2004;130(2):138–145. doi: 10.1002/ajmg.a.30310
29. Hasselbacher K, Wiggins R, Matejas V. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int* 2006;70(6):1008–1012. doi: 10.1038/sj.ki.5001679
30. Wühl E, Kogan J, Zurowska A et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet* 2007;143(4):311–319. doi: 10.1002/ajmg.a.31564
31. Van De Voorde R, Witte D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2006;118(2):501–505. doi: 10.1542/peds.2005-3154
32. Jeon IK, Kim SE, Kim SC. Novel compound heterozygous mutation in LAMC2 genes (c.79G>A and 382insT) in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 2014;41(4):322–324. doi: 10.1111/1346-8138.12413
33. Boyer O, Werner S, Yang F et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1216–1222. doi: 10.1681/ASN.2013020171
34. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017;32(10):1845–1850. doi: 10.1007/s00467-016-3462-x
35. Colin E, Cong EH, Mollet G et al. Loss-of-function mutations in WDR 73 are responsible for microcephaly and steroid resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95(6):637–648. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.011
36. Reynolds BC, Pikles CW, Lambert HJ et al. Dominant inheritance of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:2045–2050. doi: 10.1007/s00467-015-3177-4
37. Lau KK, Chan HH, Massicotte P, Chan AK. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2014;10 (3):169–176. doi:10.2174/1573396309666131209210310
38. Dufek S, Holttä T, Trautmann A et al. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant* 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy165
39. Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:2309–2317. doi: 10.1007/s00467-014-2781-z
40. Derakhshan A, Derakhshan D, Fallahzadeh MH, Basiatnia M. Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation in a child with congenital nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(1):150–152. doi: 10.4103/1319-2442.1741
41. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22 (3):719–726. doi: 10.1007/s10157-017-1508-4
42. Hölttä T, Bonthuis M, Van Stralen KJ et al. Timing of renal replacement therapy does not influence survival and growth in children with congenital nephrotic syndrome caused by mutations in NPHS1: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016;31(12):2317–2325. doi: doi.org/10.1007/s00467-016-3517-z

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

Сведения об авторах:

Authors information:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Чахалия Марта Игоревна

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ординатор 1-го года. Тел.: (812)4165286; E-mail: chakhalian93@mail.ru

Marta I. Chakhalian

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, resident of department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: chakhalian93@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.05.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 10.05.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© 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-

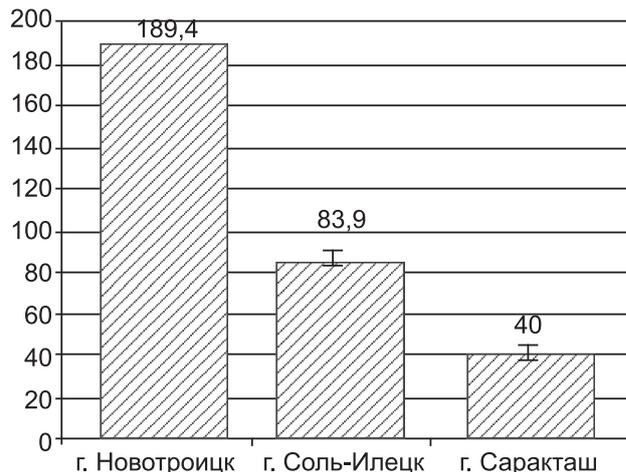


Рис. 1. Распространенность нефропатий у детей Оренбургской области /на 1000 (собственные данные).

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 внутривисочечной 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.

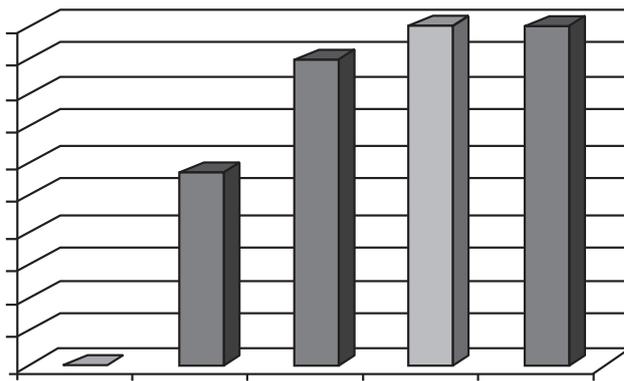


Рис. 2. Частота выявления синдрома артериальной гипертензии у пациентов с РН на разных стадиях ТИПП [30].
Figure 2. The frequency of detection of arterial hypertension in patients with PH at different stages of TIPP [30].

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

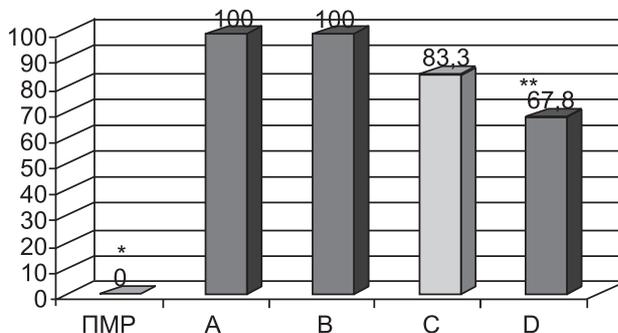


Рис. 3. Частота обострений ренальной инфекции у детей с ТИБП [30].
Figure 3. The frequency of exacerbations of renal infection in children with TIBP [30].

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

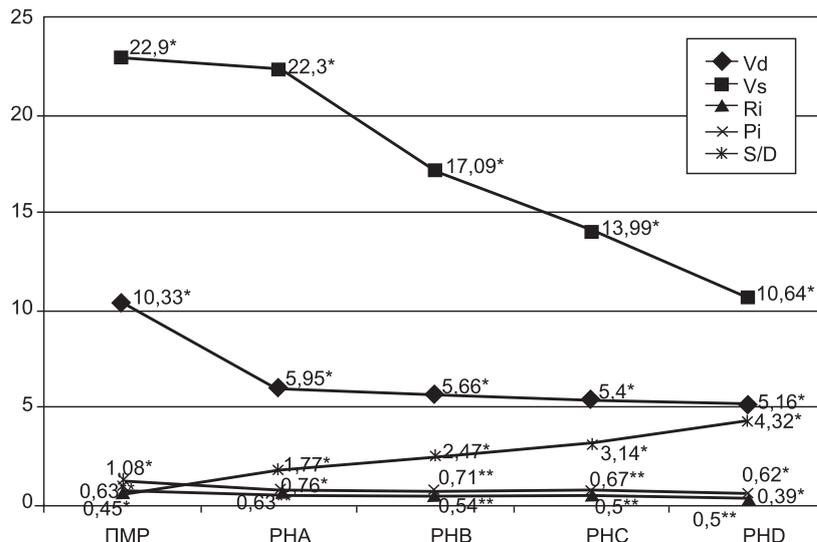


Рис. 4. Показатели доплерографии сосудов почек у детей с ПМР без признаков нефросклероза и с ТИБП [30]. *p<0,05, **p>0,05.
Figure 4. Indicators of Doppler blood vessels of the kidneys in children with MTCT without signs of nephrosclerosis and with TIBP [30].

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 гиперфилтрации, 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 поствакулитного 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].

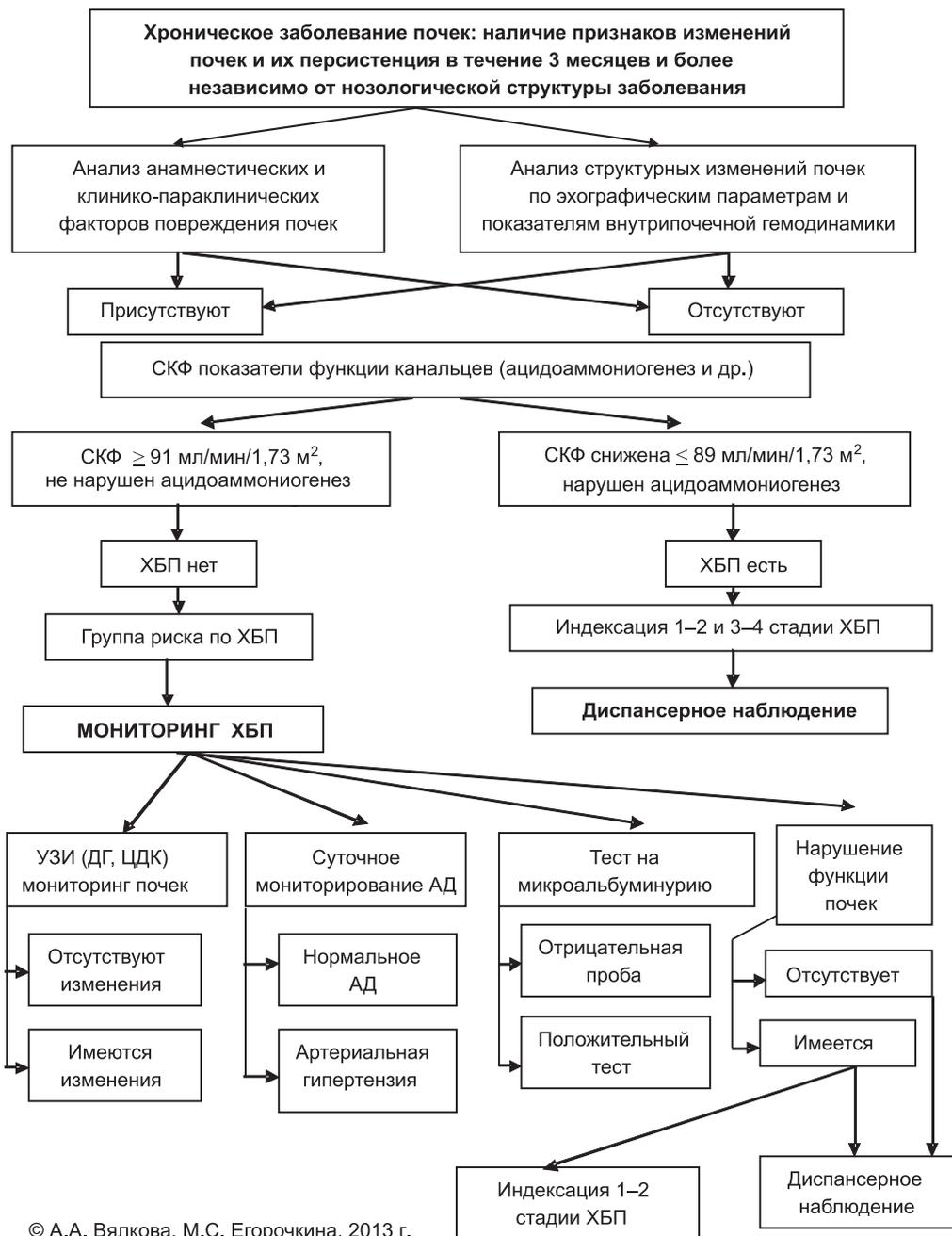
Патогенетические факторы развитие почечного поражения вызывают гемодинамические эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Основополагающая роль принадлежит стимуляции ее медиаторами ангиотензином-2, гиперпродукцией просклеротических биологически активных веществ: vasoактивных субстанций с поражением 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,



© А.А. Вялкова, М.С. Егорочкина, 2013 г.

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

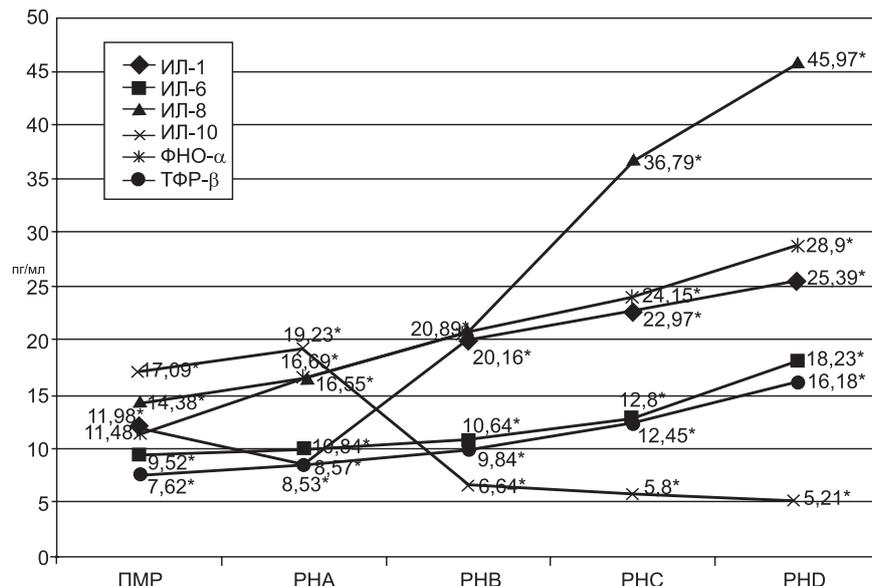


Рис. 6. Динамика суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста у пациентов с ПМР и РН на разных стадиях ТИПП [30]. * $p < 0,05$.
Figure 6. Dynamics of daily urinary excretion of cytokines and growth factors in patients with MUR and PH at different stages of TIPP [30].

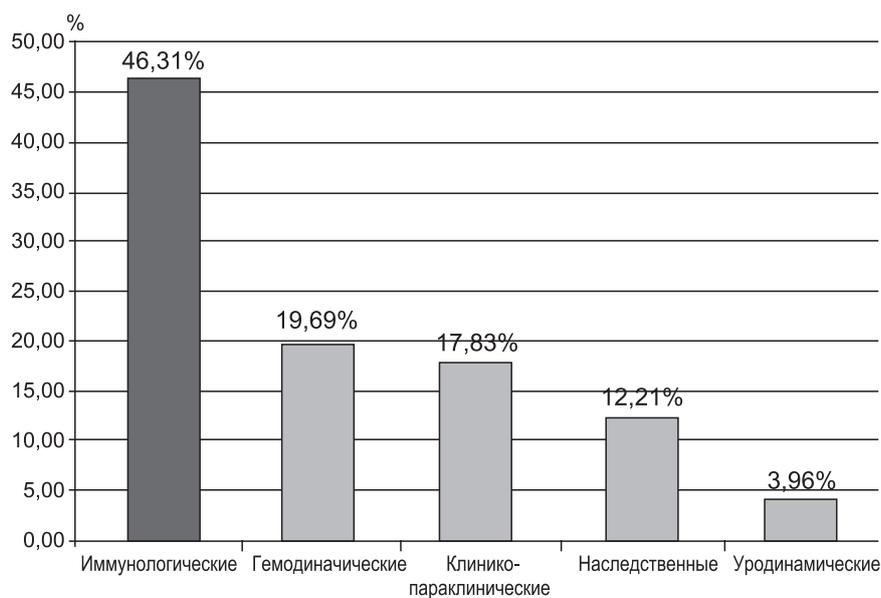


Рис. 7. Вклад предикторов в прогрессирование ТИБП у детей [30].
Figure 7. Contribution of predictors to the progression of TIBP in children [30].

- 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 ТИБП у детей на основании доказанных закономерностей формирования ТИПП [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 немунным 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].

Маркерами 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 гипертонии 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

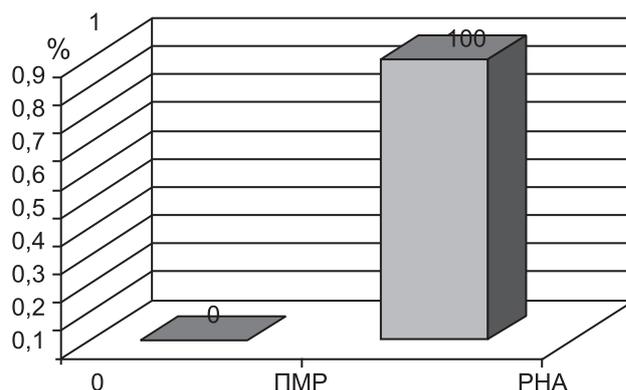


Рис. 8. Частота выявления альбуминурии/протеинурии у пациентов с ПМР и РН А [33]. * $p < 0,05$.

Figure 8. The incidence of albuminuria/proteinuria in patients with PMR and PH A [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 расслабления 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

© И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова, 2019
УДК [616.61-036.12 + 616.12-008.331.1]-053.2

*И.А. Каримджанов**, *Г.Х. Исканова*, *Н.А. Исраилова*

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Кафедра детских болезней №2 Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент, Узбекистан

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены материалы течения хронической болезни почек (ХБП) у детей с артериальной гипертензией (АГ). Показана взаимосвязь между ХБП и АГ, где установлено ускорение прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности при наличии АГ. Регулирование АГ у детей является обязательным в лечении ХБП в связи с тем, что АГ своевременно не устанавливается, недостаточно контролируется и зачастую маскируется. Нарушение регуляции сосудов, перегрузка жидкостью, повышенный сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление в отдельности или в комбинации могут привести к АГ при ХБП. Использование современных методов для мониторинга и контроля АД имеет решающее значение для улучшения управления АГ и предотвращения повреждения органов-мишеней у детей. Круглосуточные измерения АД являются важным инструментом в определении прогноза и лечения детей с ХБП. Для выявления нарушения функции почек при ХБП используются большое количество биомаркеров. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), креатинин сыворотки и цистатин С сегодня используются в качестве биомаркеров почечной недостаточности. В последнее время биомаркеры, включая KIM-1, LFABP, NGAL и IL-18, предложены как маркеры острого повреждения почек, и они могут оказаться полезными в будущем при раннем выявлении прогрессирования ХБП у детей. У новорожденных и детей раннего и старшего возраста АГ появляется из-за реноваскулярных и паренхиматозных заболеваний.

АГ считается маркером тяжести ХБП и является фактором риска при прогрессирующем ухудшении функции почек, а также развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Симпатическая гиперактивность, избыточное образование свободных радикалов, уменьшенная биодоступность оксида азота (NO) и чрезмерное продуцирование ангиотензина II приводит к повышению АД. Ожирение или увеличение индекса массы тела (ИМТ) в настоящее время рассматривают как фактор риска не только для сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, но также и для ХБП. Гиперурикемия и ХБП тесно связаны между собой, так как накопление мочевой кислоты связано с АГ, метаболическим синдромом и микроальбуминурией, которые также являются факторами риска прогрессирования ХБП. АГ оказывает пагубное воздействие на органы-мишени, включая почки, глаза и сердце. Модификации образа жизни, контроль массы тела, здоровое питание, снижение потребления натрия, поддерживающие упражнения и основная лекарственная терапия с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) могут замедлить прогрессирование ХБП у детей.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

*I.A. Karimdzhanov**, *G.K. Iskanova*, *N.A. Israilova*

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN: PROBLEMS OF ARTERIAL HYPERTENSION

Department of Children's Diseases №2 of Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

The review contains materials on the course of chronic kidney disease (CKD) in children with arterial hypertension (AH). The relationship between CKD and AH was shown, where hastening of CKD progression to end-stage renal failure in the presence of AH was established. The regulation of AH in children is necessary for the treatment of CKD, because AH is not established on time, is not well controlled and is often masked. Impaired vascular regulation, fluid overload, increased cardiac output, and peripheral vascular resistance, alone or in combination, can lead to hypertension in CKD. The use of modern methods for monitoring and controlling blood pressure is crucial to improve the management of AH and prevent damage to target organs in children. 24-hour blood pressure measurements are an important tool in determining the prognosis and treatment of children with CKD. To identify impaired renal function in CKD, a large number of biomarkers are used. Glomerular filtration rate (GFR), serum creatinine and cystatin C are currently used as biomarkers for renal failure. Recently, biomarkers, including KIM-1,

*Каримджанов И.А. 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2.
Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2.
Тел.: (998)903515346; E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9356-4870

LFABP, NGAL, and IL-18 have been proposed as markers of acute kidney injury, and they may be useful in the future for early detection of CKD progression in children. In newborns and children of early and older age, hypertension occurs due to renovascular and parenchymal diseases.

AH is considered a marker of CKD severity and is a risk factor for progressive deterioration of kidney function, as well as the development of cardiovascular diseases. Sympathetic hyperactivity, excessive formation of free radicals, reduced bioavailability of nitric oxide (NO) and excessive production of angiotensin II leads to an increase in blood pressure. Obesity or an increase in body mass index (BMI) is currently considered as a risk factor not only for cardiovascular diseases and diabetes but also for CKD. Hyperuricemia and CKD are closely related, as the accumulation of uric acid is associated with hypertension, metabolic syndrome and microalbuminuria, which are also risk factors for the progression of CKD. AH has a detrimental effect on target organs, including the kidneys, eyes, and heart. Lifestyle modifications, weight control, healthy eating, reduced sodium intake, maintenance exercises and basic drug therapy using angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin receptor blockers can slow the progression of CKD in children.

Keywords: children, chronic kidney disease, arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitor

Для цитирования: Каримджанов И.А.*, Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. Нефрология 2019; 23 (5): 47–55. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55

For citation: Karimdzhanov I.A.*, Iskanova G.K., Israilova N.A. Chronic kidney disease in children: problems of arterial hypertension. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 47–55 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) у детей при хронической болезни почек (ХБП) встречается в несколько раз чаще, чем в общей детской популяции, достигая 45–60% у диализных больных [1, 2].

Известны исследования, в которых показано ускорение прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности при наличии АГ [3–5]. К сожалению, АГ своевременно не устанавливается далеко не всегда и часто недостаточно контролируется, несмотря на то, что коррекция АГ у детей является обязательным компонентом в лечении ХБП [6, 7].

Нарушение регуляции сосудов, перегрузка жидкостью, повышенный сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление в отдельности или в комбинации могут привести к АГ при ХБП [8, 9]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обусловленная возможно повреждением почечной ткани с участками гипоперфузии, приводит к ангиотензин-II-опосредованной вазоконстрикции, удержанию соли и воды, симпатической гиперактивности, что и способствует АГ при ХБП [4, 10, 11]. Характерные изменения и осложнения АГ, как самостоятельный фактор прогрессирования ХБП у детей, приводят к летальным исходам от сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Использование современных методов для мониторинга и контроля АД имеет решающее значение для улучшения управления АГ и предотвращения повреждения органов-мишеней [13, 14]. В то же время, диагностика и лечение АГ у детей

с ХБП остается проблемой на сегодняшний день. Антигипертензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), обеспечивают ренопротекцию и замедляют прогрессирование ХБП, особенно при протеинурии. Однако их использование при ХБП у детей часто ограничивается такими побочными эффектами, как гиперкалиемия [14, 15].

Мониторинг АД и соблюдение диеты являются факторами регулирования АГ, вместе с тем, они являются трудно контролируруемыми у детей [16].

АГ у детей с ХБП

ХБП у детей характеризуется длительным прогрессирующим нарушением функции почек, что в результате приводит к недостаточности функций органов-мишеней [17]. Международное общество нефрологов по почечным болезням (KDIGO) определило педиатрическую ХБП с точки зрения прогрессирования в пять этапов: I стадия с нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м²; II стадия с начальным снижением СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²; IIIa стадия с умеренным снижением СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²; IIIb стадия с существенным снижением СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²; IV стадия с выраженным снижением СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²; V стадия терминальная ХБП < 15 мл/мин/1,73 м² [18].

Для выявления нарушения функции почек при ХБП используются большое количество биомаркеров. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), креатинин сыворотки и цистатин С сегодня используются в качестве биомаркеров почечной недостаточности. В последнее время биомаркеры,

включая KIM-1, LFABP, NGAL и IL-18, были предложены как маркеры повреждения почек, и они могут оказаться полезными в будущем при раннем выявлении прогрессирования ХБП у детей [19].

В отчете о диагностике, оценке и лечении высокого артериального давления у детей и подростков АГ у детей определяется как среднее систолическое или диастолическое АД, равное или превышающее 95-й перцентиль по возрасту, полу и росту, измеренное 3 раза. Предгипертензия у детей характеризуется средними показателями между 90-м и 95-м перцентилями [1, 20–22].

АГ у детей в общей популяции встречается достаточно редко, с распространенностью до 3–9%, однако у детей с ХБП распространенность возрастает до 50% и более [4, 5, 23]. В когортных исследованиях SKiD у 54% детей с ХБП обнаружена АГ, в то время как реестр NAPRTCS выявил АГ у 76,6% больных [24, 25].

Этиология АГ бывает различной в зависимости от диагноза. У новорожденных и детей раннего возраста АГ появляется из-за реноваскулярных заболеваний, таких как почечный венозный тромбоз, стеноз почечной артерии и других почечных паренхиматозных заболеваний. АГ чаще встречается у недоношенных новорожденных с постнатальной острой почечной травмой, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, хроническими заболеваниями легких [2, 4, 26].

В то же время, у детей более старшего возраста и подростков наиболее частыми причинами АГ являются характерные почечные паренхиматозные и реноваскулярные заболевания [3, 27].

У детей с ХБП чаще всего встречается АГ вторичного генеза, поскольку повышение АД является общим следствием повреждения и снижения функции почек [1–3].

Исследования показали, что у 52% пациентов с ХБП, у которых проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), определялась АГ, у больных детей, находящихся на диализе – у 76%, у 57% из них были случаи неконтролируемой АГ [28, 29].

Патогенез АГ при ХБП у детей

АГ и ХБП неразрывно связаны между собой, ухудшение состояния одного усугубляет состояние другого [10]. АГ считается маркером тяжести ХБП и является фактором риска при прогрессирующем ухудшении функции почек, а также развитии сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31]. АГ повышается с уменьшением СКФ и приводит к снижению производства филтратата, вследствие чего почки не могут выделять объем филтратата, необходимого для поддержания нормального АД [5].

Симпатическая нервная система играет решающую роль на уровне почек при прогрессировании и сохранении АГ у детей. Симпатическая гиперактивность отмечена при ХБП и считается, что она опосредована избыточным образованием свободных радикалов, уменьшенной биодоступностью оксида азота (NO) и чрезмерным продуцированием ангиотензина-II [32].

Свободные радикалы представляют собой реактивные молекулы, продуцируемые в результате окислительного стресса, которые индуцируют АГ, увеличивая ответный отток из черепа. Симпатическая система затем действует на афферентные артериолы почки, вызывая вазоконстрикцию, что приводит к уменьшению СКФ. Оксид азота (NO) оказывает ингибирующее действие на тонус сосудов. У пациентов с гипертензией существует дисбаланс между NO – сосудорасширяющим и другими сосудосуживающими компонентами [32, 33]. Известно, что NO также увеличивает ренин, предшественник РААС. РААС включает в себя несколько компонентов: ренин высвобождается юкстагломерулярными клетками почек в ответ на низкое АД, вызывая расщепление ангиотензиногена (предшественника, синтезированного в печени) на ангиотензин-I. Ангиотензин-I, в свою очередь, превращается в ангиотензин-II с помощью АПФ в легких. Ангиотензин-II представляет собой сосудосуживающий препарат, который накапливается у пациентов с ХБП и приводит к различным эффектам, вызывающим увеличение АД [34, 35]. Ангиотензин-II действует на гломерулярную зону коры надпочечников, чтобы высвободить альдостерон, увеличивая поглощение воды и поглощение натрия из дистальной трубки собирающего канала; усиливает барорецепторные рефлексы, приводя к потенцированию эффектов норадреналина в терминале симпатического нерва. Это стимулирует высвобождение антидиуретического гормона из гипофиза для увеличения поглощения воды и связанного с ней объема крови. АГ, масса нефрона и протеинурия являются тремя основными факторами риска прогрессирования [36, 37].

Увеличение белка в моче вызывается либо повреждением клубочковой капиллярной стенки, либо уменьшением тубулярной реабсорбции белка, что приводит к дальнейшему разрушению почечных тубулярных клеток (поскольку такое воздействие вызывает интерстициальное воспаление и последующий фиброз) [38]. Исследованиями установлено, что у 62% больных выраженная протеинурия связана с более низкой СКФ. Альбу-

минурия также является независимым фактором риска АГ у детей [39].

Из-за нарушенной регуляции сосудов при перегрузке жидкостью повышенный сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление самостоятельно или в комбинации могут привести к АГ при ХБП. Активация РААС, связанная, возможно, с повреждением ткани почек с областями гипоперфузии, приводит к ангиотензин-II-опосредованной вазоконстрикции, удержанию соли и воды, и симпатической гиперактивности, внося таким образом вклад в АГ при ХБП [40, 41].

Повреждение нефрона и связанного с этим снижения почечной массы при ХБП также приводит к изменению или нарушенному (неадекватному) обмену хлорида натрия в дистальном нефроне и эндотелиальной дисфункции, что дополнительно ухудшает выделение соли [5, 38]. Снижение СКФ также, в конечном итоге, снижает количество филтраты для выделения в канальцах. При уменьшении величины экскреции натрия, в крови увеличивается содержание натрия что приводит к увеличению её объема. Следовательно, потребление соли можно рассматривать как непосредственный регулятор АД [10, 42]. Известно, что у детей без ХБП каждое потребление натрия 1000 мг/сут связано с увеличением систолического АД на 1,0 мм рт. ст., в то же время и систолическое, и диастолическое АД значительно уменьшается после снижения потребления соли, при этом снижение АД сопровождается снижением протеинурии. Таким образом, диеты с уменьшением приема солей рекомендуются у детей с АГ и ХБП [43, 44].

Факторы риска ХБП у детей: ожирение и метаболический синдром.

По данным литературы, в США распространенность ожирения среди детей составляла 17% с 2011 по 2014 год [45]. В Европе примерно у 20% детей и подростков имеется избыточная масса, причем у одной трети из них – ожирение. В России распространенность избыточной массы и ожирения равна 19,9 и 5,6% соответственно [46, 47].

Известно, что высокий ИМТ связан с низким уровнем СКФ и увеличением распространенности ХБП у детей. Ожирение или увеличение ИМТ в настоящее время рассматривают как фактор риска не только для сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, но также и для ХБП [48, 49].

Увеличение ХБП у лиц, страдающих ожирением, отчасти обусловлено повышенными потребностями в метаболизме, которые, в свою очередь, приводят к компенсаторному гломерулярному гиперфилтратационному повреждению в почках [50,

51]. В настоящее время предполагается, что уменьшение числа функциональных нефронов также может быть связано с патогенезом ХБП [52, 53].

Ожирение приводит к активации РААС, наряду со многими другими метаболическими причинами, ведущими к АГ и метаболическому синдрому [54, 55]. Метаболический синдром определяется такими нарушениями, как ожирение, повышенный уровень АД, холестерина низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемией и гипергликемией. Исследованиями установлена сильная взаимосвязь между метаболическим синдромом и ХБП [56, 57].

Сегодня с целью снижения риска ожирения для уменьшения массы тела специализированными клиниками по борьбе с ожирением применяются препараты против ожирения орлистат и хирургическое перевязывание желудка. Однако следует подчеркнуть, что орлистат может привести к почечной недостаточности [58]. В связи с этим в борьбу против этого включились такие почечные ассоциации, как Международное общество нефрологии [59].

Роль мочевой кислоты при АГ и ХБП у детей

Почки играют жизненно важную роль в расщеплении пуринов, что приводит к образованию мочевой кислоты. Снижение функции почек препятствует нормальному очищению пуринов, и это приводит к увеличению уровня мочевой кислоты [60]. Наследственные нарушения метаболизма пурина являются наиболее распространенной причиной гиперурикемии у детей [61]. Гиперурикемия и ХБП тесно связаны между собой, так как накопление мочевой кислоты связано с АГ, метаболическим синдромом и микроальбуминурией, которые также являются факторами риска прогрессирования ХБП [62, 63].

У детей повышена экскреция мочевой кислоты по сравнению со взрослыми, о чем свидетельствует более высокая фракционная экскреция мочевой кислоты. Экскреция мочевой кислоты уменьшается и нормализуется с возрастом в результате уменьшенной трубчатой реабсорбции или увеличения почечной трубчатой секреции мочевой кислоты [64]. У детей с ХБП существует связь между гиперурикемией, повышенным АД, ожирением и почечной дисфункцией (снижение СКФ и альбуминурии). У 70% пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² установлена гиперурикемия, тогда как у детей с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² только у 34% [61].

Гиперурикемия, как полагают, приводит к почечной артериопатии и АГ посредством комби-

нации ингибированной пролиферации эндотелиальных клеток, активации РААС, пролиферации клеток гладких мышц сосудов и сниженных уровней NO эндотелия [65, 66]. Гиперурикемия может ускорить прогрессирование ХБП, при этом возникает вопрос о том, может ли таргетинг на мочевую кислоту быть другой ренопротективной стратегией. Исследования показали, что у пациентов с гиперурикемической гипертензией лечение аллопуринолом замедляет снижение СКФ и уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости. Аллопуринол препятствует выработке печеночного урата, действуя как конкурентный ингибитор ксантиноксидазы [67, 68]. В то же время, аллопуринол также может приводить к реакциям гиперчувствительности у детей и поэтому должен быть назначен строго с учетом дозы [69].

АГ и состояние органов-мишеней у детей с ХБП

АГ оказывает пагубное воздействие на органы-мишени, включая почки, глаза и сердце. Повреждение почек и прогрессирование ХБП наступает с появлением АГ, которая вызывает гипертоническую ретинопатию, и в результате нарушения зрения приводит к множеству сердечно-сосудистых изменений, включая утолщение сердечной мышцы. Увеличение массы сердечной мышцы вызывает гипертрофию левого желудочка (ЛЖГ) в результате перенапряжения миокарда, что требует повышенного АД и дополнительных затрат [1, 31, 70].

В отдельных исследованиях сообщается о положительной корреляции между артериальным давлением и индексом массы левого желудочка, и распространенности гипертрофии левого желудочка у детей с артериальной гипертензией до 8–41%. Левожелудочковая гипертрофия (ЛЖГ) может проявляться у пациентов с АГ с ХБП [71, 72]. Исследованиями установлено что у 20% детей с II–IV стадией ХБП наблюдалась ЛЖГ. Подтвержденная и маскированная АГ были самыми сильными предикторами ЛЖГ у детей с ХБП [9]. Однако ЛЖГ также существует у нормотензивных детей с ХБП (до 49%) и положительно коррелирует с индексом массы левого желудочка и систолическим АД, а лечение АГ может вызвать регрессию ЛЖГ. Следует отметить, что у детей с АГ обнаружено снижение эффективности большинства когнитивных тестов в сравнении с нормотензивными пациентами [73, 74].

Мониторинг АД у детей с ХБП

Адекватное управление АД имеет решающее значение для снижения риска смертности при ХБП. Диагностика и мониторинг ХБП зависит от точных измерений АД; однако это осложня-

ется у пациентов с ХБП из-за вызванных болезнью изменений в суточных ритмах АД [75, 76]. Существуют несколько широко используемых методов мониторинга АД: случайное измерение АД, самоизмеренное АД и СМАД. При случайных измерениях АД сложно проводить точные записи, так как ребенку часто приходится сидеть без движения 5 мин, чтобы получить записи. При самоизмерении АД достоверность данных низкая [8].

Таким образом, СМАД считается лучшим способом определения АГ у детей с ХБП. СМАД обеспечивает суточный ритм АД и вариабельность АД путем регистрации измерений в течение 24-часового периода и позволяет идентифицировать АД «белого халата» (более распространенное у детей и взрослых) и маскированную АГ. Идентификация маскированной АГ имеет решающее значение для детей с ХБП, поскольку она связана с высоким ИМЛЖ и имеет худший прогноз [77, 78].

Следовательно, круглосуточные измерения АД являются важным инструментом в определении прогноза и лечения детей с ХБП. У детей с СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м² у 42% были нормотензивными, у 4% было АГ «белых халатов», у 35% – маскированная АГ, а 14% имели амбулаторную АГ. АД было повышено на 52%, тогда как среднее значение АД было увеличено только на 32%. Изменение соотношения креатинина у 39% пациентов было выявлено у пациентов с нарушенным СМАД [28]. Использование СМАД для оценки эффективности гипотензивных препаратов выявило неконтролируемую АГ у 50% детей, и распространенность ГЛЖ у этих детей с АГ была значительно выше, чем у детей с контролируемой АГ, 46% против 13% [79].

Проведенные исследования демонстрируют, что маскированная и недиагностированная АГ все еще распространены у детей с ХБП. Своевременно недиагностированная АГ у детей может привести к резкому отрицательному влиянию на органы-мишени пациентов с ХБП. Нарушение сна и снижение физической активности, как было показано, коррелируют с ночным снижением АД [28, 80].

У пациентов с ХБП обычно наблюдается потеря типичного ночного снижения АД на 10–20%, которое наблюдается у здоровых людей. Эта потеря распространена у пациентов с ХБП и связана с ЛЖГ и неблагоприятными сердечно-сосудистыми изменениями [47, 81]. Повышенная вариабельность АД связана с худшим исходом, особенно у пациентов, находящихся на диализе, которые подвержены выраженным колебаниям АД [82].

Следует также отметить, что у молодых женщин обнаруживается значительно меньшая систолическая и диастолическая вариабельность АД по сравнению с молодыми мужчинами, а у детей старшего возраста наблюдается большая систолическая вариабельность АД по сравнению с детьми младшего возраста [83, 84].

Лечение

Своевременное установление, мониторинг и лечение АГ у детей с ХБП имеет важное значение для улучшения прогноза заболевания. Антигипертензивное лечение предотвращает повреждение органов-мишеней.

В четвертом докладе Американской академии педиатрии целевой показатель АД для детей с ХБП принят показатель АД ниже 90-го перцентиля [85].

Европейское общество гипертонии в последнее время определило целевое снижение АД до <75-й перцентили для ХБП без протеинурии и <50-ю перцентиль для ХБП с протеинурией [86]. Согласно рекомендациям KDIGO, антигипертензивная терапия должна быть немедленно начата детям с ХБП с АД выше 90-го перцентиля. В настоящее время KDIGO также рекомендует нацеливать АД <50-й перцентили для детей с ХБП и протеинурией [87].

Схемы лечения зависят от степени АГ, наличия повреждения органов-мишеней и прогрессирования ХБП. Детям с АД по 95-му процентилю без ХБП рекомендуется начать с модификаций образа жизни, контроль веса, здоровое питание, снижение потребления натрия и поддерживающие упражнения [8, 88]. Диетическая приверженность – это фактор, который может быть все сложнее контролировать в детской популяции, но должен быть приоритетом для врача [15, 16].

Еще одной важной целью терапии является ликвидация симптомов и признаков АГ, а также поражения органов-мишеней. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), выявляемая на эхокардиографии сердца, является достаточно чувствительным средством для обнаружения повреждения органа-мишени у детей с АГ. ГЛЖ выявляется у 40 % таких детей [89, 90]. Однако первой линией терапии при АГ у детей с ХБП являются препараты РААС. Дети, получающие препараты РААС, имеют лучший контроль над АД, чем те, которые получают другие классы антигипертензивных препаратов [7, 10]. Основная лекарственная терапия, используемая у детей с АГ и ХБП, состоит из ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Именно строгий контроль АД и

ограничение протеинурии с помощью ИАПФ могут замедлить прогрессирование ХБП у детей [8].

Руководство Американской академии педиатрии 2017 года, в соответствии с результатами исследования ESCAPE, рекомендует лечить АГ у детей с ХБП ИАПФ или БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина – особенно у пациентов с протеинурией) [91, 92]. БРА и ИАПФ при совместном применении улучшают результаты сердечно-сосудистых и почечных исходов заболевания. Предполагается, что комбинированная терапия обеспечивает больший антипротеинурический эффект, чем монотерапия [90]. У детей с АГ при ХБП безопасными и эффективными являются лизиноприл и эналаприл (ингибиторы АПФ), бисопролол (бета-1 адренергический рецепторный блокатор), амлодипин и фелодипин (блокаторы кальциевых каналов дигидропиридина) [93–95].

Для достижения рекомендованной цели АД <50-й перцентиль у детей с ХБП с протеинурией зачастую одного препарата бывает недостаточно и требуется применение несколько препаратов [96]. Использование диуретиков, особенно тиазидов, представляется оптимальным при регулировании перегрузки объема или жидкости. В рекомендациях для взрослых представлено, что тиазидный диуретик, ингибитор РААС (ИАПФ или БРА) и блокатор кальциевых каналов более длительного действия равны в качестве агентов первой линии при АГ, однако у пациентов с ХБП с протеинурией лечение следует начать с использования ИАПФ [4, 97, 98].

На ранних стадиях ХБП тиазиды могут быть эффективными, однако их эффективность снижается после того, как СКФ становится ниже 60 мл/мин/1,73 м², и они неэффективны в IV и V стадиях ХБП, где лучшим выбором является фуросемид. Диуретики, вероятно, оказывают влияние на объем и имеют некоторые непосредственные сосудистые эффекты [99]. Первоначальный эффект тиазидов заключается в уменьшении избыточной объемной перегрузки вне клетки и сердечного выброса, возможно, из-за уменьшения периферического сосудистого сопротивления, который является другим важным вкладчиком в АД. Следует также отметить, что снижение АД при применении тиазидов может занять некоторое время, становясь максимально выраженным через 4–6 нед от начала приема препарата [100, 101]. Использование тиазидов может привести к увеличению риска гипокалиемии, однако, это может оказаться полезным, поскольку это может компенсировать гиперкалиемию, вызванную блокадой РААС [4].

Таким образом, метод СМАД является наилучшим методом для мониторинга АД у детей с ХБП для предотвращения прогрессирования заболевания. ХБП и АГ у детей тесно взаимосвязаны и вызывают снижение функции почек у детей. При ХБП у детей АГ часто маскируется, неопределяется и не оценивается, в связи с чем это является особо важным при лечении и ренопротекции. На сегодняшний день ИАПФ, наряду с другими препаратами, влияющими на РААС, являются наилучшими лекарственными препаратами для лечения АГ и ХБП. У детей, больных ХБП, необходимо изучать состояние органов мишеней, так как их повреждение снижает качество жизни и часто наносит огромный вред здоровью детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Савенкова НД. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. *Росс вестн перинатол и педиатр* 2017;62(4):43–48. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48 [Savenkova ND. Renal Arterial Hypertension in children and adolescents: causes, classification, diagnosis. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2017;62(4):43–48. (In Russ.)]
2. Цыгин АН. Артериальная гипертензия у детей. *Детская нефрология*. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна, ред. Литтерра, М.: 2010; 244–251 [Cygin AN. Arterial hypertension in children. *Detskaja nefrologija*. Ye. Loimann, A.N. Cygin, A.A. Sarkisjan (eds). Litterra, Moscow, 2010; 244–251 (In Russ.)]
3. Ku E, Kwok J. *Definition of CKD. Adolescents with Chronic Kidney Disease*. M.N. Haddad, E. Winniki, S. Nguyen (eds.) Nature Switzerland AG 2019; 1–2
4. Avner ED et al eds. *Chronic Kidney Disease. Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer Reference, New York, 2016; 2061–2064
5. Swinford RD, Portman RJ. Measurement and treatment of elevated blood pressure in the pediatric patient with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11(2):143–161
6. Massengill SF, Ferris M. Chronic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2014;35(1):16–29
7. Halbach S, Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr Hypertension Rep* 2015; 17(1): 503. doi: 10.1007/s11906-014-0503-3
8. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension* 2008;52(4):631–637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
9. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(1):137–144. doi: 10.1681/ASN.2009060609 ed
10. Hadtstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2008;23(3):363–371. doi: 10.1007/s00467-007-0643-7
11. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363–373. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1
12. Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(4):578–585. doi: 10.1681/ASN.2011111115
13. Martelli A, Testa L, Breschi MC, Calderone V. Inhibitors of the renal outer medullary potassium channel: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2015;25(9):1035–1051. doi: 10.1517/13543776.2015.1050792
14. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res* 2015;116(6):960–975. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
15. Chen W, Ducharme-Smith K, Davis L et al. Dietary Sources of Energy and Nutrient Intake among Children and Adolescents with CKD. *Pediatr Nephrol* 2017;32(7):1233–1241. doi: 10.1007/s00467-017-3580-0
16. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(11):615–623. doi: 10.1038/nrneph.2011.137
17. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17–28. doi: 10.1038/ki.2010.483
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CWG [Accessed May 21, 2017]; KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1). Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
19. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol* 2015;4(1):57–73. doi: 10.5527/wjn.v4.i1.57
20. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014;63(5):1116–1135. doi: 10.1161/HYP.0000000000000007
21. Olowu WA. Pre-treatment considerations in childhood hypertension due to chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2015;4(5):500–510. doi: 10.5527/wjn.v4.i5.500
22. Khoury M, Urbina EM. Cardiac and Vascular Target Organ Damage in Pediatric Hypertension. *Front Pediatr* 2018;6:148. doi: 10.3389/fped.2018.00148
23. Каримджанов ИА, Исраилова НА. Хроническая болезнь почек (обзор литературы). *Здоровье ребенка* 2017;12(7):146–154. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116190 [Karimdzhanov IA, Israilova NA. Chronic kidney disease in children (literature review). *Child health* 2017;12(7):146–154 (In Russ.)]
24. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the chronic kidney disease in children study. *Hypertension* 2008;52(4):631–637
25. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):309–315
26. Flynn JT. Hypertension in the neonatal period. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):197–204. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834f8329
27. Tullus K. Vascular hypertension in children. In *Pediatric hypertension. Clinical Hypertension and Vascular Diseases*. J.T. Flynn, J.R. Ingelfinger, R.J. Portman (eds). New York: Springer Science+Business 2013; 367–377
28. Samuels J, Ng D, Flynn JT et al. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60(1):43–50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189266
29. Agarwal R, Flynn J, Pogue V et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(8):1630–1646. doi: 10.1681/ASN.2013060601
30. L Di Lullo. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med* 2015;5(4):254–266. doi: 10.1159/000435838
31. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol* 2014; 3(3): 99–104. doi: 10.12860/jnp.2014.19
32. Thomas P, Dasgupta I. The role of the kidney and the sympathetic nervous system in hypertension. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2015;30(4):549–560. doi: 10.1007/s00467-014-2789-4
33. Reid IA. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol* 1994;15(4):351–383. doi: 10.1006/frne.1994.1014
34. Urushihara M, Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatr*

Nephrol (Berlin, Germany) 2017;32(9):1471–1479. doi: 10.1007/s00467-016-3449-7

35. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2014;29(5):779–792. doi: 10.1007/s00467-013-2436-5

36. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63(3):809–825. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x

37. Monhartab V. Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor et Vasa* 2013;55(4):397–402. doi: 10.1016/j.crvasa.2013.07.006

38. Wong CS, Pierce CB, Cole SR et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):812–819. doi: 10.2215/CJN.01780408

39. Inker LA, Coresh J, Levey AS et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(12):2322–2331. doi: 10.1681/ASN.2010111181

40. Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis* 2017;10:205–213

41. Toka HR, Koshy JM, Hariri A. The molecular basis of blood pressure variation. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):387–399

42. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22(2):116–122. doi: 10.1053/j.ackd.2014.12.001

43. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012;130(4):611–619. doi: 10.1542/peds.2011-3870

44. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD010070. doi: 10.1002/14651858.CD010070

45. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2015;219:1–8. <http://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs.htm>

46. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11(5):389–398. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00639.x

47. Джумагазиев АА, Безрукова ДА, Богданьянц МВ и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. *Вопросы современной педиатрии* 2016;15(3):250–256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561 [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV et al. Obesity in Children in the Modern World: Realities and Possible Solutions. *Current Pediatrics* 2016;15(3):250–256. (In Russ.)]

48. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *JAMA* 2010;303(3):242–249. doi: 10.1001/jama.2009.2012

49. Вялькова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология* 2017;21(3):25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):25–38. (In Russ.)]

50. Bolignano D, Carmine Z. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4):82–98. doi: 10.1093/ndt/gft302

51. Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 2010;73(5):303–311. doi: 10.1159/000308161

52. Ding W1, Mak RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):1–4. doi: 10.1007/s00467-014-2976-3

53. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22(2):116–122. doi: 10.1053/j.ackd.2014.12.001

54. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomer-

ulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4):iv108–iv113. doi: 10.1093/ndt/gft258

55. Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013;33(1):44–53. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.002

56. Litwin M, Niemirska A. Metabolic syndrome in children with chronic kidney disease and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2014;29(2):203–216. doi: 10.1007/s00467-013-2500-1

57. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(2):152–159. doi: 10.1007/s11906-012-0254-y

58. Coutinho AK, Glancey GR. Orlistat, an under-recognised cause of progressive renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4):172–174. doi: 10.1093/ndt/gft066

59. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Rev Med Chil* 2017;145(3):281–291. doi: 10.4103/ijn.IJN_61_17

60. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2014;29(6):999–1008. doi: 10.1007/s00467-013-2549-x

61. Noone DG, Marks SD. Hyperuricemia is associated with hypertension, obesity, and albuminuria in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2013;162(1):128–132. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.008

62. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(1):102–110. doi: 10.1002/acr.20344

63. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(6):386–391. doi: 10.1053/j.ackd.2012.05.004

64. Feig DI. Renal urate metabolism in the fetus and newborn. In: Polin RA. *Nephrology fluid electrolyte physiology, 2nd ed.* Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; 75–85

65. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res* 2013;36(1):43–49. doi: 10.1038/hr.2012.135

66. Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282(6):F991–F997

67. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):984–992. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.015

68. Assadi F. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *J Nephrol* 2013;27(1):51–56. doi: 10.1007/s40620-013-0009

69. Benn CL, Pinky Dua P, Gurrel RI et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:160. doi: 10.3389/fmed.2018.00160

70. Ooi QL, Tow FK, Deva R et al. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1872–1878. doi: 10.2215/CJN.10291110

71. Herceg-Cavrak V. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. *Cardiologia Croatica*, 2017;12:7–8. doi: 10.15836/ccar2017.302

72. Sinha MD, Tibby SM, Rasmussen P et al. Blood pressure control and left ventricular mass in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):543–551. doi: 10.2215/CJN.04690510

73. Kupferman JC, Paterno K, Mahgerefteh J et al. Improvement of left ventricular mass with antihypertensive therapy in children with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8):1513–1518. doi: 10.1007/s00467-010-1511-4

74. Lande MB, Mendley SR, Matheson MB et al. Association of blood pressure variability and neurocognition in children with

chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016;31(11):2137–2144. doi: 10.1007/s00467-016-3425-2

75. Ku E, Gassman J, Appel LJ et al. BP control and long-term risk of ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):671–677. doi: 10.1681/ASN.2016030326

76. Agarwal R, Light RP. The effect of measuring ambulatory blood pressure on nighttime sleep and daytime activity – implications for dipping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):281–285. doi: 10.2215/CJN.07011009

77. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic Role of Ambulatory Blood Pressure Measurement in Patients With Nondialysis Chronic Kidney Disease. *Arch Intern Med* 2011;171(12):1090–1098. doi:10.1001/archinternmed.2011.230

78. Assadi F. The growing epidemic of hypertension among children and adolescents: a challenging road ahead. *Pediatr Cardiol* 2012;33(7):1013–1020. doi: 10.1007/s00246-012-0333-5

79. Seeman T, Dostalek L, Gilik J. Control of hypertension in treated children and its association with target organ damage. *Am J Hypertens* 2012;25(3):389–395

80. Samuels J, Ng D, Flynn JT et al. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60(1):43–50. doi: 10.1161/HYPERTENSION.NAHA.111.189266

81. Dionne JM. Evidence-based guidelines for the management of hypertension in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2015;30(11):1919–1927. doi: 10.1007/s00467-015-3077-7

82. Scheppach JB, Raff U, Toncar S. Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2018;72:929–936. doi: 10.1161/HYPERTENSION.NAHA.118.11608

83. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015;116(6):1034–1045. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303755

84. Barletta GM, Flynn J, Mitsnefes M et al. Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2014;29(6):1059–1065. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8

85. Falkner B, Daniels SR. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension* 2004;44(4):387–388. doi: 10.1161/01.HYP.0000143545.54637

86. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27(9):1719–1742. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b

87. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83(3):377–383. doi: 10.1038/ki.2012.425.

88. Paolillo S, Filardi PP. Cardio-renal protection through renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: current knowledge and new perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacoth* 2015;1(2):132–133. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv008

89. Rogan JW, Lyszkiwicz DA, Blowey D et al. A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2000;14(12):1083–1087

90. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140:e20171904

91. Berl T. Review: renal protection by inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009;10(1):1–8

92. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17):1639–1650

93. Wells T, Frame V, Soffer B et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002;42(8):870–880

94. Trachtman H, Frank R, Mahan JD et al. Clinical trial of extended-release felodipine in pediatric essential hypertension.

Pediatr Nephrol (Berlin, Germany) 2003;18(6):548–553. doi: 10.1007/s00467-003-1134-0

95. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C et al. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD008117. doi: 10.1002/14651858.CD008117.pub2

96. Group ET, Wühl E, Trivelli A et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17):1639–1650. doi: 10.1056/NEJMoa0902066.

97. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA* 2014;311(5):507–520. doi: 10.1001/jama.2013.284427

98. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64(5):1772–1779

99. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2016;31(12):2223–2233. doi: 10.1007/s00467-016-3334-4

100. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012;59(6):1104–1109

101. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens* 2012;6(5):299–308. doi: 10.1016/j.jash.2012.07.004

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

Сведения об авторах:

Author information:

Проф. Каримджанов Ильхамджан Асамович, д-р мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (998) 903515346; E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9356-4870

Prof. Ilhamdzhano A. Karimdzhanov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2. Phone: (998)903515346; E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9356-4870

Доц. Исканова Гулшан Холдоревна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (998)903706440, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com Associate professor Gulshan Kh. Iskanova, MD, PhD Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2. Phone: (998)903706440, E-mail gulshan1972iskanova@gmail.com

Исроилова Нигора Амануллаевна 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2, врач-педиатр, ассистент. Тел.: (998)901757180, E-mail: Nigora99@gmail.com Assistant Nigora A. Isroilova, MD, pediatrician Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2. Phone: (998)901757180, E-mail: Nigora99@gmail.com

Поступила в редакцию: 16.04.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 16.04.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Е.Н. Лебедева, А.А. Вялкова, С.Н. Афонина, С.А. Чеснокова, 2019
УДК 616.61-036.12-092 : 616.153.922

Е.Н. Лебедева¹, А.А. Вялкова^{2,}, С.Н. Афонина¹, С.А. Чеснокова²*

ДИСЛИПИДЕМИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра биологической химии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия; ²кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлены современные сведения о патогенетической роли нарушений обмена липидов и значении липотоксичности при патологии почек, способствующих прогрессированию нефропатий. Выявленное повышение уровня ХС, ТАГ, ЛПНП, снижение концентрации ЛПВП в плазме крови при хронической болезни почек (ХБП) сопровождается значительными сдвигами в составе различных липопротеинов, обусловленных изменениями в экспрессии и активности ключевых белков и ферментов, участвующих в биосинтезе, транспорте, ремоделировании и катаболизме липидов и липопротеинов. Доказано, что дислипидемия при ХБП влияет на морфофункциональное состояние почек, способствуя развитию процессов почечной липотоксичности, оказывая воздействие на структурно-функциональное состояние почек, инициируя окислительный стресс, системное воспаление, повреждение сосудов и нарушение процессов регуляции. До настоящего времени исследования о значении дислипидемий, как патогенетического фактора формирования хронической болезни почек, остаются недостаточно изученными. Дисрегуляция липидного обмена, приводящая к дислипидемии, является часто недооцененным осложнением ХБП.

Ключевые слова: дислипидемия, нефротоксичность, липиды, липопротеины, нефросклероз

E.N. Lebedeva¹, A.A. Vyalkova^{2,}, S.N. Afonina¹, S.A. Chesnokova²*

DYSLIPIDEMIA AS A PATHOGENETIC FACTOR OF THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Biological Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; ² Department of faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

The article presents current information on the pathogenetic role of lipid metabolism disorders and the value of lipotoxicity in renal pathology, contributing to the progression of nephropathy. The detected increase in cholesterol level, TAG, LDL, decrease in plasma HDL concentration in chronic kidney disease (CKD) is accompanied by significant changes in the composition of various lipoproteins caused by changes in the expression and activity of key proteins and enzymes involved in the biosynthesis, transport, remodeling and catabolism of lipids and lipoproteins. It has been proven that dyslipidemia in CKD affects the morphological and functional state of the kidneys, contributing to the development of renal lipotoxicity processes, affecting the structural and functional state of the kidneys, initiating oxidative stress, systemic inflammation, vascular damage, and dysregulation. To date, research on the significance of dyslipidemia as a pathogenetic factor in the formation of chronic kidney disease remains insufficiently studied. Dysregulation of lipid metabolism, leading to dyslipidemia, is often an undervalued complication of CKD.

Keywords: dyslipidemia, nephrotoxicity, lipids, lipoproteins, nephrosclerosis

Для цитирования: Лебедева Е.Н., Вялкова А.А.*, Афонина С.Н., Чеснокова С.А. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. Нефрология 2019; 23 (5): 56–64. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

For citation: Lebedeva E.N., Vyalkova A.A.*, Afonina S.N., Chesnokova S.A. Dyslipidemia as a pathogenetic factor of the progression of the chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 56–64 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

В настоящее время во всем мире отмечается увеличение числа пациентов с хронической патологией почек, как у детей, так и у взрослых [1, 2]. Одними из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний почек являются тубулоинтерстици-

альные болезни почек (ТИБП) и нефротический синдром. При развитии данной патологии отмечается длительный период латентно протекающего почечного поражения с формированием структурных изменений почек и почечной дисфункции, которые часто не выявляются при общепринятом обследовании пациента. В литературе недостаточно сведений об особенностях липидного профиля у пациентов с нефропатиями, протекающими на

*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

фоне нарушений обмена. Вместе с тем, исследования показателей липидного обмена у детей являются перспективными для определения ранних биомаркеров патологии почек, протекающих на фоне метаболических нарушений [4, 5]. Ежегодно частота появления нефротического синдрома у детей составляет 2–7 новых случаев заболевания на 100 000 детей. У взрослых нефротический синдром является чаще вторичным и развивается вследствие основного заболевания. Универсальным проявлением или осложнением нефротического синдрома является нарушение липидного обмена, которое приводит к развитию дислипидемии [3]. Нами доказано, что при ТИБП, ассоциированной с ожирением, сахарным диабетом имеются значительные нарушения липидного обмена [4, 5]. Установлено, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличением сывороточных триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов очень низкой плотности [4, 5].

Липиды выполняют в организме целый ряд важных физиологических функций. Они являются основными структурными компонентами биологических мембран, обеспечивают резервную и энергетическую функции, принимают участие во внутриклеточной и межклеточной передаче сигналов. Однако избыточное накопление липидов в клетках может привести к повреждению клеток и их последующей дисфункции. Этот процесс получил название *липотоксичность*, и он может затрагивать многие органы и системы, вызывая дисфункцию печени, сердца, скелетных мышц, эндокринного аппарата поджелудочной железы.

Общее содержание липидов в почке человека составляет примерно 3 % от ее массы. Основными представителями липидов в этом органе являются фосфолипиды (ФЛ), примерно одна пятая часть приходится на триацилглицерины (ТАГ) и около одной десятой от общего количества липидов составляют свободные жирные кислоты (СЖК). Почка может использовать в качестве источников энергии относительно широкий спектр субстратов в зависимости от их доступности. Митохондриальное β -окисление жирных кислот является основным источником выработки АТФ в почках, особенно в проксимальных канальцах, которые испытывают высокую потребность в энергии. Свободные жирные кислоты, транспортируемые по кровеносному руслу в комплексе с альбуминами, поглощаются тканью почек при участии

специфических мембранных белков – транслоказ (СД36) и ЖК-связывающих белков (FABP) [6]. Кроме этого клетки проксимальных отделов почечных канальцев могут захватывать альбумин – связанную жирную кислоту (ЖК) из кровотока с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза альбумина [7]. Остается до конца не выясненным вопрос о судьбе этого альбумина. Имеются данные о том, что он может расщепляться в клетках проксимальных почечных канальцев, однако, есть сведения, что альбумин может возвращаться в кровеносное русло путем трансцитоза [8]. Высказано предположение, что повышенная фильтрация альбумина, транспортирующего СЖК, или повышенное отношение СЖК/альбумин могут способствовать перегрузке жирными кислотами проксимальных канальцев и проявлению липотоксичности [9]. Альбумин в этих условиях будет действовать как «троянский конь»: выполняя свою физиологическую функцию по регенерации альбумина, он будет доставлять избыток СЖК в проксимальные канальцы, создавая дополнительную нагрузку на почечную ткань [10]. Избыток СЖК, поступающих в почки, используется для синтеза триацилглицеринов (ТАГ), которые откладываются внутри клеток в виде липидных ка-

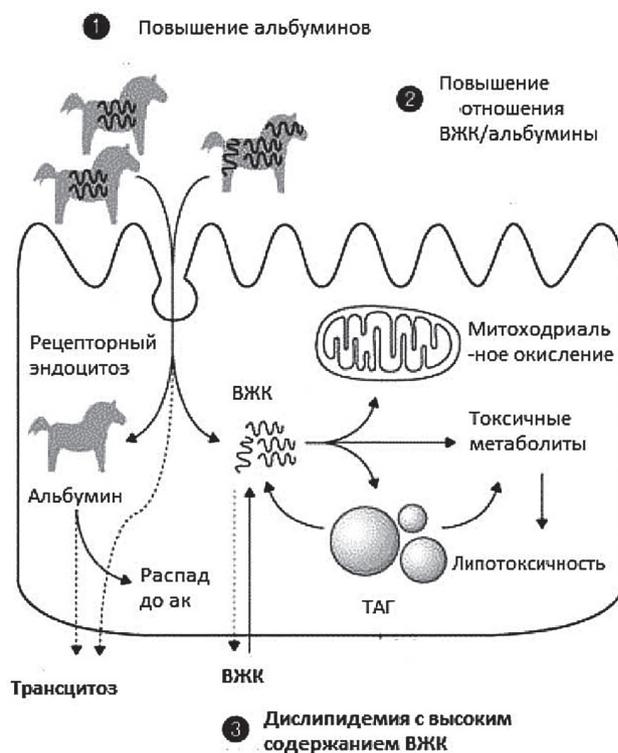


Рис. 1. Поступление высших жирных кислот в клетки проксимальных канальцев и роль альбумина как «троянского коня» [10].

Figure 1. Entry of free nonesterified fatty acids into proximal tubule cells and the role of albumin as 'Trojan horse' [10].

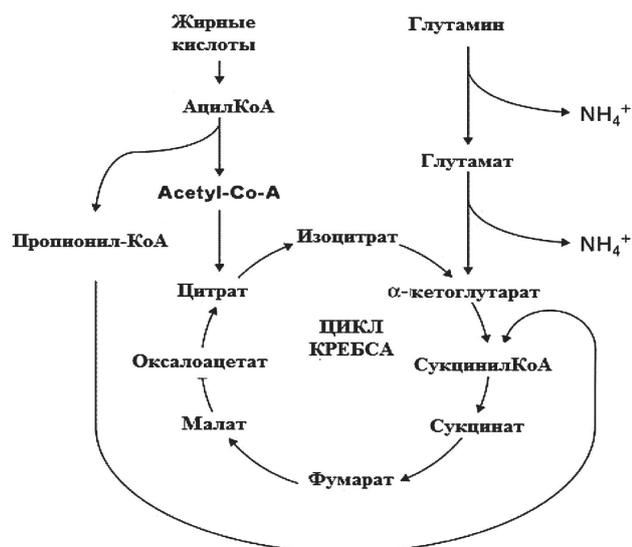


Рис. 2. Торможение процесса аммониегенеза СЖК в почках при ХБП [10].

Figure 2. Inhibition of ammonia process of FFA in the kidney with CKD [10].

пель. Эти запасы энергии быстро мобилизуются при дефиците энергетических субстратов в почках. Вместе с тем, достоверные данные о синтезе липидов из субстратов нелипидной природы, а также об экспорте липидов из почек отсутствуют.

В 1860 г. впервые предположение о взаимосвязи между накоплением липидов и заболеваниями почек было высказано Р.Вирховым, который охарактеризовал «жировое перерождение почечного эпителия» как стадию развития гломерулонефрита (болезни Брайта). В 1982 г. J. Moorhead и соавт. предложили гипотезу *нефротоксичности* липидов и высказали концепцию о компенсационном синтезе липопротеинов в печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой, приводящих к прогрессированию болезней почек.

В настоящее время множество экспериментальных данных свидетельствуют о взаимосвязи дисфункции почек и накоплении липидов в этом органе [11, 36]. Наиболее чувствительными к накоплению липидов являются клубочки почек и почечные канальцы. Вместе с тем, данные, свидетельствующие о влиянии избытка липидов в почках на их функцию у людей, немногочисленны. Липотоксичность, как ведущий фактор в развитии почечной дисфункции нефротического синдрома, объясняется тем, что избыток СЖК в почке является причиной накопления в них потенциально токсичных метаболитов: ацил-КоА, диацилглицеринов (ДАГ) [11,12]. ТАГ не являются сами по себе токсичными, но они служат резервуарами СЖК. В нормальных условиях ЖК попадают в клетки проксимальных

канальцев как с базолатеральной, так и с апикальной сторон. В зависимости от потребностей почек в энергии ЖК влияют на процессы β -окисления или на синтез ТАГ. При избыточном поступлении в клетки почечных канальцев СЖК происходит перегрузка клеток СЖК, что приведет к проявлению липотоксичности, так как концентрация СЖК превысит способность митохондрий к β -окислению этих кислот [10]. Липотоксичность и повреждение клеток почечных канальцев в этих условиях обусловлены, прежде всего, тем, что происходит генерация активных форм кислорода, приводящая к нарушению структуры внутриклеточных органелл, внутриклеточных сигнальных путей, высвобождению провоспалительных и профибротических факторов. Итогом всех этих процессов может быть апоптоз, вызванный липидами (липоапоптоз). Липидная перегрузка почек способствует снижению скорости процессов аммониегенеза в почках, так как избыток СЖК может конкурировать с глутамином за использование его в ЦТК в качестве митохондриального субстрата. В этой ситуации избыток ацил-КоА тормозит включение α -кетоглутарата, образующегося из глутамин в ЦТК [10], приводящих к снижению выработки NH_4^+ (рис. 2).

У пациентов с хроническими заболеваниями почек отмечаются выраженные изменения как метаболизма липидов, так и обмена их транспортных форм – липопротеинов. При этом в крови происходит увеличение концентрации как общего холестерина и ТАГ, так и изменение липопротеинового спектра крови. В основе этих изменений лежат нарушения, связанные с экспрессией и активностью ключевых белков, участвующих в метаболизме липопротеинов: апо А, В, С, Е, ферментов ГМГ-КоА-редуктазы, ЛХАТ, а также рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинам высокой плотности (ЛПВП). Липопротеины являются основными переносчиками липидов в крови. Две основные формы липидов, циркулирующие в крови: ТАГ и холестерол упакованы с помощью аполипопротеинов и фосфолипидов в липопротеиновые комплексы, основными из которых являются хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Сравнительный анализ результатов изучения липидного профиля у пациентов с тубулоинтерстициальными нефропатиями (хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хронический пиелонефрит, нефролитиаз) не выявил достоверных различий показателей в зависимости от нозологии (табл. 1), что

позволило рассматривать детей с нефролитиазом, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и хроническим пиелонефритом в общей группе пациентов – тубулоинтерстициальные нефропатии.

Доказана однотипность изменений липидного профиля и углеводного обмена у пациентов с висцеральным ожирением без патологии почек и детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения. Достоверное повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой

плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также нарушение толерантности к глюкозе выявлено у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения. При этом у пациентов с нефропатиями без ожирения показатели липидного спектра крови и углеводного обмена были в пределах нормы.

При нефротическом синдроме происходит повышение в крови ЛПОНП, ЛПНП, а также холестерина. Причина этих нарушений, в первую оче-

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика липидного, углеводного обмена и уровня сывороточного лептина у пациентов с ТИБП (собственные данные)
Comparative characteristics of lipid, carbohydrate metabolism and serum leptin levels in patients with TIBP (own data)

Параметры		Хронический ТИН, n=10	Хронический пиелонефрит, n=24	Нефролитиаз, n=16	p
ХС ЛВП (ммоль/л)	М	2,73	2,55	2,9	>0,05
	95 % ДИ	2,71–3,01	2,4–2,98	2,1–3,12	
ХС ЛНП (ммоль/л)	М	2,99	2,76	1,99	>0,05
	95 % ДИ	2,78–3,05	2,2–2,99	1,22–2,4	
ХС ЛОНП (ммоль/л)	М	0,36	0,26	0,4	>0,05
	95 % ДИ	0,32–0,41	0,16–0,31	0,4–0,56	
Общий холестерин (ммоль/л)	М	3,55	3,2	3,6	>0,05
	95 % ДИ	3,2–4,1	3,0–3,6	3,1–4,0	
Триглицериды (ммоль/л)	М	1,22	1,01	1,55	>0,05
	95 % ДИ	0,9–1,53	1,01–1,6	1,25–1,9	
Коэффициент атерогенности	М	2,01	1,5	2,6	>0,05
	95 % ДИ	1,99–2,4	1,1–1,7	2,1–3,02	
Глюкоза (ммоль/л)	М	4,26	3,8	3,66	>0,05
	95 % ДИ	3,8–4,55	3,3–5,0	3,3–4,9	
Лептин (нг/мл)	М	16,01	17,05	18,01	>0,05
	95 % ДИ	16,0–17,2	16,8–17,6	16,7–18,9	

Примечание. Статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра у пациентов с нефропатиями в зависимости от наличия висцерального ожирения (собственные данные)
Comparative characteristics of lipid profile in patients with nephropathy, depending on the presence of visceral obesity (own data)

Параметры		Пациенты с нефропатиями на фоне висцерального ожирения, n=50	Пациенты с нефропатиями без ожирения, n=50	p
ХС ЛВП (ммоль/л)	М	1,54	2,43	<0,05
	95 % ДИ	1,19–1,90	1,95–2,90	
ХС ЛНП (ммоль/л)	М	6,49	2,87	<0,01
	95 % ДИ	2,88–6,55	2,65–3,09	
ХС ЛОНП (ммоль/л)	М	1,44	0,46	<0,05
	95 % ДИ	0,55–1,65	0,25–0,67	
Общий холестерин (ммоль/л)	М	6,91	3,62	<0,01
	95 % ДИ	4,82–7,12	3,19–4,05	
Триглицериды (ммоль/л)	М	3,02	1,44	<0,01
	95 % ДИ	1,22–3,45	1,04–1,84	
Коэффициент атерогенности	М	4,49	2,01	<0,05
	95 % ДИ	2,54–5,46	1,66–2,36	

Примечание. $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с пациентами с нефропатиями без ожирения; ДИ – доверительный интервал.

редь, связана не с повышенным синтезом данных липопротеиновых комплексов, а с нарушением их метаболизма и, в частности, со снижением активности фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) в эндотелии и периферических тканях, таких как мышцы и жировая ткань [10]. Установлено, что на ранних стадиях хронических болезней почек (ХБП) повышается уровень ТАГ плазмы крови, достигая максимальных значений у больных с нефротическим синдромом [9,11]. Основным источником ТАГ в кровеносном русле являются ЛПОНП. Эти липопротеиновые комплексы обеспечивают доставку жирных кислот в периферические ткани, в первую очередь, мышцы и жировую ткань. Жирные кислоты, поступающие в кровь, образуются в результате гидролиза ТАГ ЛПОНП под действием фермента ЛПЛ.

ЛПЛ – это фермент эндотелия сосудов, который гидролизует ТАГ хиломикрон и ЛПОНП. Этот фермент содержит положительно заряженные гепаринсвязывающие домены, с помощью которых он связывается с отрицательно заряженными протеогликанами гепаринсульфата в гликокаликсном покрытии кровеносных сосудов. В образовании этой связи участвует гликозилфосфатидилинозитол-связывающий белок 1 (GP1HBP 1), активатор ЛПЛ [11]. Установлено, что у пациентов с нефротическим синдромом функция этого белка подавляется, что способствует развитию гипертриглицеридемии [11].

Свой негативный вклад в развитие гипертриглицеридемии вносит также белок ANGPTL-4. Этот белок в кровеносном русле находится в тесной связи с ангиопоэтином. При повышении в крови уровня СЖК этот белок ингибирует ЛПЛ либо путем превращения активных димеров фермента в неактивные мономеры, либо действуя как обратимый неконкурентный ингибитор данного фермента. Развитию гипертриглицеридемии при нефротическом синдроме способствуют повышенная проницаемость гломерулярной базальной мембраны и снижение активности печеночной липазы. Роль богатых триацилглицеринами липопротеинов в прогрессировании заболевания почек окончательно не выяснена [10]. Предполагается, что механизм этой взаимосвязи должен включать процесс поглощения липидов клетками почек и липогенез *de novo* [12]. Подтверждением данного предположения служит тот факт, что при нефротическом синдроме отмечается повышенная экспрессия ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе жирных кислот, включая ацетил-КоА-карбоксилазу, и синтезе жирных кислот.

Все это способствует накоплению в крови ТАГ за счет нарушения процессов метаболизма липопротеинов при нефротическом синдроме. Выявленная гипертриглицеридемия является важной липидной аномалией у пациентов с нефротическим синдромом. Избыток ЛПОНП в крови стимулирует выработку цитокинов, таких как хемотаксический белок-1 моноцитов, что приводит к повышению адгезии моноцитов [12]. Богатые триглицеридами липопротеины, такие как ЛПОНП, обладают атерогенными свойствами и увеличивают риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При нефротическом синдроме отмечаются усиление синтеза и торможение катаболизма ЛПНП [11, 12]. При этом в крови пациентов наблюдается увеличение концентрации холестерина. Одной из причин этого состояния является повышенная экспрессия (PCSK9), приводящая к усиленной деградации рецепторов ЛПНП и снижению поглощения их печенью [11, 12]. Гиперхолестеролемиа и повышенный уровень ЛПНП могут быть вызваны повышенной экспрессией и активностью ацетил-КоА-ацетилтрансферазы 2 печени (ACAT 2), что приводит к усилению этерификации холестерина и снижению уровня внутриклеточного свободного холестерина. Кроме этого, имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что при нефротическом синдроме повышается синтез эндогенного холестерина за счет активации фермента ГМГ-КоА-редуктазы [11].

Согласно теории Moorhead et al., при гиперлипидемии мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к ЛПНП, связывают эти липопротеиновые комплексы и окисляют их. Этот процесс запускает каскад реакций выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Одновременно снижается выработка протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий перегружается макромолекулами липопротеинов. Липопротеины, накапливающиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозамингликаны и нейтрализуют их заряд, повышая тем самым проницаемость мембран для белков.

Гиперлипидемия при любых нефропатиях ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, причем скорость прогрессирования зависит от уровня общего холестерина плазмы крови, ТАГ, ЛПОНП, ЛПВП. Так, известно, что классическая дислипидемия, связанная с ХБП, характеризуется

не только повышением концентрации атерогенных липидов, но и снижением уровня ЛПВП.

ЛПВП являются основными липопротеинами, обеспечивающими отток холестерина из периферических клеток в гепатоциты. Это гетерогенный комплекс частиц, включающий в себя белки, фосфолипиды, холестерол и небольшие амфифильные и липофильные молекулы, которые обеспечивают взаимодействие ЛПВП со многими различными клетками, включая гепатоциты, эндотелиоциты, адипоциты, клетки поджелудочной железы, скелетные мышцы и макрофаги. Кроме индукции обратного транспорта холестерина, ЛПВП обладают множеством других потенциально полезных функций, включающих антиоксидантные, противовоспалительные, антитромботические, антиапоптотические свойства, а также сосудистые защитные эффекты, предотвращающие развитие эндотелиальной дисфункции [13]. ХБП снижает уровень ЛПВП путем торможения процессов синтеза этих частиц с одновременным повышением скорости процессов их деградации. Факторами, способствующими снижению уровня ЛПВП, являются уменьшение экспрессии генов apoA-2 и хроническое воспаление [13]. В целом ряде экспериментальных и клинических исследований не было установлено прямой связи между низким уровнем ЛПВП и смертностью при ХБП [14]. Вместе с тем, при ХБП происходят целый ряд изменений, касающихся белкового и липидного компонентов ЛПВП. Появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что ХБП не только влияет на уровень ЛПВП, количество этих частиц в крови, но и воздействует на их состав, функции, способствует формированию аномальных ЛПВП [14]. В настоящее время в большинстве исследований установлено, что изменения в протеоме ЛПВП при ХБП являются ведущими в развитии данной патологии. В частности, наблюдается значительное увеличение уровней apoA-I, apoB, apoC, apoE, ЛП-ассоциированной фосфолипазы A₂, а также повышение соотношения apoC-III к apoC-II. Особенно резко возрастает в составе протеома ЛПВП содержание apoA-IV, третьего по распространенности апобелка ЛПВП [16]. Одновременно отмечается снижение концентрации apoA-II, apoM, apoA-I, параоксаназы [13]. Одним из наиболее закономерных изменений, наблюдаемых в протеоме ЛПВП у пациентов с ХБП, является увеличение уровня SAA – сывороточного амилоида А. Обогащение ЛПВП SAA приводит к вытеснению из протеома apoA-I и PON₁, что приводит в итоге к снижению антиоксидантной и противовоспалительной активности ЛПВП. Уровни

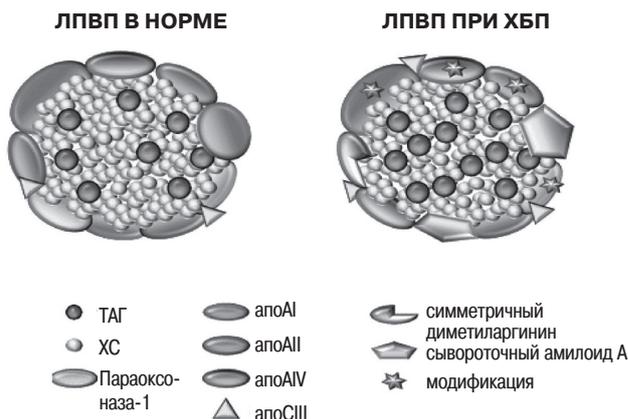


Рис. 3. Изменение состава ЛПВП при ХБП [17].
Fig. 3. Changes in the composition of HDL in CKD [17].

этого белка в составе ЛПВП коррелируют с противовоспалительной активностью этих комплексов: чем выше содержание этого белка в ЛПВП, тем ниже противовоспалительная активность данных липопротеинов [16]. Изменения белкового состава ЛПВП при ХБП сопровождаются также повышением количества метилированных белков, в частности, увеличением в составе белковой оболочки симметричного диметиларгинина (SDMA), структурного изомера асимметричного диметиларгинина (АДМА).

Высокий уровень этих метаболитов в ЛПВП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения функции почек [17, 37]. SDMA-содержащие ЛПВП могут вступать во взаимодействие с рецепторами эндотелиоцитов (TLR₂), стимулируя НАДФ-зависимую продукцию активных форм кислорода (АФК) и одновременно ингибируя выработку эндотелиального оксида азота [18]. Все это может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию поражения почек [19].

Почки могут фильтровать, реабсорбировать и выделять с мочой ЛПВП и их компоненты. Трубчатые эпителиальные клетки имеют рецепторы (кубилилин и мегалин), а также белки-транспортёры (ABCA₁ и SRBI), обеспечивающие возврат в кровеносное русло апопротеинов и ЛПВП. При участии механизмов эндоцитоза в кровотоке возвращаются apoA-I и ЛПВП. При ХБП происходит активная фильтрация ЛПВП и их компонентов в мочу. Раннее повреждение почек сопровождается увеличением в моче концентрации apoA-4, ЛХАТ, что дает возможность использовать эти белки в качестве маркеров ХБП [20, 21]. Дефицит кубилилина и недостаточная реабсорбция апопротеинов в проксимальных отделах почечных канальцев увеличивает экскрецию apoA-I с мочой [22]. Повреж-

дение почек активирует печеночную продукцию и метаболизм ЛПВП, активирует выработку апоА-I в кишечнике. Интоксикация, которая наблюдается при ХБП, может изменять структуру и аминокислотный состав апоА-I. Вместе с тем, имеются данные, свидетельствующие о том, что при ХБП модифицированный апоА-I реабсорбируется с большей скоростью, в результате чего возрастает вероятность накопления его в почечной ткани, что будет усиливать повреждение почек [23]. На ранних стадиях повреждения почек также отмечается повышенный уровень в моче апоА-IV, LCAT, которые являются маркерами ХБП [21, 24].

Хроническая почечная патология вызывает нарушения в обмене липидов и липопротеинов, тяжесть и характер которых зависят от степени структурных изменений почек, почечной недостаточности, наличия повреждения канальцев, протеинурии и нефротического синдрома.

При сравнении эхографических показателей структурно-функционального состояния почек у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения и без ожирения установлена однотипность проявлений тубулоинтерстициального поражения почек в виде изменения почечной паренхимы (повышение эхогенности в 97 и 95 %, соответственно); нарушения дифференцировки коркового и мозгового слоев (85 и 88 %), дилатации и(или) деформации коркового и мозгового слоев чашечно-лоханочной системы (39 и 37 %), утолщения и(или) уплотнения ее стенок (87 и 85 %) [25].

В настоящее время изучается влияние ХБП на метаболизм ЛПВП, протеома этих частиц, а также влияние их на липидом ЛПВП. При хронической почечной патологии происходит увеличение ТАГ и лизофосфолипидов, а также снижение концентрации фосфолипидов и холестерина в ЛПВП [26]. Повышенная активность внутриклеточного фермента АХАТ-I (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза) в почках при нефротическом синдроме ограничивает отток холестерина из почечной ткани, катализируя реакцию этерификации свободного холестерина. АХАТ-I. Конкурируя с ферментом холестеролэстеразой, АХАТ-I способствует накоплению холестерина в клетке. При этом тормозится созревание ЛПВП. Таким образом, нарушение созревания ЛПВП при ХБП может быть обусловлено, с одной стороны, повышением активности АХАТ-I в почках, а с другой стороны – изменением структуры протеома ЛПВП, вызванного интоксикацией, наблюдаемой при поражении почек. Синтезируемые при ХБП липопротеиновые комплексы являются дефектными, поэтому они могут активно экскре-

тироваться с мочой или подвергаться усиленному катаболизму в печени и почках.

Формирование незрелых ЛПВП обусловлено также снижением активности фермента ЛХАТ (лецитин-холестерол-ацилтрансфераза) и повышением активности белков-переносчиков эфиров холестерина (СЕТР) при ХБП [27]. Недостаточная активность фермента ЛХАТ в этих условиях связана с повышенной экскрецией данного фермента с мочой [20]. Пациенты с ХБП имеют различные уровни холестерина ЛПВП, но соотношение ХС ЛПВП/общий ХС часто снижается [27].

Почки не являются регуляторами обмена липидов и липопротеинов, но при ХБП они могут существенно влиять на концентрацию, состав и функции липопротеинов. ХБП нарушает многие физиологические функции ЛПВП, способствуя появлению аномальных антиоксидантных, противовоспалительных и эндотелиальных защитных эффектов [28]. Интенсивность оттока холестерина в ЛПВП снижается на всех этапах развития ХБП [26]. В проведенных клинических исследованиях показано, что ЛПВП у детей с ХБП вызывает значительно усиленный воспалительный цитокиновый ответ и выраженный хемотаксический ответ в культивируемых макрофагах по сравнению с ЛПВП у детей с нормальной функцией почек [38]. При этом ЛПВП обладают меньшей активностью при подавлении эндотелиальной адгезии моноцитов, тормозят выработку оксида азота эндотелиоцитами, стимулируют выработку супероксид-анион-радикала и повышают экспрессию адгезии сосудистых клеток-1 [27, 28].

ХБП вызывает накопление токсинов, стимулирует процессы окислительного стресса, вызывает посттрансляционные модификации белков и липидов ЛПВП, что является важным механизмом, регулирующим функции ЛПВП [6]. При ХБП, наряду с повышением продукции АФК и увеличением активности миелопероксидазы (МПО), отмечается нарушение транспортной функции ЛПВП, опосредованное АВСА₁, уменьшение активности ЛХАТ и снижение выживаемости эндотелиоцитов [29].

Модификация липидов и липопротеинов подтверждает, что эти соединения являются новым классом уремических токсинов [28]. В связи с этим выдвинута концепция о прогностической значимости уровня, состава и функции ЛПВП при ХБП [31].

Нефротоксичность липидов проявляется в том, что дислипидемия при ХБП приводит к повреждению эндотелиальных клеток капилляров клубочков, отложению липидов в мезангиальных клетках, стимуляции пролиферации клеток мезангия, преципитации фильтрующихся в канальцах

ЛПВП, что приводит к склерозированию почек и развитию почечной недостаточности. Установлено, что наибольшее повреждение почечных клубочков вызывает высокий уровень холестерина в крови. Повышение его уровня в крови сопровождается протеинурией и увеличением числа склерозированных клубочков почек.

Дислипидемия при ХБП влияет на функцию почек, способствуя развитию процессов почечной липотоксичности, а также оказывает косвенное воздействие на функциональное состояние почек, инициируя окислительный стресс, системное воспаление, повреждение сосудов и нарушение процессов регуляции [32, 33, 37]. Степень изменения липидного обмена при ХБП коррелирует с величиной протеинурии. Персистирующая альбуминурия стимулирует увеличение синтеза липопротеинов в печени, нарушая, тем самым, процесс синтеза липидов в организме. Возникающая при этом гипоальбуминемия способствует снижению концентрации ЛПВП в крови в связи с тем, что ЛПВП получают меньше холестерина из периферических тканей, приводящее к формированию незрелых ЛПВП. Нарушение обратного транспорта холестерина из периферических клеток в ЛПВП при нефротическом синдроме является ключевым моментом в развитии патологии почек и связанных с этим сосудистых осложнений [34]. Имеются литературные данные, которые указывают на то, что при хронической патологии почек в связи с повреждением эндотелия капилляров клубочков и отложения липидов в мезангиальных клетках происходит окисление ЛПВП, в связи с чем они приобретают прооксидантные и провоспалительные свойства [34]. Модифицированные ЛПВП, в свою очередь, активируют окислительный стресс в клетках почечных канальцев и трансформируют их в более дисфункциональные, склонные к апоптозу клетки [35].

В ответ на повреждение клеток эпителия почечных канальцев происходит усиление экспрессии молекул адгезии, увеличение синтеза эндотелина и других цитокинов, способствующих более глубокому нарушению структуры почечных канальцев и развитию ТИПП. Развивающиеся деструктивные процессы в почечной ткани способствуют агрегации тромбоцитов, сопровождающейся выбросом тромбоксана, играющего важную роль в развитии артериальной гипертензии [36].

Несмотря на то, что дислипидемия выявлена на ранних стадиях ХБП, долгосрочные последствия этих нарушений остаются недостаточно изученными. Дисрегуляция липидного обмена, приводящая к дислипидемии, является часто недооцененным, но универсальным осложнением ХБП [37, 38].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):89–11. (In Russ.)]
2. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline Update for Chronic Kidney Disease: Evolution not Revolution. *Clinical Chemistry* 2013;59(3):462–465. doi: 10.1373/clinchem.2012.184259
3. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(1):57–70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155
4. Вялкова АА, Николаева СН, Ушакова ЮВ и др. К вопросу ранней диагностики диабетической нефропатии у детей. *Нефрология и диализ* 2010;2:124–130 [Vyalkova AA, Nikolaev SN, Ushakova YuV et al. On the issue of early diagnosis of diabetic nephropathy in children. *Nephrology and dialysis* 2010;2:124–130 (In Russ.)]
5. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014;18(3):24–33 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI et al. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(3):24–33 (In Russ.)]
6. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(10):629–646
7. Christensen EI, Nielsen R, Birn H. Renal Filtration, Transport, and Metabolism of Albumin and Albuminuria. *Book Chapter published 2013 in Seldin and Giebisch's The Kidney*: 2457–2474. doi.org/10.1016/b978-0-12-381462-3.00073-2
8. Poronnik P, Nikolic-Paterson DJ. The proximal tubule and albuminuria – at last a starring role. *Nature Reviews Nephrology* 2015;11(10):573–575. doi: 10.1038/nrneph.2015.127
9. Unger RH, Clark GO, Scherer PE et al. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:209–214. doi: 10.1016/j.bbaliip.2009.10.006
10. Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:393–402. doi: 10.1097/mnh.0b013e32833aa4ac
11. Wayne D Comper. Is there equivalency of intact albuminuria and albumin peptideuria in nephrotic states? *Kidney International* 2013;84(5):1050. doi.org/10.1038/ki.2013.325
12. Christensen EI, Birn H. Tubular handling of albumin – degradation or salvation? *Nature Reviews Nephrology* 2013; 9(12): 700–702. doi: 10.1038/nrneph.2013.212
13. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009;112:4–12
14. Kronenberg F. HDL in CKD – the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1356–1371. doi: 10.1681/asn.2017070798
15. Mange A, Goux A, Badiou S et al. HDL proteome in hemodialysis patients: a quantitative nanoflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry approach. *PLoS One* 2012;7:e34107. doi: 10.1371/journal.pone.0034107
16. Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 934–947. doi: 10.1681/ASN.2011070668
17. Silbernagel G, Genser B, Drechsler C et al. HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2014;26:484–492. doi: 10.1681/ASN.2013080816
18. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013;38:754–768. doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.009
19. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования

хронической болезни почек. *Нефрология* 2009;13(3):43–46. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-42-48 [Tugusheva FA, Zubina IM. Oxidative stress and its participation in the nonimmune mechanisms of the progression of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(3):43–46. (In Russ.)]

20. Calabresi L, Simonelli S, Conca P et al. Acquired lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med* 2015;277:552–561. doi: 10.1111/joim.12290

21. Mack S, Coassin S, Vaucher J et al. ApoA-IVGWAS Consortium Evaluating the causal relation of ApoAIV with disease-related traits – a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Sci Rep* 2017;7:8734. doi: 10.1038/s41598-017-07213-9

22. Bowe B, Xie Y, Xian H et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol increase the risk of incident kidney disease and its progression. *Kidney Int* 2016;89:886–896. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.034

23. Aseem O, Smith BT, Cooley MA et al. Cubilin maintains blood levels of HDL and albumin. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1028–1036. doi: 10.1681/asn.2013060671

24. Bulbul MC. Disorders of Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2018;46(2):144–152. doi: 10.1159/000488816

25. Савельева ЕВ, Вялкова АА. Характеристика сыровоточного лептина и гемодинамических показателей почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2013;9:119–122 [Savelyeva EV, Vyalkova AA. Characteristics of serum leptin and hemodynamic parameters of the kidneys in children with type 1 diabetes. *Bulletin of the Orenburg State University* 2013;9:119–122 (In Russ.)]

26. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1631–1641. doi: 10.1681/ASN.2010111144

27. Kaseda R, Jabs K, Hunley TE et al. Dysfunctional high-density lipoproteins in children with chronic kidney disease. *Metabolism* 2015;64:263–273. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.020

28. Florens N, Calzada C, Lyasko E et al. Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: a new class of uremic toxins. *Toxins (Basel)* 2016;8(12):376–403. doi: 10.3390/toxins8120376

29. Shroff R, Speer T, Colin S. HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2658–2668. doi: 10.1681/asn.2013111212

30. Shao B, Heinecke JW. Impact of HDL oxidation by the myeloperoxidase system on sterol efflux by the ABCA1 pathway. *J Proteome* 2011;74:2289–2299

31. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:617–670. doi: 10.2147/VHRM.S37119

32. Di Bartolo B, Scherer DJ, Brown A. PCSK9 inhibitors in hyperlipidemia: current status and clinical outlook. *Bio Drugs* 2017;31:167–174. doi: 10.1007/s40259-017-0220-y

33. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60(10):1456–1464. doi: 10.1016/j.metabol.2011.02.014

34. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016;90(1):41–52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026

35. Fornoni A, Sageshima J, Wei C et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Scitransl Med* 2011;3(85):85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231

36. Мельник АА. Нарушение липидного обмена и его коррекция при хронической болезни почек. *Почки* 2016;2(16):85–95 [Miller AA. Disruption of lipid metabolism and its correction in chronic kidney disease. *Kidneys* 2016;2(16):85–95 (In Russ.)]

37. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые

подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология* 2017;21(3):25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina CH et al. Kidney disease and obesity: molecular relationships and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):25–38. (In Russ.)]

38. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология* 2017;21(2):20–23. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23 [Smirnov AV, Kayukov IG, Rumyantsev ASH. The problem of assessing the glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):20–23. (In Russ.)]

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

Сведения об авторах:

About the authors:

Доц. Лебедева Елена Николаевна, канд. биол. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии. Тел.: (3532)774867; моб.: 8(950)1814090; E-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

Associate Professor Elena N. Lebedeva, PhD in Biology Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Biological Chemistry. Phone: (3532)774867; mob.: 8(950)1814090; E-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

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

Доц. Афонина Светлана Николаевна, канд. мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии. Тел.: (3532)774867; E-mail: afonina_sn@mail.ru

Associate Professor Svetlana N. Afonina, MD, PhD Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Biological Chemistry. Phone: 8(3532)774867; mob.: 8(950)1814090; E-mail: afonina_sn@mail.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

Поступила в редакцию: 29.03.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 29.03.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Бегляров Рауф Орудж оглу, 2019
УДК 616.61-008.6-053.2 : 575.164

*Бегляров Рауф Орудж оглу**

ГЕНЫ NPHS1 И NPHS2 У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

РЕФЕРАТ

Проанализирован текущий статус хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей, перечислены известные стороны патогенеза и что предстоит изучить. В частности, отсутствуют или ограничены данные о бремени болезни (заболеваемость, распространенность, темпы прогрессирования); имеющаяся информация о взаимосвязи известных факторов риска относительно заболеваемости, распространенности и прогрессирования ограничена; недостаточно данных о важности факторов здоровья матери и факторов риска плода. Генетические причины ХГН различаются в разных местах, и знания остаются ограниченными. Для ХГН характерно генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление почечных клубочков, сопровождаемое интеграцией всех структур почек в патологический процесс. Приведены данные ассоциации полиморфизмов генов NPHS1 и NPHS2, играющих важную роль в молекулярных механизмах нефротического синдрома в различных популяциях. Отмечено, что в европейской популяции наиболее частым полиморфизмом, ассоциирующим со стероидрезистентным нефротическим синдромом (НС), является R138Q (rs74315342). Среди иранских детей со стероидрезистентным НС распространены NPHS1 и NPHS2, а мутации p.R229Q не зарегистрированы. В отличие от иранских подростков в российской популяции у детей с этой патологией выявлена частая ассоциация полиморфного маркера R229Q в гетерозиготном состоянии. Низкая частота мутаций в NPHS1 и NPHS2 обнаружена у пакистанских детей с НС, тогда как у детей с НС из иранской популяции с НС связан NPHS1 rs437168, но не NPHS2 rs61747728. Ряд исследований показали, что мутации в гене NPHS2 происходят в 20 % до 30 % спорадических случаев стероидрезистентного НС. Обращено внимание на недостаточность изученности полиморфизма этих генов у азербайджанских детей с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, дети, гены, полиморфизм, нефрин, подоцин

*Baylarov Rauf Orudj oglu**

NPHS1 AND NPHS2 GENES IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Analyzed the current status of chronic glomerulonephritis (CGN) in children, listed the known aspects of pathogenesis and what remains to be studied. In particular, data on the burden of disease (incidence, prevalence, rate of progression) are missing or limited; available information on the relationship of known risk factors regarding morbidity, prevalence and progression are limited; insufficient data on the importance of maternal health factors and fetal risk factors. Genetic causes of CGN vary in different places and knowledge remains limited. CGN is characterized by genetically determined immuno-mediated inflammation of the renal glomeruli, accompanied by the integration of all the structures of the kidneys into the pathological process. The data on the association of NPHS1 and NPHS2 polymorphisms that play an important role in the molecular mechanisms of nephrotic syndrome in various populations are presented. It is noted that in the European population the most frequent polymorphism associated with steroid-resistant nephrotic syndrome (NS) is R138Q (rs74315342). NPHS1 and NPHS2 are common among Iranian children with steroid-resistant NS, and p.R229Q mutations are not registered. In contrast to Iranian adolescents, in the Russian population in children with this pathology, a frequent association of the polymorphic marker R229Q in the heterozygous state was revealed. A low mutation rate in NPHS1 and NPHS2 was found in Pakistani children with NS, whereas in children with NA, from the Iranian population, NPHS1 rs437168, but not NPHS2 rs61747728, was associated with NA. Several studies have shown that mutations in the NPHS2 gene occur in 20 % to 30 % of sporadic cases of steroid-resistant NS. Attention is drawn to the lack of knowledge of the polymorphism of these genes in Azerbaijani children with CGN.

Keywords: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, children, genes, polymorphism, nephrin, podocin

Для цитирования: Бегляров Рауф Орудж оглу* Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом. Нефрология 2019; 23 (5): 65–70. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70

For citation: Baylarov Rauf Orudj oglu* NPHS1 and NPHS2 genes in children with nephrotic syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 65–70 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70

*Бегляров Р.О. AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. С. Вургун, д. 167.
Азербайджанский медицинский университет. Тел.: (99412)5973706,
5973669; E-mail: rjafarova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5382-7429

В настоящее время отмечается тенденция к повышению заболеваемости хроническим гломерулонефритом (ХГН) у детей. В Азербайджане это подтверждает тот факт, что из госпитализированных детей в течение 4 лет в г. Баку и регионах республики 64,1% составили дети с диагнозом «хронический гломерулонефрит» [1].

Эпидемиология ХГН не уточнена, так как своевременная диагностика заболевания имеет место лишь в 10–15% случаев [2]. Тем не менее, сообщается, что распространенность ГН в детской популяции в среднем составляет 0,13–0,2%, а заболеваемость – 33 на 10 000 детей [3]. При этом, нефротическая форма ХГН встречается с частотой 0,5 на 10 000 детского населения и причем особенно часто – в возрасте 1,5–7 лет [3], а IgA-нефропатия (IgАН), которая является наиболее распространенной причиной первичного (идиопатического) ГН и довольно распространенной патологией в мире, составляет в Европе, Азии и Австралии 20–40% всех случаев первичного повреждения гломерул [4, 5]. По данным морфологических регистров, частота IgАН варьирует в зависимости от географического региона, составляя от 10–20% в США и Европе до 40–45% – в странах Азии [5]. Установлено, что IgАН чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной расы [6]. Согласно данным 20-летнего наблюдения в штате Кентукки (США), распространенность IgАН в 1974–1979 гг. составляла 5,4 случая на 1 млн населения, в 1990–1994 гг. она возросла до 12,4 случаев на 1 млн населения [4, 5].

Вместе с тем, данные показатели варьируются в широком диапазоне и во многом зависят от возраста и пола, климатогеографических особенностей, условий жизни, сенсibilизации организма, эпидемии острой респираторной инфекции, детских инфекций и других факторов [7].

Изучение НС у детей с различными заболеваниями позволило выявить разнородность его этиологии, клинико-морфологическую выраженность. При этом в структуре НС у детей выявлено преобладание НС с минимальными изменениями [8].

Нефротический синдром является наиболее распространенным заболеванием почек у детей во всем мире. Установлено, что в этиологии и патогенезе НС важную роль играют генетические факторы. Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению НС у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может

кардинально изменить терапию и ведение пациента нефрологом. В последние десятилетия наблюдается рост числа исследований по изучению генетических причин стероидрезистентного НС (СРНС). Доказано, что более 30 белков, регулирующих функцию клубочковой фильтрации гломерулярной базальной мембраны, связаны с этим заболеванием, в их числе белки подоцитов щелевой диафрагмы, актиновые цитоскелетные белки, митохондриальные белки, белки адгезии, факторы транскрипции и др. Генетическая причина развития СРНС может быть выявлена почти у 70% детей с врожденным и у 50% – с инфантильным НС и значительно реже у пациентов более старшего возраста. Определение генетической причины развития СРНС важно у детей, поскольку обосновывает необходимость обследования других членов семьи, позволяет прогнозировать риск развития рецидива заболевания после пересадки почки и, что очень важно, прогнозирует ответ на иммуносупрессивную терапию [9].

Установлено, что в 20% случаев НС сопровождается гломерулонефрит (ГН) [2]. Патогенетические механизмы ГН многочисленны и сложны, включая как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Большое количество клинических, иммунологических и экспериментальных данных подтверждает гипотезу о том, что большинство форм ГН являются результатом иммунологических механизмов [10]. Характер иммунных реакций, которые приводят к ГН, сильно зависит от иммуногенных фенотипов [11].

В настоящее время мы знаем, что:

- заболевание развивается по нескольким причинам;
- влияет на качество и продолжительность жизни;
- оказывает негативное влияние на обмен веществ;
- отражает серьезные осложнения многих болезней;
- этиология ХГН остается неопределенной;
- знание этиологии ХГН важно для ориентации на конкретные методы лечения;
- определяющая роль иммунопатологического процесса в патогенезе ХГН у большинства детей не подвергается сомнению;
- механизмы, вызывающие прогрессирующую почечную недостаточность, и ассоциированные системные осложнения остаются не полностью понятны, что приводит к отсутствию целенаправленной терапии; недостаточно клинических исследований.

Что предстоит исследовать, было озвучено на глобальном саммите ISN Global Kidney Health Summit и указано в дорожной карте (the roadmap) по уходу, исследованию и политике хронического заболевания почек [12].

В документе Глобального Саммита по Здоровью Почек Международного Общества Нефрологов (ISN Global Kidney Health Summit), в частности, отмечено:

- данные о бремени болезни (заболеваемость, распространенность, темпы прогрессирования) отсутствуют или ограничены, что затрудняет принятие решений;

- имеется ограниченная информация о взаимосвязи известных факторов риска относительно заболеваемости, распространенности и прогрессирования;

- нет достаточно данных о важности факторов здоровья матери и факторов риска плода;

- генетические причины ХГН различаются в разных местах, и знания остаются ограниченными.

Глобальным Саммитом по Здоровью Почек Международного Общества Нефрологов (ISN Global Kidney Health Summit) рекомендовано:

- изучение специфических для болезни маркеров повреждения почек;

- улучшение системы наблюдения ХГН для облегчения открытия новых факторов риска;

- определение генетических причин ХГН;

- повышение осведомленности населения и пациентов, а также их родителей о важности генетики для понимания и лечения этого заболевания;

- увеличение разнообразия генотипированных популяций;

- улучшение диагностики ХГН на основе почечной биопсии;

- повышение неинвазивных методов анализа;

- содействовать выявлению, проверке и внедрению диагностических и прогностических биомаркеров;

- продвижение базовых и клинических исследований для понимания патофизиологии ключевых симптомов для эффективной терапии;

- увеличение количества и качества клинических исследований [12].

Ускоренное развитие генетики и молекулярной биологии послужило основой для изучения молекулярной генетики различных заболеваний. В настоящее время основным положением молекулярной генетики болезней является представление об ассоциации полиморфного маркера гена с предрасположенностью или устойчивостью развития заболевания [13].

Данные крупнейших мета-анализов, проведенных по результатам исследований ассоциаций генетических маркеров с предрасположенностью к мультифакториальным заболеваниям, свидетельствуют о крайне низкой их воспроизводимости в различных популяциях мира [14].

Для ХГН характерно генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление почечных клубочков, сопровождаемое интеграцией всех структур почек в патологический процесс, развитием почечной недостаточности, сморщиванием почки и т.д. [11].

С 1998 года все больше и больше генетических дефектов выявлено в патогенезе ХГН, и эти генетические дефекты в большинстве случаев обнаружены при НС [15]. В 10-летнем исследовании генетических заболеваний почек в Новой Зеландии и Австралии стероидный устойчивый НС был вторым по распространенности врожденным почечным заболеванием с частотой 10,7 на 1 000 000 детей [16].

Согласно модели наследования, генетические дефекты могут быть разделены на аутосомно-рецессивную или аутосомно-доминантную модель.

В настоящее время известно 53 гена НС. Показано, что нефрин (NPHS1), подоцин (NPHS2) и CD2AP являются основными элементами щелевой диафрагмы. Кроме того, PLC ϵ 1, недавно названный NPHS3 и закодированный PLCE1, представляет собой фосфолипазу, которая инициирует второй мессенджер, регулирующий рост и дифференцировку клеток [17].

Ген NPHS1 расположен на хромосоме 19q13. Трансмембранный белок, кодируемый этот ген, нефрин, имеет решающее значение для целостности щелевой диафрагмы. Мутация в гене NPHS1 ответственна за врожденный НС финского типа, который может вызвать летальную протеинурию при рождении и отсутствие щелевой диафрагмы. Между тем, у пациентов с врожденный НС не финского типа имеются разные мутации, и были описаны более 60 мутаций в генах NPHS1 [11].

Нефротический синдром финского типа (CNF, MIM № 256300) является наиболее распространенным и назван в силу высокой заболеваемости в Финляндии – 1:8200 живорождений [18]. Показано, что НС вызван мутациями в NPHS1. Заболевание характеризуется массивной протеинурией при рождении, большой плацентой, выраженным отеком, преждевременным рождением и мутациями в NPHS1, представленными в первую неделю жизни. Нерегулярная микроцистическая дилата-

ция проксимальных канальцев – наиболее характерный гистологический признак [19].

Мутации в гене *NPHS1*, кодирующие нефрин, одни из наиболее важных в поддержании структурной и функциональной целостности щелевой диафрагмы и клубочкового фильтрационного барьера. Они являются наиболее распространенной причиной НС во всем мире. Мутация *Finmajor* (nt121delCT, L41fsX91) и *Finminor* (с.3325 C> T, R1109X) в гене *NPHS1* были первыми мутациями, которые были обнаружены и часто встречались при НС в финской популяции (98 % случаев), однако эти мутации также встречаются в других этнических группах. Скрининг мутации *NPHS1* у пациентов не финского типа показал, что частота мутаций *NPHS1* у них ниже, чем у пациентов финского типа НС на 39–50 % [20].

В настоящее время описано 173 различных мутаций в *NPHS1*. Представленные данные показывают, что спектр мутаций *NPHS1* все еще расширяется, включая новые экзоны у пациентов различного этнического происхождения по всему миру. Выявлено также, что у пациентов с мутациями *NPHS1* по сравнению с мутациями гена *NPHS2* течение НС более тяжелое [21].

Ген *NPHS2*, расположенный на хромосоме 1q25.2, кодирует подоцин (*от лат. Podocytus; греч. Podion – ножка + гость. Cytus – клетка*), который является важным белком, выраженным висцеральными клубочковыми эпителиальными клетками (подоциты). Подоцин с несколькими другими белками выступает в качестве мостика в структурной организации клубочковой щелевой мембраны, которая регулирует функцию фильтрации почки.

Установлено, что ген *NPHS2* состоит из восьми экзонов, состоит из 383 аминокислот, имеет молекулярную массу 42 кДа и относится к белкам семейства стоматинов. Последовательность его аминокислот на 46 % идентична стоматину человека. Подоцин закрепляет нефрин в гломерулярной мембране, через которую происходит фильтрация крови в первичную мочу. Таким образом, подоцин, взаимодействуя с такими белками, как нефрин и CD2AP, участвует в образовании трансмембранного белкового комплекса [22]. Показано, что определённые мутации и полиморфные варианты гена подоцина могут быть ассоциированы с нарушением проницаемости мембраны в подоцитах, приводящим к появлению протеинурии, липидемии и другим патологическим изменениям фильтрации крови в первичную мочу [23]. Мутации в гене, кодирующем подоцин, могут являться

причиной резистентности к терапии стероидами при стероидрезистентном НС [24]. Согласно данным базы NCBI, мутации в гене *NPHS2* выявляются примерно в 50 % случаев семейных форм стероидрезистентного НС и в 8–20 % – при спорадических случаях [25].

Сообщается, что в европейской популяции наиболее частым полиморфизмом, который ассоциирует со стероидрезистентным НС, является R138Q (rs74315342). Другим часто встречаемым полиморфным маркером является R229Q. В базе данных NCBI содержатся 35 полиморфизмов для мРНК подоцина и 377 полиморфизмов и мутаций для гена *NPHS2*, включая интронную, промоторную и 3' не кодирующую область. Анализ спектра полиморфизмов и мутаций в гене *NPHS2* показал, что в основном это точечные нуклеотидные замены [26].

Ряд исследований показали, что мутации в гене *NPHS2* составляют от 20 до 30 % спорадических случаев стероидрезистентного НС [27].

Мутации в гене *NPHS2* обычно отвечают за стероидрезистентный НС у детей. Генетическое исследование 39 детей с НС показало, что одной из причин развития стероидрезистентного НС является наличие мутаций в гене *NPHS2*, который ответствен за синтез белка подоцина [26].

CD2AP (CD2-ассоциированный белок) с молекулярной массой 80 кДа ассоциируется с рецепторным белком Т-лимфоцитов – CD2. В Т-клетках CD2AP стабилизирует взаимодействие с антиген-презентуя клетками. Белок CD2AP регулирует клеточный скелет подоцитов и стабилизирует фильтрационные щели [27].

Консорциумом PodoNet создан международный реестр для врожденного НС и стероидстойкого НС у детей. С августа 2009 года клиническая, биохимическая, генетическая и гистопатологическая информация была собрана как ретроспективно, так и проспективно у 1655 пациентов со стероиднстойким НС у детей, врожденным НС или стойкой субнейротической протеинурией вероятного генетического происхождения в 67 центрах в 21 через интернет-портал. Стероидустойчивый НС проявлялся в первые 5 лет жизни у 64 % пациентов. Врожденный НС составлял 6 % всех пациентов. Экстраренальные аномалии наблюдались у 17 % пациентов. Наиболее распространенными гистопатологическими диагнозами были фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у 56 %, минимальная нефропатия у 21 % и мезангиопролиферативная ГН – у 12 % пациентов. Мутационный скрининг проводили у

1174 пациентов, и причина заболевания была выявлена у 23,6% пациентов, прошедших скрининг. Среди 14 генов с зарегистрированными мутациями наиболее часто выявлялись аномалии в NPHS2 (n = 138), WT1 (n = 48) и NPHS1 (n = 41). Доля пациентов с причиной генетического заболевания снижалась с увеличением возраста проявления: от 66% при врожденном нефротическом синдроме до 15–16% у школьников и подростков [27].

По данным А. Bierzynska et al. [17], варианты полиморфизма при НС были обнаружены у 26,2% пациентов. Авторы отмечают, что чаще это произошло в трех наиболее связанных со стероидным НС генами: NPHS1, NPHS2 и WT1, а также и у 14 других генов.

Существует более сложный алгоритм оценки НС в зависимости от возраста представления, характера наследования, синдрома и почечной патологии. Если НС проявляется в течение неонатального периода, а почечная биопсия выявляет радикальное расширение проксимальных канальцев, сначала необходимо оценить NPHS1. Однако при почечных патологиях, происходящих с рождения, сначала следует оценить NPHS2, а затем NPHS1 [17].

В. Behnam et al. [14] показали, что как NPHS1, так и NPHS2, распространены среди иранских детей со стероидрезистентным НС. Мутация p.R229Q не была зарегистрирована у иранских подростков с этой патологией. Авторы провели исследование NPHS2 у 338 пациентов и выявили гетерогенность с 43% мутацией для семейных и 10,5% для спорадических стероидрезистентных НС. Двойная мутация была связана с ранним началом заболевания, а гетерозиготы представлены позже. Согласно полученным результатам, патогенные мутации NPHS2 ограничены тяжелой ранней стадией стероидрезистентного НС и отсутствием рецидива протеинурии после трансплантации почек.

В отличие от иранских подростков в российской популяции у детей со стероидрезистентным НС наиболее часто ассоциировал полиморфный маркер R229Q в гетерозиготном состоянии [26].

По сообщениям М. Hashemi et al. [28], у детей с НС из иранской популяции с НС связан NPHS1 rs437168, но не NPHS2 rs61747728. Исследование 145 детей с НС показало низкую частоту мутаций в NPHS1 и NPHS2 в Пакистане [29].

В. I. Freedman et al. [30] считают, что гетерозиготные мутации NPHS2, варианты последовательности и полиморфизмы могут играть определенную роль в нетипичных случаях стероидрези-

стентного НС с более поздним началом, мягким клиническим течением и рецидивирующим заболеванием после трансплантации почки.

Следует отметить, что Международное Общество Нефрологов признает необходимость совместного плана решения проблемы ХБП в общем, и ХГН в частности. Поэтому Международное Общество Нефрологов /International Society of Nephrology (ISN) организовало саммит, который состоялся в Ванкувере, Канада, в июле 2016 г. Целью совещания было выявление и установление приоритетов основных мероприятий на следующие 5–10 лет в области клинической помощи, исследований и пропаганды, а также создание плана действий и рамки работы на основе десяти тем: усилить контроль за ХБП; решать основные факторы риска для ХБП; уменьшить острое повреждение почек – особый фактор риска для ХБП; улучшить понимание генетических причин ХБП; установить лучшие диагностические методы в ХБП; улучшить понимание естественного хода ХБП; оценивать и внедрять установленные варианты лечения у пациентов с ХБП; улучшить лечение симптомов и осложнений ХБП; разработать новые терапевтические вмешательства для замедления прогрессирования ХБП и сокращения осложнений ХБП; увеличить количество и качество клинических испытаний в ХБП.

Для многогранного плана действий по борьбе с растущим бременем ХБП и его осложнений необходим глобальный совместный подход всех заинтересованных сторон, в нашем случае нефрологов и педиатров. Необходимо провести дополнительную работу, чтобы понять причины и патофизиологию ХБП на уровне отдельных пациентов и на уровне населения в регионах, где ХБП является эндемическим. Существующие данные и источники биоматериалов должны быть лучше использованы путем содействия совместным действиям и сокращения административных барьеров. Клиническая и исследовательская рабочая сила должна существенно расти, чтобы справиться с глобальным бременем ХБП, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Таким образом, гены NPHS1 и NPHS2, которые играют важную роль в молекулярных механизмах НС, подвергаются молекулярному анализу во всем мире. Однако имеются ограниченные публикации по генетическим основам и вариациям у пациентов с НС в Азербайджане. В связи с чем исследования в этом направлении в республике актуальны.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Əhmədova LZ. Nefrologiya: tədris vəsaiti. Bakı, 2012; 253
2. Eison TM, Ault BH, Jones DP et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165–180
3. Игнатова МС, Длин ВВ. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии* 2017;62(6):29–44. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 [Ignatova MS, Dlin VV. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(6):29–44. (In Russ.)]
4. Mizerska-Wasiak M, Turczyn A, Such A et al. IgA Nephropathy in Children: A Multicenter Study in Poland. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016;952:75–84
5. Shibano T, Takagi N, Maekawa K et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015;20(1):111–117. doi: 10.1007/s10157-015-1129-8
6. Coppo R, Davin JC. The difficulty in considering modifiable pathology risk factors in children with IgA nephropathy: crescents and timing of renal biopsy. *Pediatr Nephrol* 2015;30(2):189–192. doi: 10.1007/s00467-014-2954-9
7. Dossier C, Lapidus N, Bayer F et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatr Nephrol* 2016;31:2299–2308. doi: 10.1007/s00467-016-3509-z
8. Савенкова НД, Папаян АВ. Врожденный и инфантильный нефротический синдром *Клиническая нефрология детского возраста*. АВ Папаян, НД Савенкова, ред. "Левша. Санкт-Петербург", СПб., 2008, 271–279 [Savenkova ND, Papayan AV. Congenital and infantile nephrotic syndrome. Clinical nephrology of childhood. Edited by AV Papayana, ND Savenkovoy. "Levsha. Sankt-Peterburg", SPb., 2008, 271–279. (In Russ.)]
9. Rheault M, Gbadegesin R. The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5(1):15–24. doi: 10.1055/s0035-1557109
10. Жизневская ИИ, Хмелевская ИГ. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте. *Фундаментальные исследования* 2012;7:319–323 [Zhiznevskaya II, Khmelevskaya IG. Prognostic criteria for the closure of glomerulopathy in children. *Basic research* 2012;7:319–323]
11. Новакова ОН, Некипелова ЕВ, Якунченко ТИ. Роль генов-кандидатов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Научные Вестники* 2016;34(12): 118–123 [Novakova ON, Nekipelova EV, Yakunchenko TI. The role of candidate genes in the progression of chronic glomerulonephritis. *Nauchnye Vedomosti* 2016;34(12): 118–123]
12. ISN Global Kidney Health Summit: designing the roadmap for chronic kidney disease: care, research and policy Summary report JULY 26–28, 2016 VANCOUVER, CANADA. 12 p. https://www.theisn.org/images/Initiatives/Vancouver_Report_12_pages_DEF_LR.pdf
13. Майданник ВГ. Наследственные варианты нефротического синдрома у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2012;2(3):95–104 [Maydannik VG. Hereditary variants of nephrotic syndrome in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology* 2012;2(3):95–104]
14. Behnam B, Vali F, Hooman N. Genetic Study of Nephrotic Syndrome in Iranian Children-Systematic Review. *J Ped Nephrol* 2016;4(2):51–55
15. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr* 2016;12(2):149–158. doi: 10.1007/s12519-016-0009-y
16. Fletcher J, McDonald S, Alexander SI; Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA). Prevalence of genetic renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2013;28(2):251–256
17. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney International* 2017;91:937–947. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.013
18. Banh THM, Shamsy NH, Patel V et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1760–1768. doi: 10.2215/CJN.00380116
19. Nourbakhsh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Dovepress* 2016; 2017:29–37. doi: 10.2147/PHMT.S100803
20. Li P. Novel NPHS1 Gene Mutations in two Chinese Infants with Congenital Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr* 2017; 84(6):489–490. doi: 10.1007/s12098-017-2296-2
21. Rong FU, Qing-yan WU, Ji-xiang XU et al. Mutation of NPHS1 gene in a Chinese child with congenital nephrotic syndrome. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 2015;40(7):578–581
22. Yang F, Chen Y, Zhang Y et al. Novel NPHS1 gene mutations in a Chinese family with congenital nephrotic syndrome. *J Genet* 2016;95:161–166
23. Yoshizawa C, Kobayashi Y, Ikeuchi Y et al. Congenital nephrotic syndrome with a novel NPHS1 mutation. *Pediatr Int* 2016; 58(11):1211–1215. doi: 10.1111/ped.13118
24. Russo GE, Musto TG, Testorio M et al. Glomerulonephritis, Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Options: An Overview. *J Nephrol Ther* 2014;4:175. doi: 10.4172/2161-0959.1000175
25. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/600995 The National Center for Biotechnology Information.
26. Корниенко ВЮ, Алябьева НМ, Вашурин ТВ и др. Изучение гетерогенности гена NPHS2 у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. *Молодой ученый* 2012;2(1):133–137 [Kornienko VYu, Alyab'eva NM, Vashurina TV et al. The study of the heterogeneity of the NPHS2 gene in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Molodoy uchenyy* 2012;2(1):133–137]
27. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of Steroid-Resistant and Congenital Nephrotic Syndrome in Children: The PodoNet Registry Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614
28. Hashemi M, Sadeghi-Bojd S, Rahmania Kh, Eskandari-Nasab E. Association Between NPHS1 and NPHS2 Gene Variants Nephrotic Syndrome in Children. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2015;9(1):25–30
29. Abid A, Khaliq S, Shahid S et al. A spectrum of novel NPHS1 and NPHS2 gene mutations in pediatric nephrotic syndrome patients from Pakistan. *Gene* 2012;502:133–137. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.063
30. Freedman BI, Nagaraj SK, Lin JJ et al. Potential donor-recipient MYH9 genotype interactions in posttransplant nephrotic syndrome after pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2435–2440. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02806.x

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

About the author:

Бегларов Рауф Орудж оглу, канд. мед. наук
AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. С. Вургун, д. 167. Азербайджанский медицинский университет, проректор по научной части. Тел.: (99412)5973706, 5973669; E-mail: rjafarova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5382-7429
Rauf O. Baylarov, MD, PhD
Affiliations: AZ1022, Azerbaijan, Baku, S. Vurgun st., 167. Azerbaijan Medical University, Vice-Rector for Science. Phone: (99412)5973706, 5973669; E-mail: rjafarova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5382-7429

Поступила в редакцию: 23.03.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 23.03.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© И.А. Козыро, А.В. Сукало, 2019
УДК 616.61-053.2-08 : 615.37 : 612.398.132

*И.А. Козыро**, *А.В. Сукало*

ИММУНОГЛОБУЛИН М (IgM)-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В мировой литературе исследования, посвященные проблеме IgM-нефропатии у детей, немногочисленны. В Беларуси данные по заболеваемости у взрослых и детей ранее не представлялись. **ЦЕЛЬ:** анализ клинических, иммунологических, морфологических характеристик IgM-нефропатии у детей, а также режимов проводимой терапии и факторов, влияющих на прогноз. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 153 пациента, в течение 6-летнего периода наблюдавшихся в Республиканском Центре детской нефрологии, среди которых у 21 диагностирована IgM-нефропатия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведен анализ клинических, морфологических особенностей, показано участие маркеров активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных и профибротических молекул. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В большинстве случаев IgM-нефропатия характеризуется гормонозависимостью или гормонорезистентностью, или частыми рецидивами, что диктует необходимость присоединения к терапии цитостатика. В детском возрасте характеризуется доброкачественным течением без признаков прогрессирования.

Ключевые слова: IgM-нефропатия, дети, иммунология, гистология

*I.A. Kazyra**, *A.V. Sukalo*

IgM NEPHROPATHY IN CHILDREN: CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES

1st Department of Pediatrics Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND. Studies on the problem of IgM nephropathy in children in the world literature are few. Data on the disease in adults and children in Belarus have not previously been presented. **THE AIM:** to analyze the clinical, immunological, morphological characteristics, treatment regimen and prognostic factors of IgM nephropathy in children. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 153 patients during the 6 years observed in the Republican Center for Pediatric Nephrology, among whom 21 were diagnosed with IgM nephropathy. **RESULTS.** Analysis of clinical, morphological features, the participation of markers of activation of T- and B-lymphocytes, pro-inflammatory and profibrotic molecules was performed. **CONCLUSIONS.** In most cases, IgM nephropathy is characterized by steroid dependence or resistance, or frequent relapses, which dictates the need to join cytostatic agent. In childhood is characterized by a benign course with no signs of progression.

Keywords: IgM nephropathy, children, immunology, histology

Для цитирования: Козыро И.А.*, Сукало А.В. Иммуноглобулин М (IgM)-нефропатия у детей: клинико-иммунопатологические, морфологические особенности. Нефрология 2019; 23 (5): 71–76. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-71-76

For citation: Kazyra I.A. *, Sukalo A.V. IgM nephropathy in children: clinical, immunological, pathomorphological features. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 71–76 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-71-76

ВВЕДЕНИЕ

Первое описание массивных отложений IgM в клубочках при гематурических формах нефрита у больных было сделано L.B.A. Van de Putte и соавт. в 1974 г. Позднее Н.К. Bhasin и соавт. (1978) выявили диффузные депозиты IgM у пациентов с протеинурическими нефритами, а А.Н. Cohen и соавт.

*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: (37517)3695761; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

(1978) – при нефротическом синдроме (НС) с гематурией [1]. Распространенность IgM-нефропатии, по данным взрослых нефрологических регистров, колеблется от 2 до 5% от общего числа всех случаев гломерулонефрита (ГН), в общей популяции составляет около 0,3 на 1 млн населения [1, 2].

Единых критериев постановки диагноза не разработано, что усложняет оценку распространенности, клинико-морфологических особенностей и прогноза IgM-нефропатии. Основой диагноза

служит выявление IgM в качестве единственных или доминирующих Ig в мезангиуме диффузно или глобально распределенных при оценке иммуногистологии (ИГ), интенсивность сигнала выше умеренной ($\geq 2+$). В 30–100 % возможно также выявление депозитов C3-комплемента. Отдельные авторы описывают слабое неспецифическое свечение до 1+ IgG, IgA и C1q [1].

Гистологическая картина IgM-нефропатии может быть полиморфной. При световой микроскопии (СМ) клубочки могут выглядеть нормально, иногда наблюдаются умеренная сегментарная мезангиальная гиперклеточность, умеренный мезангиальный склероз, признаки фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). При электронной микроскопии (ЭМ) отмечаются диффузное исчезновение малых отростков подоцитов и аморфные мезангиальные слабо электронноплотные депозиты. Такие изменения позволяют ряду исследователей трактовать IgM-нефропатию как промежуточный вариант между болезнью минимальных изменений (НСМИ) и ФСГС [1, 2].

В 2015 г. специалистами Mayo Clinic/Renal Pathology Society предложены критерии диагностики IgM-нефропатии (Consensus report on pathologic classification, diagnosis and reporting of GN)[3]. Соблюдение всех трех критериев является необходимым: 1) доминирующие или единственные депозиты IgM в мезангиуме. Допустимо присутствие IgA, IgG не в эквивалентном или превышающем IgM количестве, а также C3, C1q комплемента; 2) мезангиальные депозиты при ЭМ; 3) во всех случаях должны быть исключены системные заболевания.

В мировой литературе немногочисленные исследования посвящены проблеме IgM-нефропатии у детей. В Беларуси данные по заболеванию у взрослых и детей ранее не представлялись.

Целью нашего исследования явился анализ клинических, иммунологических, морфологических характеристик IgM-нефропатии у детей, а также режимов проводимой терапии и факторов, влияющих на прогноз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 153 пациента, в течение 6-летнего периода (2013–2018 г.) наблюдавшихся в Республиканском Центре детской нефрологии УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска, которым была проведена нефробиопсия по следующим показаниям: нефротический синдром (гормонорезистентный, гормонозависимый или часто рецидивирующий), чистый или в сочетании с гематурией и/или артериальной гипертен-

зией, а также изолированная ненефротического уровня протеинурия или в сочетании с гематурией. У 59 пациентов морфологически верифицирован ФСГС, у 55 – НСМИ, у 8 – мезангиопролиферативный ГН, у 5 – мезангиокапиллярный ГН, у 5 – мембранозная нефропатия, у 21 – IgM-нефропатия.

Критерием постановки диагноза IgM-нефропатии послужило выявление доминирующих или единственных депозитов IgM в мезангиуме (более чем 1+). Допускалось присутствие IgA, IgG не в эквивалентном или превышающем IgM количестве, а также C3, C1q компонентов комплемента. Во всех случаях были исключены системные заболевания. Группу контроля составили 36 условно здоровых детей.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США). При нормальном распределении показателя для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, при асимметричном распределении U-критерий Манна–Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

21 ребенок (14 мальчиков, 7 девочек) в возрасте от 2 до 16 лет (медиана 8) с длительностью наблюдения от 11 мес до 10 лет имели гистологические критерии IgM-нефропатии. Нефротический синдром (НС) являлся наиболее частым клиническим проявлением IgM-нефропатии – 81 % (17/21). В чистом виде НС отмечался в 6 случаях. НС в сочетании с АГ и гематурией – у 5 детей. НС в комбинации с АГ – у 6. Гематурия отмечалась в 3 случаях, ненефротическая протеинурия – в 1. Артериальная гипертензия диагностирована в 52 % (11/21) клинических наблюдений. Гематурия выявлена у 38 % пациентов, сопутствовала нефротической протеинурии в 29,4 % случаев. У 2 пациентов отмечалось транзиторное нарушение азотовыделительной функции почек.

В 2 случаях отмечены эпизоды макрогематурии на фоне интеркуррентных инфекций, при направлении на гистологическое исследование рабочий диагноз «IgA-нефропатия».

Представляем клинические наблюдения двух пациентов.

Пациент X. (мальчик) наблюдается в клинике в течение 10 лет, биоптирован дважды: в 2-летнем возрасте – НСМИ, повторно в 9 лет по при-

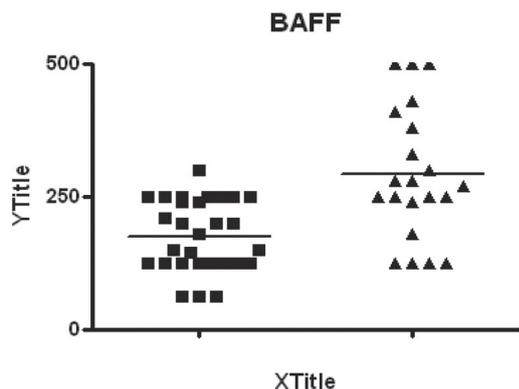


Рис. 1. Концентрация маркера активации В-лимфоцитов (BAFF) у здоровых и детей с IgM нефропатией.
Figure 1. B-cells activator (BAFF) level in healthy and children with IgM nephropathy.

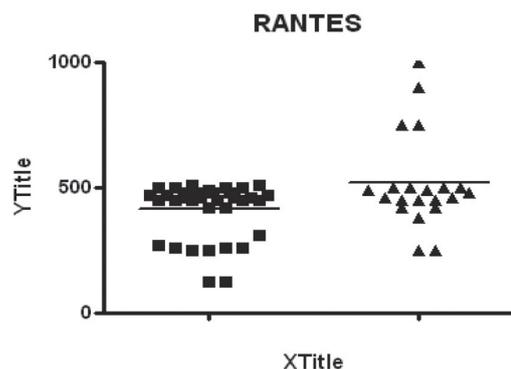


Рис. 2. Концентрация маркера активации Т-лимфоцитов (RANTES) у здоровых и детей с IgM нефропатией.
Figure 2. T-cells activator factor (RANTES) concentration in healthy and children with IgM nephropathy.

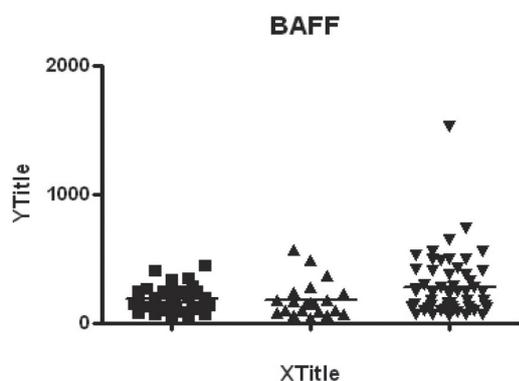


Рис. 3. Концентрация маркера активации В-лимфоцитов (BAFF) у детей с МСМ, IgM-нефропатией и ФСГС.
Figure 3. B-cells activator (BAFF) level in children with Minimal change disease, IgM nephropathy and Focal segmental glomerulosclerosis.

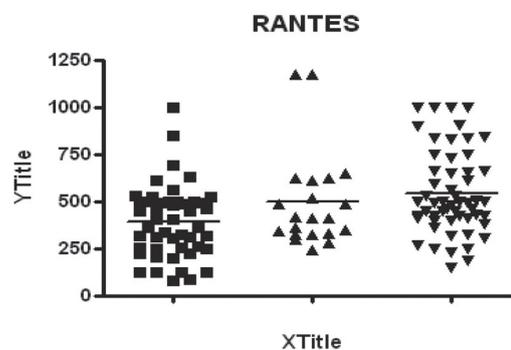


Рис. 4. Концентрация маркера активации Т-лимфоцитов (RANTES) у детей с МСМ, IgM-нефропатией и ФСГС.
Figure 4. T-cells activator factor (RANTES) concentration in children with Minimal change disease, IgM nephropathy and Focal segmental glomerulosclerosis.

чине рецидивирующего характера течения НС и присоединения АГ. Морфологически в 21 из 28 клубочков отмечалась мезангиальная пролиферация сегментарного характера слабой степени с незначительным расширением матрикса, 1 клубочек глобально склерозирован, выявлена экспрессия IgM 1+ в виде окрашивания содержимого и стенок отдельных периферических капилляров. Получал только преднизолон. К моменту подготовки публикации функции почек сохранены.

Пациент У. (мальчик) наблюдается в течение 8 лет, болен с 4 лет – НС, рецидивирующее течение (5 рецидивов с хорошим ответом на ГКС, 6-й рецидив ГКС+левамизол). Нефробиопсия проведена в 12 лет по причине резистентности к ГКС. Морфология: в 7 из 20 клубочков мезангиальная пролиферация сегментарного характера слабой степени с незначительным расширением матрикса, 3 клубочка глобально склерозированы, в 2 из них фиброзные полулуния. В строме – мелкие очаги слабовыраженной круглоклеточной ин-

фильтрации, перигломерулярного фиброза вокруг 3-ех клубочков. Экспрессия IgM 2+ в большей части клубочков в виде депозитов в мезангиуме и вдоль некоторых БМ капилляров. К лечению добавлен циклоспорин А (СусА), достигнута ремиссия. Функции почек сохранены.

Морфологические изменения у 21 пациента классифицированы как: мезангиальная пролиферация сегментарного характера (17), диффузная сегментарная (5) или глобальная (2) мезангиальная пролиферация, ФСГС (6), адгезия капиллярных петель к наружному листку капсулы Шумлянско-Боумана (9), глобальный склероз клубочков (11), сегментарный склероз (3). Экстракапиллярная пролиферация (фиброклеточные или фиброзные полулуния) описаны в 3 случаях. Со стороны тубулоинтерстициальной ткани: очаговая атрофия канальцев (6), склероз стромы (7), у 1 ребенка отмечался выраженный тубулоинтерстициальный компонент. Фетальные клубочки присутствовали у 2 пациентов.

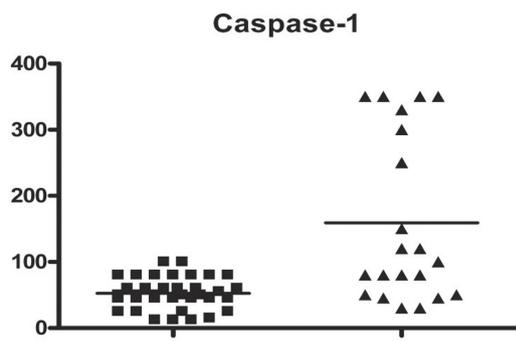


Рис. 5. Концентрация каспазы 1 у здоровых и детей с IgM-нефропатией.

Figure 5. Caspase 1 concentration in healthy and in children with IgM-nephropathy.

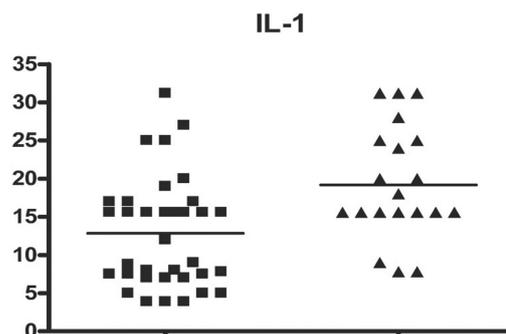


Рис. 6. Концентрация IL1 β у здоровых и детей с IgM-нефропатией.

Figure 6. IL1 β concentration in healthy and in children with IgM-nephropathy.

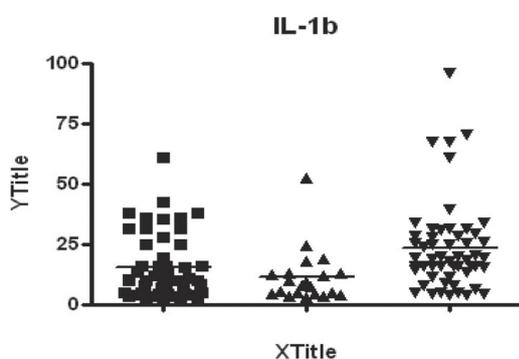


Рис. 7. Концентрация IL1 β у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.

Figure 7. IL1 β concentration in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

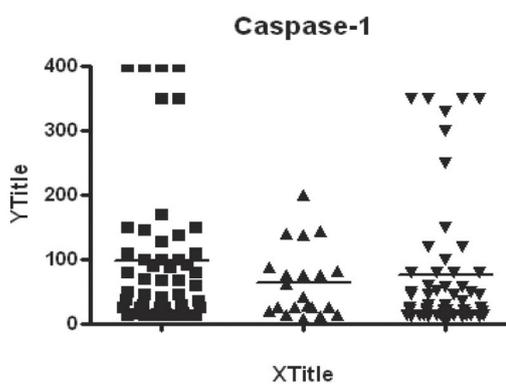


Рис. 8. Концентрация каспазы 1 у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.

Figure 8. Caspase 1 concentration in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

Иммуногистологически моноэкспрессия IgM 1+ или 2+ выявлена у 13 детей. Ко-доминантная экспрессия: присутствие до 1+IgA в 4, IgG в 7, C3 в 5, C1q в 4 случаях.

В сыворотке крови методом ИФА определена концентрация маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF). У пациентов с IgM-нефропатией уровень маркера активации В-лимфоцитов значимо превышал показатели здоровых детей ($p < 0,05$) (рис. 1). Достоверных различий по уровню RANTES не получено (рис. 2).

Мы определили уровень маркеров активации Т-и В-лимфоцитов у пациентов с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС для оценки вероятности участия в прогрессировании изменений от минимальных до ФГС. Достоверных различий в концентрации RANTES и BAFF между группами нами не получено (рис. 3, 4).

Со стороны провоспалительных молекул показано значимое повышение уровня каспазы-1 и

IL-1 β при IgM-нефропатии в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$), рис. 5, 6.

Значимых различий в концентрации провоспалительных молекул каспазы-1, IL1 β , TNF α между группами детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС не получено (рис. 7, 8, 9).

При оценке концентрации факторов роста – сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего TGF1 β у здоровых и детей с IgM-нефропатией получено существенное повышение концентрации TGF1 β ($p < 0,05$) при IgM-нефропатии (рис. 10, 11).

Показано значимое повышение концентрации тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β при IgM-нефропатии и ФГС (рис. 12, 13).

Лечение. Монотерапию ГКС получали 4 человека, ГКС в комбинации с циклоспорином А 12, ГКС с левамизолом – 1, только эналаприл – 4 ребенка. В большинстве случаев (62 %) у пациентов отмечалась гормонозависимость или гормонорезистентность.

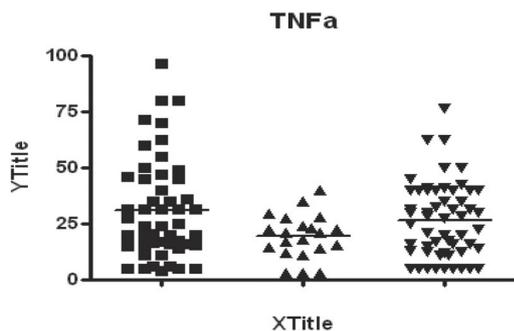


Рис. 9. Концентрация TNF α у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФСГС.

Figure 9. TNF α concentration in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis

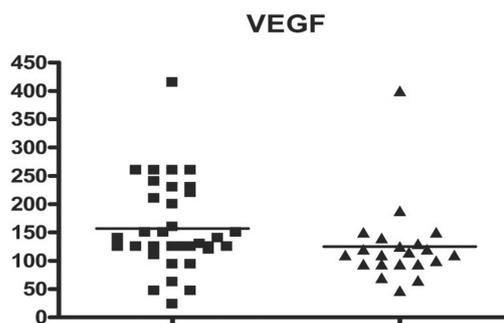


Рис. 10. Концентрация VEGF у здоровых и детей с IgM-нефропатией.

Figure 10. VEGF concentration in healthy and children with IgM-nephropathy.

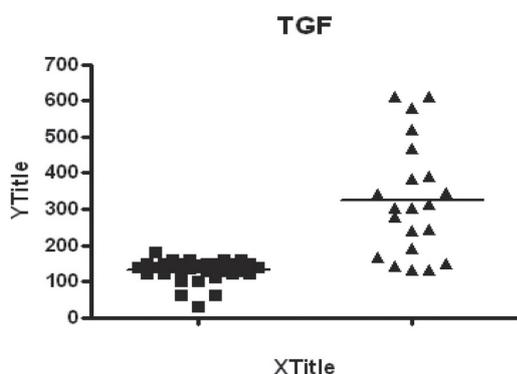


Рис. 11. Концентрация TGF1 β у здоровых и детей с IgM-нефропатией.

Figure 11. TGF1 β level in healthy and IgM-nephropathy.

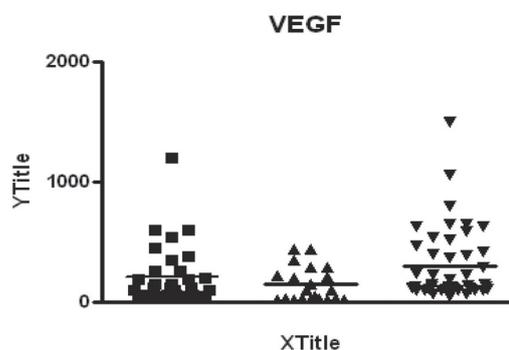


Рис. 12. Концентрация VEGF у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФСГС.

Figure 12. VEGF level in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

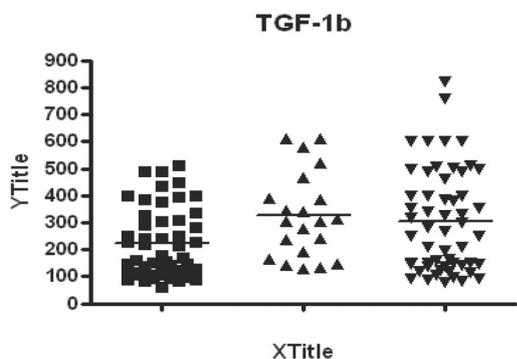


Рис. 13. Концентрация TGF1 β у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФСГС.

Figure 13. TGF1 β level in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента появления первых публикаций диагноз IgM-нефропатии считается противоречивым. Полиморфная гистологическая картина позволяет ряду исследователей трактовать IgM-нефропатию как промежуточный вариант между болезнью минимальных изменений и ФСГС. Дискуссионным остается вопрос о связи ФСГС и IgM-нефропатии.

Часть исследователей отталкиваются от основного критерия постановки диагноза – глобального выявления в клубочке IgM-депозитов при ИГ, а сегментарное их распределение предлагают считать признаком идиопатической формы ФСГС. Другие указывают, что определяющим является интенсивность реакции, а не распределение депозитов, поэтому ФСГС с интенсивностью сигнала выше умеренной ($\geq 2+$) должен трактоваться как IgM-нефропатия [1–4].

Дискутабельной остаётся роль депозитов, содержащих IgM. Учитывая выявление в достаточно высоком количестве наблюдений мезангиальной пролиферации (сегментарного характера, реже диффузной сегментарной или глобальной) позволяет предполагать участие IgM в ее стимуляции [1, 5].

Согласно результатам нативных нефробиопсий разных исследователей, распространённость IgM-нефропатии составляет от 1,8 до 18% [1–3, 5, 6], по наблюдениям нашего центра – 5,7%. Наиболее частой клинической презентацией IgM-нефропатии является НС в чистом виде либо в со-

четании с АГ и/или гематурией. Изолированная гематурия отмечалась в 3 случаях, что сопоставляется с данными литературы. Возможно, депозиты IgM являются причиной присоединения гематурии или артериальной гипертензии при НС.

Возраст манифестации (медиана 6,5) занимает промежуточное положение между НСМИ (медиана 4) и ФСГС (медиана 12) ($p < 0,05$). Также как НСМИ и ФСГС, IgM-нефропатия достоверно чаще встречается у мальчиков ($p < 0,05$).

Нами не выявлено прогностической ассоциации между пролиферацией мезангиальных клеток или экспансией мезангиального матрикса и количеством депозитов IgM, как отмечалось в ряде публикаций взрослых нефрологов [2–6]. Выраженные склеротические изменения у наших пациентов отмечены в более старшем возрасте и отражают продолжительность симптомов до проведения нефробиопсии.

Достоверных различий по лабораторным показателям, за исключением периода активных проявлений НС, между группами НСМИ, IgM-нефропатии и ФСГС нами не выявлено. В большинстве случаев течение IgM-нефропатии характеризуется гормонозависимым или гормонорезистентным вариантом, либо частыми рецидивами, позволяя предположить вклад депозитов IgM в формирование ответа на терапию ГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически у детей с IgM-нефропатией чаще встречается НС в сочетании с АГ и гематурией. Морфологически отмечаются сегментарная мезангиальная пролиферация, ФСГС, адгезия капиллярных петель к наружному листку капсулы ШБ, склероз клубочков, очаговая атрофия канальцев и стромальный склероз. Показано участие факторов активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных молекул (IL1 β , TNF α , каспаза 1) и маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGF β).

При сравнении групп пациентов с НСМИ, IgM-нефропатией и ФСГС показано участие маркеров активации Т-лимфоцитов RANTES и TGF1 β , возможно играющих роль в трансформации изменений от минимальных до ФСГС.

В большинстве случаев IgM-нефропатия характеризуется гормонозависимостью или гормонорезистентностью, или частыми рецидивами, что диктует необходимость назначения двух-

компонентной иммуносупрессивной терапии с хорошим ответом на циклоспорин А. В детском возрасте IgM-нефропатия характеризуется доброкачественным течением, признаков прогрессирования почечной недостаточности у наших детей не выявлено.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Juozapaite S, Cerkauskienė R, Laurinavicius A, Jankauskienė A. The impact of IgM deposits on the outcome of Nephrotic syndrome in children. *BMC Nephrol* 2017;18(1):260. doi: 10.1186/s12882-017-0674-7
2. Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C et al. IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *J Nephrol* 2016;29(4):479–486. doi: 10.1007/s40620-016-0269-6
3. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1278–1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612
4. Connor TM, Aiello V, Griffith M et al. The natural history of immunoglobulin M nephropathy in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(5):823–829. doi: 10.1093/ndt/gfw063
5. Mubarak M. IgM nephropathy. *Indian J Pediatr* 2013;80(4):357. doi: 10.1007/s12098-012-0816-7
6. Muthu V, Ramachandran R, Nada R et al. Clinicopathological Spectrum of Glomerular Diseases in Adolescents: A Single-center Experience over 4 Years. *Indian J Nephrol* 2018;28(1):15–20. doi: 10.4103/ijn.IJN_239_16

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

Сведения об авторах:

About the authors:

Доц. Козыро Инна Александровна, канд. мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: (37517)3695761, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

Associate Professor Ina A. Kazyra, MD, PhD

Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: (37517)3695761; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

Проф., академик Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук

220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий. Тел.: (37517)3695761

Prof., Academic Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics, Cheif. Phone: (37517)3695761

Поступила в редакцию: 04.02.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 04.02.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Э.Ф. Андреева*, Н.Д. Савенкова, 2019
УДК 616.61-003.4 : 618.33 + 616-053.3

*Э.Ф. Андреева**, *Н.Д. Савенкова*

ТЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО И АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК (АДПП И АРПП), ВЫЯВЛЕННЫХ В ПРЕНАТАЛЬНОМ, НЕОНАТАЛЬНОМ И ГРУДНОМ ПЕРИОДАХ У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: охарактеризовать особенности течения аутосомно-доминантного (АДПП) и аутосомно-рецессивного (АРПП) поликистоза почек, выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** АДПП диагностирован у 28 и АРПП – у 12 из 40 детей и подростков. Оценены динамика диаметра почечных кист (мм), общего объема почек (ООП, см³) по УЗИ; построены линии тренда средних ООП и диаметра почечных кист. Скорость клубочковой фильтрации определена по формуле Schwartz. Фиброз печени выявлен по УЗИ, МРТ, КТ, биопсии. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** АДПП пренатально и в течение первого года жизни выявлен в 19,1 %, АРПП – в 70,6 %. Стабильная артериальная гипертензия (АГ) установлена при АДПП с «очень ранним выявлением» в 7 % (у подростков), при АРПП – в 100 % (в возрасте до 3 лет). Диаметр почечных кист увеличивается при АДПП. Почечные кисты множественные, двусторонние с рождения при АРПП, диаметр кист не нарастает. ООП увеличен при рождении у 3,6 % детей с АДПП, у 100 % с АРПП. Линия тренда средних ООП при АДПП экспоненциального характера, при АРПП – линейного. Внепочечное расположение кист диагностировано при АДПП в 3,6 % (в яичках), при АРПП в 67 % (в печени). Фиброз печени с синдромом портальной гипертензии выявлен у детей с АРПП – в 33,3 %; выполнено лигирование вен пищевода. Острое повреждение почек установлено у новорожденных при АДПП в 3,6 %, при АРПП в 33,3 %. Летальный исход констатирован у 3 (25 %) детей при АРПП. В катамнезе исход в ХБПС3 у 2 детей с АДПП и у 3 детей с АРПП, в ХБПС4 у 1 ребенка с АРПП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** показаны особенности течения АДПП и АРПП, выявленные в пренатальном, неонатальном и грудном периодах.

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, дети, УЗИ-метрический общий объем почек

*E.F. Andreeva**, *N.D. Savenkova*

COURSE OF AUTOSOMAL DOMINANT AND AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE WHICH DETECTED IN PRENATAL, NEONATAL AND INFANT PERIODS IN CHILDREN

Department of faculty pediatrics of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to characterize the features of the course of autosomal dominant (ADPKD) and autosomal recessive (ARPKD) polycystic kidney disease detected in the prenatal, neonatal and thoracic periods. **PATIENTS AND METHODS:** ADP was diagnosed in 28 and ARPP in 12 of 40 children and adolescents. The dynamics of the diameter of renal cysts (mm), total kidney volume (TKV, cm³) by ultrasound were evaluated; Constructed trend lines for average TKV and diameter of renal cysts. The glomerular filtration rate is determined by the Schwartz formula. Liver fibrosis was detected by ultrasound / MRI / CT / biopsy. **RESULTS:** ADPKD was detected prenatally and during the first year of life in 19.1 %, ARPKD in 70.6 %. Stable arterial hypertension was diagnosed with an ADPKD with “very early detection” in 7 % (among adolescents), with ARPKD in 100 % (under 3 years of age). The diameter of the renal cysts increases with ADPKD. Renal cysts are multiple, bilateral since birth with ARPKD, the diameter of the cysts does not increase. TKV increased at birth in 3.6 % of children with ADPKD, in 100 % with ARPKD. The trend line of average TKV with ADPKD is exponential, with ARPKD – linear. Extrarenal location of cysts was diagnosed with ADPKD in 3.6 % (in the testes), with ARPKD in 67 % (in the liver). Liver fibrosis with portal hypertension syndrome was detected in children with ARPKD in 33.3 %; performed ligation of the veins of the esophagus. Acute kidney damage was found in newborns with ADPKD

*Андреева Э.Ф. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

in 3.6 %, with ARPKD in 33.3 %. Fatal outcome was ascertained in 3 (25 %) children with ARPKD. In the follow-up, the outcome in HBPS3 is in 2 children with ADPKD and 3 children with ARPP; in HBPS4 in 1 child with ARPKD. **CONCLUSION:** features of the course of ADPKD and ARPKD revealed in the prenatal, neonatal and thoracic periods are shown.

Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, children, ultrasound total kidney volume

Для цитирования: Андреева Э.Ф.*, Савенкова Н.Д. Течение аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. Нефрология 2019; 23 (5): 77–87. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87

For citation: Andreeva E.F.*, Savenkova N.D. Course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD) which detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 77–87 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы АДПП и АРПП обусловлена возрастными особенностями выявления кист по результатам УЗИ в пренатальном, неонатальном и грудном периодах, характером течения и исхода у детей и подростков.

По классификации S.M. Bonsib (2009), все случаи диагностики АДПП в детском возрасте относятся к «детской форме АДПП с ранним началом» [1, 2]. В отечественной и зарубежной литературе для случаев диагностики АДПП у детей в возрасте до 18 мес используется термин «very early onset» (англ.: «очень раннее начало»), предложенный A.Shamshirsaz (2005) [3]. В табл. 1 представ-

лены диагностические критерии АДПП для детей и подростков из семей с 50 % риском АДПП, а также критерии АДПП (*мутация de novo*) для детей из семей с отрицательным анамнезом по АДПП [4–6].

В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология АДПП и АРПП (табл. 2).

В связи с выраженной клинической картиной и подтверждением кист при УЗИ наиболее часто в пренатальном, неонатальном и грудном периодах выявляют АРПП, так называемый «детский тип» поликистоза почек Q61.1 [2, 10–16]. Нередко АДПП, или так называемый «взрослый тип»

Таблица 1 / Table 1

Критерии УЗИ-диагностики АДПП у детей и подростков [4–6] Ultrasound diagnostic criteria ADPKD in children and adolescents [4–6]

Возраст выявления почечных кист по УЗИ	Критерий диагностики АДПП
0–15 лет	1) ребенок из семьи с 50 % риском АДПП 2) 2 кисты в почках (даже при локализации в одной почке)
15–18 лет	1) ребенок из семьи с 50 % риском АДПП 2) 3 кисты и более в почках (даже при локализации в одной почке)
Старше 3 лет	1) ребенок из семьи с отрицательным анамнезом по АДПП 2) суммарно более 5 кист в почках (минимум одна из них более 1 см в диаметре) и увеличение объема почек 3) исключены другие кистозные заболевания почек

Таблица 2 / Table 2

Терминология аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек [1–3, 7–9] Terminology of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease [1–3, 7–9]

В зарубежной литературе	В отечественной литературе
Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)	Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования (аутосомно-доминантный поликистоз почек, АДПП)
ADPKD classic adult form / ADPKD early onset childhood form	АДПП классическая взрослая форма / АДПП детская форма с ранним началом
«Very Early Onset» (VEO) ADPKD	АДПП, очень раннее начало
«non Very Early Onset» (non-VEO) ADPKD	АДПП, без очень раннего начала
Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)	Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (аутосомно-рецессивный поликистоз почек, АРПП)
ARPKD classic in neonates and infants / ARPKD childhood with hepatic fibrosis	Классический АРПП у новорожденных и детей грудного возраста / Детский АРПП с фиброзом печени

поликистоза почек Q61.2, подтверждают у детей уже в неонатальном и грудном периодах [17], встречаются случаи пренатальной диагностики по результатам УЗИ [18, 19]. В литературе описан случай диагностики АДПП у плода на 13-й неделе гестации [18]. Пренатальная диагностика методом ДНК-анализа ворсин хориона помогает уточнить вероятность рождения ребенка с наследственным вариантом кистоза почек [10].

У детей с АДПП и АРПП выявляются кистоз других органов (печени, поджелудочной железы, селезенки, тимуса, щитовидной железы), сопутствующая патология органов мочевой системы, зрения, слуха, ЦНС, сердца, легких, развитие острого повреждения почек (ОПП), нефрогенной АГ, СПГ с фиброзом печени и кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, респираторного дистресс-синдрома, что определяет тяжесть и исход заболевания. В ряде случаев при рождении у детей с кистозами почек отмечают синдром Поттера (POTTER – Pulmonary hypoplasia, Oligohydramnios, Twisted face, Twisted skin, Extremity defects, Renal failure), который формируется в связи с компрессией на плод из-за почечного маловодия. Фенотип Поттера включает типичное лицо Поттера (низкопосаженные уши, ретрогнатия, асимметрия лица), наличие гипоплазии легких, деформации конечностей, морщинистой и дряблой кожи, почечной недостаточности [2, 16, 17, 20].

При кистозах обеих почек, сопровождающихся образованием множественных кист, формируется хроническая болезнь почек (ХБП), которая имеет существенные различия при АДПП и АРПП по скорости прогрессирования в детском возрасте. Существует мнение, что скорость прогрессирования ХБП у детей зависит от возраста первого выявления кист в почках [3, 7]. При АДПП и АРПП

формируются канальцевые (тубулярные) кисты. При АДПП кисты развиваются из любой части канальца, отделяясь, теряют связь с нефроном, при АРПП кисты представляют собой расширение собирательных трубок. Таким образом, первые клинические симптомы различны при АДПП и АРПП и зависят от локализации кистозно-измененного отдела канальца. Прогрессирование ХБП при АДПП и АРПП объясняется ростом кист и/или увеличением их количества, нарастанием степени ишемии и склероза паренхимы.

Среди более 20 классификаций кистозов почек классификация F.E.Avni (2006) составлена по кистозным заболеваниям почек у плода (табл. 3) [8].

Цель: охарактеризовать особенности течения АДПП и АРПП, выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 40 детей и подростков с наиболее частыми наследственными вариантами поликистозной болезни почек (АДПП, АРПП) для выяснения особенностей выявления по УЗИ, течения и исхода. Критерием включения пациентов в исследование являлась диагностика почечных кист по УЗИ пренатально или в течение первого года жизни.

В связи с тем, что молекулярно-генетический метод диагностики кистозов почек остается малодоступным методом подтверждения диагноза, в большинстве случаев диагноз у детей с рождения до 1 года устанавливается на основании клинических критериев [2, 4, 5, 7, 8, 16].

Критериями диагностики АДПП считали: наличие 2 кист и более в паренхиме обеих почек (с односторонней или двусторонней локализацией) при наличии 50 % риска АДПП в семье (АДПП у родственников I степени родства – отец, мать, сибсы, дизиготные близнецы); нефромегалия по УЗИ/МРТ/КТ.

Критериями диагностики АРПП считали: наличие множественных диффузных кист в паренхиме обеих почек; выраженная нефромегалия, гиперэхогенность, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы с рождения по УЗИ/КТ/МРТ; сопутствующее поражение печени (врожденный фиброз и/или поликистоз печени); отсутствие кистозов почек и печени у родителей старше 30 лет; наличие подтвержденного при молекулярно-генетическом исследовании или аутопсии АРПП у сибсов/дизиготных близнецов.

С учетом подтвержденного поликистоза почек, выявленного в пренатальном, неонатальном

Таблица 3 / Table 3

Классификация кистозных заболеваний почек у плода (Avni F.E. et al., 2006) [8] Classification of cystic diseases of the kidney in the fetus (Avni F.E. et al., 2006) [8]

Генетические заболевания	АРПП АДПП Гломерулокистозная болезнь почек Медуллярная кистозная дисплазия, ассоциированная с синдромами
Негенетические заболевания	Дисплазия почек Мультикистозная дисплазия почки Обструктивная кистозная дисплазия Негенетические недиспластические кисты Простая киста Мультилокулярная киста Медуллярная губчатая почка

и грудном периодах, выделены 2 группы пациентов: 28 детей и подростков в возрасте от 6 мес до 18 лет с АДПП (1-я группа); 12 детей в возрасте с рождения до 14 лет с АРПП (2-я группа).

За период наблюдения проведена оценка динамики общего объема почек (по УЗИ). Объем почек (см^3) вычислен по формуле (длина, $\text{см} \times$ ширина, $\text{см} \times$ толщина, $\text{см} \times 0,52$) [21]. Общий (суммарный) объем почек (ООП) (* мальчик, * девочка) получен сложением объемов правой и левой почек. ООП сравнивали для каждого пациента с нормами по росту и полу (Трефилов А.А. и соавт., 2011) [22]. На каждом графике тонкими линиями выделен диапазон нормальных значений (сплошные линии – диапазон нормы для мальчиков, пунктирные линии – для девочек). С использованием электронных таблиц программы Excel построены графики, отражающие динамику ООП (см^3). С целью повышения степени наглядности характера изменения ООП в зависимости от изменения роста пациентов 1-й и 2-й группы выстроены линии тренда значений средней ООП (жирная сплошная линия).

У пациентов с АДПП и АРПП оценена динамика роста максимальной по диаметру кисты, описанной по результатам УЗИ. Значения диаметра максимальной кисты (дМК, мм) по УЗИ в 1-й и 2-й группе занесены в таблицу в соответствии с возрастом пациента. На основании полученных в динамике результатов, с использованием электронных таблиц программы Excel построены графики, демонстрирующие характер изменения дМК в почках (мм) при АДПП и АРПП. Получены значения средней дМК (мм) у пациентов 1-й и 2-й группы по возрасту. Выстроены линии тренда средней дМК (жирная сплошная линия) в зависимости от изменения возраста пациентов 1-й и 2-й группы.

Детям проведены оценка функции почек, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz, стратификация стадий ХБП по критериям NKF-K/DOQI (2003) [23].

Наличие кист в почках и других органах оценивалось по результатам УЗИ/ МРТ/ КТ. Фиброз печени подтверждали по результатам УЗИ/ МРТ/ КТ и биопсии печени. Показания к проведению лигирования вен пищевода определяли по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Детям до 10 лет регистрация АД проводилась аускультативным методом (Коротков Н.С., 1905), старше 10 лет – по результатам суточного мониторинга АД (СМАД). Учитывались результаты самостоятельного контроля АД в течение суток

(СКАД). АД у детей считали повышением АД, САД и/или ДАД выше 95-го перцентиля для конкретного возраста, пола и роста (Александров А.А. и соавт., 2009). По СМАД оценивали среднесуточную величину АД за сутки, вариабельность АД, нагрузку временем, суточный ритм САД и ДАД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности течения АДПП, выявленного в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей и подростков в возрасте от 6 мес до 18 лет (1-я группа)

Из 147 детей и подростков с АДПП у 28 (19,1%) кисты в почках выявлены внутриутробно, при рождении или на первом году жизни. Из 147 детей и подростков с АДПП у 10 (6,8%) кисты в почках выявлены пренатально, у 12 (8,2%) – в периоде новорожденности, у 6 (4,1%) – в возрасте 1–12 мес. Отягощенный семейный анамнез по АДПП известен всем 28 семьям до выявления АДПП у детей. Таким образом, все дети 1-й группы имели «very early onset» (VEO) АДПП согласно терминологии, предложенной А. Shamshirsaz (2005).

Из 28 детей у 6 (21%) при первом выявлении кисты обнаружены в одной почке (асимметричное выявление), у 4 (14%) – выявлены двусторонние единичные кисты.

На рис. 1 отражены значения максимальных по диаметру почечных кист (по результатам УЗИ) у 28 детей и подростков с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах. На основании полученных средних величин дМК (мм) для каждого возраста отслежен характер их изменения в зависимости от возраста пациента с АДПП (см. рис. 1).

Кривая тренда увеличения дМК имеет характер экспоненциального распределения и демонстрирует характер динамики увеличения при АДПП в детском возрасте.

Из 28 детей и подростков у 7 выявлен пиелонефрит, из них у 2 – врожденная патология мочевых путей (у 1 – одностороннее удвоение мочеточника, у 1 – гидронефроз). У 1 ребенка в возрасте 3,5 лет выявлена крупная киста (6 см), деформирующая контур почки, вызывающая болевой синдром, в связи с чем проведено ее лапароскопическое иссечение.

В 1-й группе, по результатам УЗИ/КТ/МРТ, у 27 детей и подростков за период наблюдения не выявлены кисты в других паренхиматозных органах, у 1 (3,6%) – в 6 мес при УЗИ диагностированы кисты обоих яичек. Поликистоз и фиброз

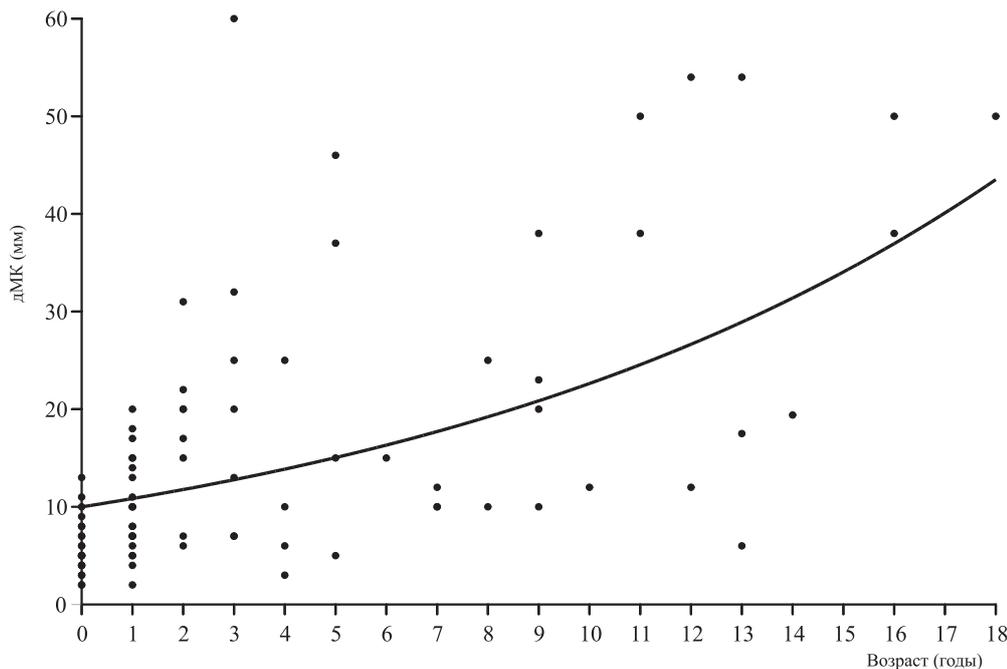


Рис. 1. Увеличение максимального диаметра почечных кист по результатам УЗИ у 28 детей и подростков с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах (линия тренда динамики роста диаметра максимальных почечных кист экспоненциального типа).
 Figure 1. Increasing the maximum diameter of renal cysts according to the results of US in 28 children and adolescents with ADPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy (trend line the growth dynamics of the maximum diameter of the renal cysts of exponential type).

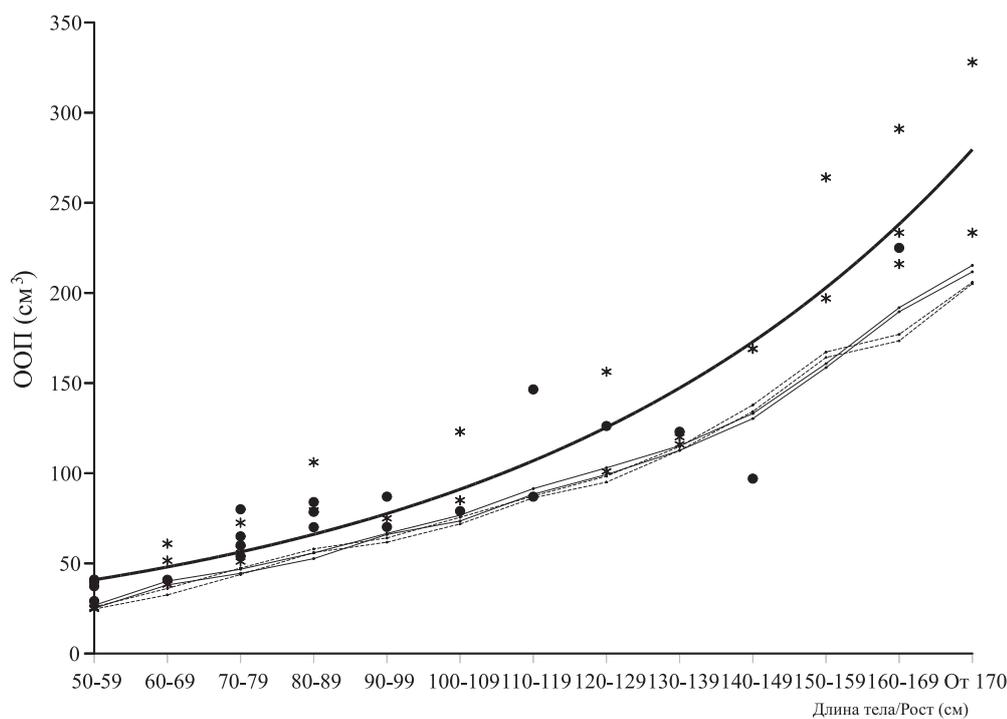


Рис. 2. Общий объем почек (см³) по результатам ультразвукового исследования у 28 детей и подростков с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах (линия тренда экспоненциального типа).
 Figure 2. Total kidney volume (sm³) according to the results of ultrasound examination in 28 children and adolescents with ADPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy (trend line of exponential type)

печени, СПГ у детей и подростков с АДПП за период наблюдения не отмечен.

Интенсивный рост ООП является критерием неблагоприятного прогноза при АДПП. Из 28 детей и подростков с АДПП у 16 (57%) пациентов с АДПП установлено увеличение ООП. Впервые увеличение ООП отмечено по УЗИ – у 1 (3,6%) при рождении, у 2 (7,1%) – в 1 мес, у 3 (10,7%) – с 1 мес до 1 года, у 2 (7,1%) – с 1 до 5 лет, у 2 (7,1%) – с 5 до 10 лет, у 3 (10,7%) – с 10 до 15 лет, у 3 (10,7%) – старше 15 лет. На рис. 2, отмечены показатели ООП (см³) у девочек и мальчиков с АДПП

в зависимости от роста. По результатам средних значений в группах детей одного роста выстроена линия тренда средней, демонстрирующая характер увеличения ООП в зависимости от роста детей и подростков с АДПП. Следует отметить, что кривая тренда имеет характер экспоненциального распределения, что свидетельствует о непрерывном и прогрессирующем с ростом пациента увеличении ООП.

В одном случае значение ООП, которое оказалось ниже нормы для суммарного объема почек (рис. 2), является результатом объема единствен-

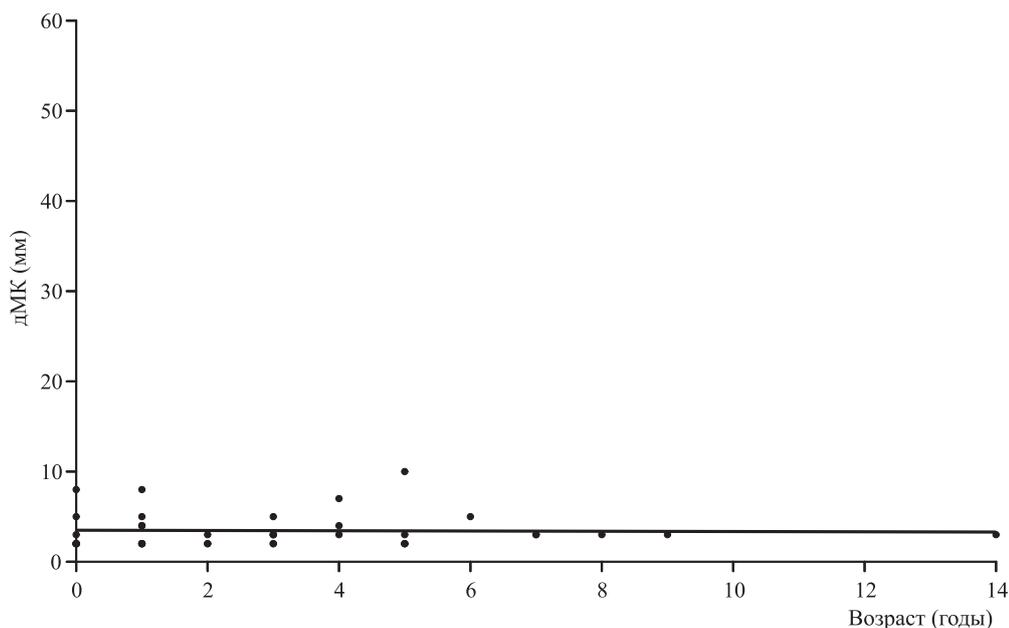


Рис. 3. Увеличение максимального диаметра почечных кист по результатам УЗИ у 12 детей с АРПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах.

Figure 3. Increasing the maximum diameter of renal cysts according to the results of US in 12 children with ARPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy.

ной (вследствие нефрэктомии контралатеральной на первом году жизни) почки у мальчика 13 лет. Объем единственной почки у этого пациента превышает норму, что говорит о развитии компенсаторной (викарной) гипертрофии в возрасте 13 лет. Пренатально по УЗИ выявлены и после рождения у мальчика подтверждены множественные кисты в одной почке с резким замедлением выведения контраста кистозной почкой по результатам внутривенной урографии. По результатам обследования по месту жительства диагноз трактовался как «Мультикистоз почки», в связи с чем проведена односторонняя нефрэктомия на первом году жизни. Спустя 4 года, в возрасте 5 лет у данного пациента выявлены кисты в единственной (вследствие нефрэктомии) почке и подтвержден поликистоз почек у родственника (бабушка 48 лет). Данный клинический случай демонстрирует асимметричное выявление почечных кист при АДПП в грудном возрасте у ребенка из семьи с 50 % риском заболевания и указывает на важность УЗИ диагностики родственников, особенно при асимметричном выявлении кист у пробанда и отсутствии кист по УЗИ в почках и печени у родителей моложе 30 лет на момент обследования, минимум в 3 поколениях.

Из 28 детей и подростков 1-й группы у 5 (18 %) выявлена АГ. Из них у 1 – сразу при рождении, у 1 – в возрасте 3 лет, у 1 – в 9 лет, у 2 – в возрасте старше 10 лет. Стабильная АГ у 2 (7 %) подростков – в 13 и 17 лет.

Из 28 детей 1-й группы у 1 (3,6 %) констатируется развитие ОПП при рождении с восстановлением функции почек в результате проводимой

консервативной коррекции нарушения функции почек.

У 26 (93 %) из 28 детей с АДПП в анамнезе диагностирована ХБПС1. Нарушение функции почек у 2 (7 %) из 28 детей с АДПП: у 1 – после перенесенного ОПП в возрасте 2 лет исход в ХБПС3 (СКФ по формуле Schwartz 43 мл/мин) к 3 годам, у 1 (с единственной почкой вследствие нефрэктомии) – формирование ХБПС3 (СКФ 52 мл/мин) к 10 годам.

Особенности течения АРПП, выявленного в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей в возрасте с рождения до 14 лет (2-я группа)

Из 17 детей с АРПП, у 12 (70,6 %) кисты в почках выявлены внутриутробно, при рождении или на первом году жизни. Из 17 детей с АРПП у 8 (47,1 %) кисты в почках выявлены по УЗИ пренатально, у 1 (5,9 %) – в период новорожденности, у 3 (17,6 %) – при рождении выявлены гиперэхогенность паренхимы почек, гепатомегалия и нефромегалия, в возрасте 1–12 мес обнаружены кисты в почках. Согласно классификации S.M.Bonsib (2009), из 12 детей у 9 (75 %) – «классический АРПП у новорожденных и грудных детей», у 3 (25 %) – «детский АРПП с фиброзом печени». Во всех семьях 2-й группы при обследовании родственников в 3 поколениях кист в почках, печени и других органах не выявлено.

У всех детей при первом выявлении кисты в почках множественные, диффузные, двусторонние. При УЗИ-контроле отмечен незначительный рост почечных кист, однако за период наблюдения

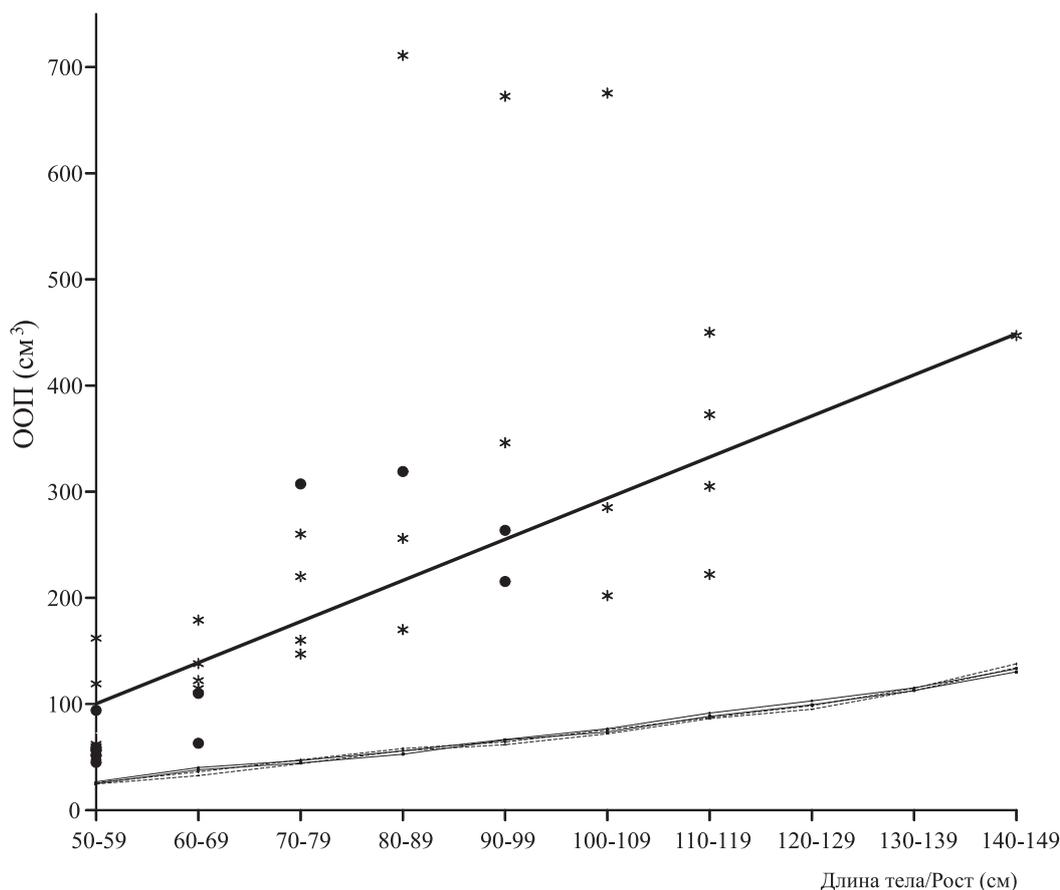


Рис. 4. Общий объем почек (см³) по результатам ультразвукового исследования у 12 детей с АРПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах (кривая тренда линейного типа).

Figure 4. Total kidney volume (sm³) according to the results of ultrasound examination in 12 children with ARPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy (linear trend line).

у 12 детей с ранней диагностикой АРПП диаметр кист не превысил 10 мм. На рис. 3 отражены дМК по результатам ультразвукового исследования у 12 детей с АРПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах.

Рис. 3 демонстрирует особенности динамики дМК при АРПП в детском возрасте. Распределение значений дМК при АРПП в детском возрасте характеризует отсутствие значимой динамики изменения дМК за период наблюдения.

Из 12 детей 2-й группы у 12 пренатально по результатам УЗИ отмечено увеличение окружности живота, у 10 – маловодие. После рождения у 12 новорожденных 2-й группы увеличен объем живота вследствие нефромегалии, гепатомегалии. На рис. 4 отмечены показатели ООП (см³) у девочек и мальчиков с АРПП в зависимости от роста. Уже при рождении ООП у всех детей с АРПП в 2 раза и более превышает норму и прогрессивно увеличивается в раннем возрасте (см. рис. 4). Получены значения средней ООП у детей с АРПП. Кривая тренда средней ООП (см³) при АРПП у детей имеет линейный характер с рождения.

Из 10 детей 2-й группы, переживших неонатальный период, развитие АГ установлено у 9 (100%) при «классическом АРПП» в возрасте

3,5±1,1 мес и у 1 (33,3%) – при «детском АРПП с фиброзом печени» в 3 года. У 10 детей с АРПП диагностирована стабильная АГ с осложнениями (гипертензионная ангиопатия сетчатки и гипертрофия миокарда левого желудочка).

Кисты в печени выявлены у 8 (67%) из 12 детей с АРПП. Из 9 детей с «классическим АРПП» у 2 кисты в печени выявлены по УЗИ и подтверждены по МРТ/КТ, у 3 – поликистоз печени диагностирован при аутопсии. Фиброз печени и СПГ отмечен у 4 (33,3%) из 12 детей с АРПП, из них у 1 – «классическим АРПП» и у 3 – «детским АРПП с фиброзом печени». По результатам ЭГДС четверым детям с СПГ выполнено лигирование варикозно-расширенных вен пищевода.

У 1 из 12 новорожденных АРПП сочетался с гидронефрозом почки. Хронический пиелонефрит диагностирован в возрасте 6–12 мес у 8 из 10 детей с АРПП. При АРПП на первом году жизни у 7 детей выявлена незначительная протеинурией, у 4 – микрогематурия.

Из 12 у 4 (33,3%) новорожденных с классическим АРПП установлено развитие ОПП, из них у 3 – с исходом в терминальную уремию. Летальный исход констатирован у 3 (25%) детей 2-й группы, из них – у 2 новорожденных с классиче-

ским АРПП, у 1 – с классическим АРПП в грудном возрасте. У одного ребенка с АРПП после перенесенного ОПП в неонатальном периоде к 3 годам – формирование ХБПС3 (СКФ по формуле Schwartz=32 мл/мин).

В катамнезе исход в ХБП установлен у 9 (100%) детей с АРПП, переживших неонатальный и грудной возраст. Прогноз АРПП зависит от варианта течения (по классификации S.M.Bonsib, 2009). Из 6 детей с классическим АРПП в возрасте $3,4 \pm 0,8$ года, у 1 – ХБПС1 (СКФ 91 мл/мин), у 1 – ХБПС2 (СКФ 70 мл/мин), у 3 – ХБПС3 (СКФ 32, 37 и 49 мл/мин соответственно), у 1 – ХБПС4 (СКФ 23 мл/мин). Из 3 детей с детским АРПП с фиброзом печени в возрасте $4,5 \pm 1,3$ года, у 1 – ХБПС1 (СКФ 101 мл/мин), у 2 – ХБПС2 (СКФ 68 и 87 мл/мин соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Очень раннее выявление кист («very early onset») устанавливаются при обнаружении АДПП в возрасте до 18 мес [3]. В пренатальном периоде АДПП и АРПП по результатам УЗИ почек нередко имеют схожую картину в виде и гиперэхогенности почек, кисты становятся различимы после рождения. Для АРПП характерно отсутствие корково-мозговой дифференциации паренхимы почек [24, 25]. При «очень раннем» выявлении АДПП у старшего ребенка в семье высока вероятность «very early onset» АДПП у младших сибсов [26], другие авторы указывают на внутрисемейную гетерогенность клинических проявлений АДПП [25]. Очень раннее выявление (по УЗИ) АДПП чаще встречается при мутациях PKD1 гена, мутации PKD2 характеризуются более поздним началом у взрослых и медленным прогрессированием заболевания [8]. Мы полагаем, что причиной АДПП у описанных нами пациентов с очень ранним выявлением АДПП являются мутации PKD1 гена.

Двусторонний поликистоз почек, обнаруженный при УЗИ пренатально и подтвержденный после рождения, имеет дифференциально-диагностические сложности между АРПП и АДПП, что описано в работах [14, 25, 27]. В таких случаях следует ориентироваться на некоторые особенности АДПП: наличие положительного семейного анамнеза; чаще отсутствие маловодия, гипоплазии легких, врожденного фиброза и поликистоза печени; редкое выявление гиперэхогенности паренхимы и незначительное увеличение почек при рождении с медленным прогрессированием нефромегалии в неонатальном периоде;

характерно увеличение диаметра почечных кист и объема почек, прогрессирующее с возрастом. Наши наблюдения соответствуют описанию дифференциально-диагностических особенностей АДПП и АРПП в работах других авторов [24–28]. Наличие множественных кист у детей в раннем возрасте считают признаком быстрого прогрессирования структурных изменений паренхимы при АДПП [25].

При выявлении поликистоза почек по УЗИ у детей с отрицательным семейным анамнезом молекулярно-генетическое исследование упрощает диагностику, позволяет определить тактику и исход [29, 30]. Неоднократно поднимался вопрос: «существует ли необходимость в проведении молекулярно-генетического исследования фенотипически здоровым детям из семей с риском АДПП?» [28, 31]. Согласно рекомендациям KDIGO (2014) [29, 30], детям из группы риска по АДПП (до появления симптомов заболевания и выявления кист по УЗИ) не показано проведение молекулярно-генетических тестов, а детям с подтвержденным по УЗИ АДПП следует проводить молекулярно-генетическое тестирование только в случаях, когда результат может изменить тактику лечения. Во всех случаях молекулярно-генетическое исследование проводится после получения согласия родителей пациента младше 15 лет или самого пациента старше 15 лет [32].

Пренатально по УЗИ признаки АРПП (гиперэхогенные увеличенные почки со слабой кортикотомедулярной дифференцировкой или ее отсутствием, маловодие) выявляются чаще на сроке 26–32 нед, поэтому наиболее ранним способом пренатальной диагностики является молекулярно-генетический анализ хориона, что особо важно при планировании семьи. Данное обследование проводится в семьях, которые имеют старших детей с АРПП [25]. При АРПП почки значительно увеличены с пренатального периода, сохраняются увеличенными при рождении и прогрессивно увеличиваются на первом году жизни, достигая к 1 году размера почек взрослого по нашим данным, кисты в почках при АРПП мелкие, множественные, двусторонние [16]. Наши результаты согласуются с данными О.Л. Чугуновой и соавт. (2014), которые описали увеличение длины каждой почки за 25 дней наблюдения в среднем на 20 мм [14].

В работах указывается на сочетание АРПП и АДПП, выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах, с врожденной патологией органов мочевой системы, например: АРПП с подковообразной почкой, АРПП с аномалией раз-

вития мочеточников [11, 20]. По нашим данным, у 1 из 12 детей АРПП сочетался с гидронефрозом почки, у 1 из 28 детей с АДПП – с гидронефрозом почки и у 1 из 28 детей с АДПП – с удвоением мочеточника.

Нередко у детей с АДПП и АРПП встречается кистозное поражение печени, поджелудочной железы, селезенки, щитовидной железы, яичников и яичек, предстательной железы, тимуса, что объясняется патогенезом формирования кист из эпителиальных клеток протоков паренхиматозных органов. Наиболее частым при АРПП и АДПП является сочетание поликистоза почек и печени [2, 16, 17, 19]. Среди случаев ранней диагностики поликистоза почек у детей описан пример полиорганного кистозного поражения (почки, печень, поджелудочная железа, легкие) в структуре поликистозной болезни у ребенка 8 мес с неизвестным семейным анамнезом [15]. В нашем наблюдении из 28 детей с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах, у 1 в возрасте 6 мес диагностировано кистозное поражение яичек. При АРПП в пренатальном, неонатальном и грудном периодах поликистоз печени диагностирован у 8 из 12 детей, из них у 3 с «классическим» АРПП – только по результатам аутопсии.

Скорость прогрессирования ХБП при АРПП зависит от процента вовлеченных в кистозный процесс нефронов [7]. Описаны неблагоприятные признаки поликистоза почек: наличие малопродукции в пренатальном периоде ухудшает прогноз АРПП и АДПП у новорожденных [11, 28], а АГ с рождения характеризует тяжесть течения АРПП [11, 14]. В некоторых случаях АРПП приводит к развитию ОПП и необходимости проведения ЗПТ в неонатальном, грудном периоде и раннем возрасте [8, 12, 16]. В других случаях ХБП при АРПП может протекать без прогрессирования в терминальную уремию до подросткового возраста [2, 8, 11]. По нашим данным, для детей с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном, грудном периодах, в большинстве случаев (93 %) в анамнезе характерно формирование ХБПС1 с медленным прогрессированием в детском возрасте, у 1 (3,6 %) ребенка с АДПП констатировано развитие ОПП в неонатальном периоде с восстановлением функции почек. При АРПП чаще (33,3 %) отмечено ОПП в неонатальном периоде без восстановления функции почек в исходе. Летальный исход констатирован у 25 % детей с классическим АРПП в связи с развитием терминальной уремии в неонатальном и грудном периодах.

При асимметричном выявлении кист в почках, которое характерно для АДПП, выявляемого в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей, следует проводить дифференциальную диагностику с мультикистозом почки и солитарной кистой почки. Мультикистоз почки – чаще односторонний процесс, который приводит к викарной (компенсаторной) гипертрофии здоровой почки и в случае отсутствия сопутствующей патологии мочевыводящих путей имеет благоприятный прогноз для жизни. Описывают формирование двустороннего мультикистоза почек у плода, но рождается ребенок с отсутствием функции обеих почек [28]. В пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей редко выявляются солитарные (одиночные) кисты. Солитарная киста окружена нормально-функционирующей паренхимой и не приводит к нарушению функции почек у детей [28]. В случае выявления в пренатальном периоде солитарной кисты авторы рекомендуют повторить УЗИ-контроль почек плода через 4 нед и сразу после рождения ребенка [28]. Ребенок из семьи с 50 % риском АДПП с выявленной одиночной кистой в пренатальном, неонатальном и грудном периодах должен находиться под УЗИ-контролем в динамике с наблюдением у нефролога [3, 28].

В статье представлена отечественная и зарубежная терминология АДПП и АРПП при выявлении в детском возрасте. В педиатрической нефрологической практике для детей с АДПП целесообразно использовать международную терминологию, не следует применять термин «поликистоз почки, тип взрослых». Представлены клинические критерии диагностики АРПП и АДПП у детей в пренатальном, неонатальном и грудном периодах. В соответствии с рекомендациями А. Shamshirsaz (2005), в педиатрической нефрологической практике для детей с АДПП, диагностированным по УЗИ в возрасте до 18 мес, целесообразно использовать международную терминологию «АДПП, очень раннее начало». Согласно рекомендациям Р.А. Gabow (1997), в семьях с 50 % риском наследования АДПП у детей с рождения до 15 лет обнаружение 2 кист в обеих почках или в одной почке (асимметричное выявление) следует трактовать как АДПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей в пренатальном, неонатальном и грудном периодах диагностированы АРПП в 70,6 %, АДПП – в 19,1 %. При АДПП, выявленном у детей в пренатальном, неонатальном, грудном

периодах, отмечаются рост диаметра почечных кист, увеличение узиметрического общего объема почек.

В пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей чаще диагностирован «классический АРПП» (75 %), чем «детский АРПП с фиброзом печени» (25 %). АРПП у детей с рождения характеризуется наличием множественных двусторонних мелких кист, выраженной нефромегалии с быстрым темпом увеличения узиметрического общего объема почек, тяжелой стабильной артериальной гипертензии. Фиброз печени и синдром портальной гипертензии диагностированы у детей с АРПП.

Летальный исход в неонатальном и грудном периодах у детей с АРПП констатирован в 25 % случаев. Исход в ХБП установлен у 9 детей с АРПП, переживших неонатальный и грудной возраст.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):554–568
- Андреева ЭФ. Катмнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016;20(3):60–68 [Andreeva EF. The follow-up period of children and teenagers with polycystic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(3):60–68 (In Russ.)]
- Shamshirsaz A, Bekheirnia RM, Kamgar M et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005;68(5):2218–2224. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00678.x
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;(20):205–212. doi: 10.1681/asn.2008050507
- 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 Nephrol* 1997;8(1):105–110
- Wolyniec W, Jankowska MM, Król E. Current diagnostic evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(12):767–773. doi: 10.20452/pamw.552
- Игнатова МС, Длин ВВ, Новикова ПВ. *Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей*. Оверлей, М., 2014; 348 [Ignatova MS, Dlin VV, Novikova PV. *Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors*. Overlej, M., 2014; 348]
- Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012;16(3/2):34–47. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47 [Andreeva EF, Savenkova ND. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):34–47. (In Russ.)]
- http://omim.org
- Растольцев КВ, Кузьмичева ИА, Михайлов ВМ, Буренков РА. Пренатальная диагностика аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени (клинико-анатомическое наблюдение). *Детская больница* 2013;1:64–67 [Rastol'cev KV, Kuz'micheva IA, Mihajlov VM, Burenkov RA. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital liver fibrosis (clinical and anatomical observation). *Children's hospital* 2013;1:64–67 (In Russ.)]
- Макарова ТП, Булатов ВП, Самойлова НВ и др. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(5):172–176. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176 [Makarova TP, Bulatov VP, Samojlova NV et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in the structure of cystic dysplasia in children. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(5):172–176. (In Russ.)]
- Савенкова НД, Андреева ЭФ. Особенности течения и исхода аутосомно-рецессивного поликистоза почек у 17 детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(4):225. doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018 [Savenkova ND, Andreeva EF. Features of the course and outcome of autosomal recessive polycystic kidney disease in 17 children. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(4):225]
- Андреева ЭФ, Ларионова ВИ, Савенкова НД. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. *Нефрология* 2004;8(2):7–13. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-2-7-13 [Andreeva EF, Larionova VI, Savenkova ND. Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(2):7–13. (In Russ.)]
- Чугунова ОЛ, Черкасова СВ, Туманова ЕЛ и др. Поликистозная болезнь почек у новорожденных и детей раннего возраста: проблемы диагностики, ведения и лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015;94(3): 88–95 [Chugunova OL, Cherkasova SV, Tumanova EL et al. Polycystic kidney disease in newborns and young children: problems of diagnosis, management and treatment. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal* 2015;94(3):88–95 (In Russ.)]
- Ульянова ЛВ, Неретина АФ, Перепечина ЛА и др. Поликистозная болезнь у ребенка первого года жизни. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2010;89(6):144–146 [Uyanova LV, Neretina AF, Perepetchina LA et al. Polycystic disease in a child of the first year of life. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal* 2010; 89 (6): 144–146 (In Russ.)]
- Андреева ЭФ, Савенкова НД, Тилуш МА и др. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. *Педиатр* 2016;7(4):45–49. doi: 10.17816/ped7445-49 [Andreeva EF, Savenkova ND, Tilush MA et al. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatrician* 2016;7(4):45–49. (In Russ.)]
- Harutyunyan SS, Andreeva EF, Savenkova ND et al. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26(9):1691
- Новикова ИВ, Венчикова НА, Томашева ВВ и др. Случай пренатальной диагностики аутосомно-доминантного поликистоза почек у плода в I триместре беременности. *Пренатальная диагностика* 2014;13(1):61–67 [Novikova IV, Venchikova NA, Tomasheva VV et al. Case of prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in the fetus in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis* 2014; 13(1): 61–67]
- Андреева ЭФ. Клинико-генетическое исследование детей и подростков с поликистозом почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. СПб., 2008:18 [Andreeva EF. Clinical and genetic study of children and adolescents with polycystic kidney disease. Abstract of the thesis for the degree of candidate of medical Sciences. St. Petersburg state pediatric medical University. Saint-Petersburg, 2008:18]
- Bolaji O, Erinomo O, Adebare O et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in a Nigerian newborn: a case report. *Pan Afr Med J* 2018;30:172. doi: 10.11604/pamj.2018.30.172.15202
- Капустин СВ, Оуен Р, Пиманов СИ. *Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии*. 2-е изд. Умный доктор, М., 2017; 176 [Kapustin SV, Ouen R, Pimanov SI. *Ultrasound examination in urology and Nephrology*. 2-е изд. Umnjy doktor, M., 2017; 176].
- Трефилов АА, Иванова ИЕ, Родионов ВА. Ультразвуковые нормативы размеров почек у детей Чувашской Республики. *Здравоохранение Чувашии* 2011;4:86–91 [Trefilov AA, Ivanova IE, Rodionov VA. Ultrasound standards of kidney size in

children of the Chuvash Republic. *Zdravoohranenie Chuvashii* 2011; 4:86–91]

23. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111(6):1416–1421. doi: 10.1542/peds.111.6.1416

24. Sweeney JrWE, Gunay-Aygun M, Patil A, Avner ED. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology, 7nd ed.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1103–1153. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0

25. Liebau MCh, Bergmann C. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: Denis F, Geary DF, Schaefer F eds. *Pediatric Kidney Disease, 2nd ed.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 516–568. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_12

26. Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. *Front Pediatr* 2018;5:221. doi: 10.3389/fped.2017.00221

27. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatric Nephrology* 2014;30(1):15–30. doi: 10.1007/s00467-013-2706-2

28. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C et al. Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases. *JAMA Pediatr* 2018;172(1):74–86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938

29. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2015;88(1):17–27. doi: 10.1038/ki.2015.59

30. Aymé S, Bauerenhauer D, Day S et al. Common Elements in Rare Kidney Diseases: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2017;92(4):796–808. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.018

31. Harris T. Is it ethical to test apparently “healthy” children for autosomal dominant polycystic kidney disease and risk medicalizing thousands? *Frontiers in Pediatrics* 2018;5:291. doi: 10.3389/fped.2017.00291

32. Федеральный закон от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ч.2. ст 54 [Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the basics

of public health in the Russian Federation» part 2. st 54]. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>

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

Сведения об авторах:

About the authors:

Андреева Эльвира Фаатовна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ассистент. Тел.: (812)4165266; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

Elvira F. Andreeva, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics, assistant professor. Phone: (812)4165286; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 02.04.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 02.04.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Т.Л. Настаушева, Е.Е. Боева, Т.Г. Звягина, Е.Н. Кулакова, Н.С. Настаушева, Г.Г. Волосовец, 2019
УДК 616.61-008.6-053.2-08.357 : 612.65

Т.Л. Настаушева^{1,}, Е.Е. Боева³, Т.Г. Звягина², Е.Н. Кулакова¹,
Н.С. Настаушева¹, Г.Г. Волосовец¹*

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ²нефрологическое отделение, Воронежская областная детская больница №1, г. Воронеж, Россия; ³детская поликлиника, Липецкая городская больница №3, г. Липецк, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: сравнить параметры физического развития (ФР) у детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) в зависимости от терапии преднизолоном. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 60 детей с ИНС в возрасте от 2 до 17 лет было проанализировано влияние терапии преднизолоном на ФР. Дети были разделены на 2 группы: 30 детей, не получавших преднизолон, и 30 детей, получавших его в течение последних 6 мес до исследования (1-я и 2-я группа соответственно). В группах сравнивались анамнестические показатели и ФР детей по длине, массе, индексу массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнении показателей ФР детей вышеуказанных 2-х групп установлены различия в массе тела и ИМТ. У детей, получавших преднизолон последние 6 мес, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес. Нами установлена достоверная связь Z-критерия ИМТ с кумулятивной дозой преднизолона в последние 6 мес: $r=0,49$, $p<0,05$. При этом достоверных связей массы тела с кумулятивной дозой преднизолона, которую ребенок получал ранее 6 мес, не выявлено. При анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей со стероидчувствительным ИНС получено, что время наступления и продолжительность ремиссии значительно не различались при приеме стандартных (60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут) и вдвое меньших (1 мг/кг/сут) доз преднизолона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлена связь массы тела детей с ИНС и кумулятивной дозы преднизолона в течение последних 6 мес. При лечении рецидивов стероидчувствительного нечасто рецидивирующего ИНС снижение суточной дозы преднизолона с 2 мг/кг/сут до 1 мг/кг/сут возможно у подростков, которые боятся стероидного ожирения или имевших тяжелые осложнения во время предыдущих курсов преднизолонотерапии.

Ключевые слова: физическое развитие, дети, масса тела, индекс массы тела, идиопатический нефротический синдром, преднизолон

T.L. Nastausheva^{1,}, E.E. Boeva³, T.G. Zvyagina², E.N. Kulakova¹,
N.S. Nastausheva¹, G.G. Volosovets¹*

INFLUENCE OF PREDNISONE THERAPY ON PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

¹Department of Hospital and Polyclinic Paediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ²Voronezh Regional Children's Hospital №1, Voronezh, Russia; ³Nephrology unit Voronezh Regional Children's Hospital №1, Voronezh, Russia; ³Children's polyclinic, Lipetsk Municipal Hospital №3, Lipetsk, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to compare the parameters of physical development (PD) in children with idiopathic nephrotic syndrome (INS), depending on the treatment with prednisone. **PATIENTS AND METHODS.** The effect of treatment with prednisone on PD was analyzed in 60 children with INS aged from 2 to 17 years. The children were divided into 2 groups: 30 children who did not receive prednisone, and 30 children who received it during the last 6 months before the study (1st and 2nd group, respectively). The groups compared the anamnestic parameters and the risk factors of children in terms of length, weight, and body mass index. **RESULTS.** When comparing the characteristics of the risk factors of children of the above 2 groups, differences in body mass and BMI were established. In children who received prednisone for the last 6 months, body weight and BMI were significantly exceeded compared to WHO standards and similar patients who did not receive prednisone for the last 6 months. We have established a reliable association of the Z-BMI criterion with the cumulative dose of prednisone in the last 6 months: $r = 0.49$, $p < 0.05$. At the same time, no reliable association of body weight with a cumulative dose of prednisone, which the child received before 6 months, has been identified. When analyzing the effectiveness of different doses of prednisone therapy for stopping relapses in children with steroid-sensitive INS, it was found that the onset and duration of remission did not significantly differ

*Настаушева Т.Л. 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии. Тел.: (473) 2372746, E-mail: nastat53@mail.ru. ORCID 0000-0001-6096-1784

when taking standard (60mg/m²/day or 2 mg/kg/day) and half as much (1mg/kg/day) doses of prednisone. **CONCLUSION.** The relationship of the body mass of children with INS and the cumulative dose of prednisone in the last 6 months has been established. When treating a recurrent steroid-sensitive non-relapsing INS, a decrease in the daily dose of prednisone from 2 mg/kg/day to 1 mg/kg/day is possible in adolescents who are afraid of steroid obesity or who have had severe complications during previous courses of prednisone therapy.

Keywords: physical development, children, body weight, body mass index, idiopathic nephrotic syndrome, prednisone

Для цитирования: Настаушева Т.Л.*, Боева Е.Е., Звягина Т.Г., Кулакова Е.Н., Настаушева Н.С., Волосовец Г.Г. Влияние терапии преднизолоном на физическое развитие детей с нефротическим синдромом. Нефрология 2019; 23 (5): 88–95. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-88-95

For citation: Nastausheva T.L.*, Boeva E.E., Zvyagina T.G., Kulakova E.N., Nastausheva N.S., Volosovets G.G. Influence of prednisone therapy on physical Development of children with nephrotic syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 88–95 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-88-95

ВВЕДЕНИЕ

Для детей с хронической болезнью почек (ХБП) любой этиологии избыток массы тела и ожирение являются не только плохим фоном, но и фактором риска для ее развития [1, 2]. При гломерулярной этиологии заболевания лечение НС всегда связано с глюкокортикоидами, а именно, с преднизолоном. У больных со стероидзависимым и стероидрезистентным вариантами НС оно бывает длительным и вызывает определенные трудности [3]. У детей с заболеваниями почек ожирение чаще всего связано с преднизолонотерапией [4]. Даже на поздних стадиях ХБП может наблюдаться избыток массы тела относительно возрастных стандартов в связи с глюкокортикоидной терапией [5, 6]. В отдельных работах показано, что дети с гломерулярной этиологией ХБП имели более высокую массу: так, с избытком массы наблюдалось 18 % пациентов, и 27 % детей имели ожирение; в группе больных с негломерулярной этиологией ХБП избыток массы и ожирение выявлены только у 15 % детей [7]. Однако данные о влиянии глюкокортикоидной терапии на ФР детей неоднозначны [7, 8]. Практически отсутствуют исследования, в которых показано, когда теряется связь ожирения у детей с преднизолонотерапией. Установление этого факта, несомненно, важно для уменьшения негативного влияния ожирения на почки при ИНС у детей.

Целью данного исследования явилось сравнение параметров ФР детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) в зависимости от терапии преднизолоном.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 60 детей с ИНС в возрасте от 2 до 17 лет. У всех детей анализировали влияние терапии преднизолоном на массу тела больных. Диагноз ИНС ставили на основании клинико-лабораторного симптомоком-

плекса: наличия отека, протеинурии ≥ 40 мг/м²/ч или $\geq 2,2$ г/сут, гипоальбуминемии ≤ 25 г/л, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии. Исследование длины и массы тела у всех детей проводили или в ремиссию нефротического синдрома, или, если больной поступал с обострением и выраженным отеком, после ликвидации отека (так как отек влиял на показатели массы тела). Если ребенок получал метилпреднизолон, дозу пересчитывали на преднизолон: т.е. 1 табл. метилпреднизолона = 4 мг учитывалась как 5 мг преднизолона. Рассчитывалась общая кумулятивная доза преднизолона в мг; мг/кг массы тела; мг/кг/сут. Так как терапия преднизолоном, несомненно, влияет на показатели ФР детей, мы анализировали параметры длины и массы тела больных в 2 группах: группа 1 – 30 детей, не получавших преднизолон в течение последних 6 мес до исследования; группа 2 – 30 детей, получавших преднизолон последние 6 мес до исследования. В группе 1 дети были в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст составил $9,3 \pm 4,8$ года, девочек и мальчиков было поровну – по 15 (50 %). Дети, проживающие в районах Воронежской области, составили 56,7 % (17), проживающие в г. Воронеже – 43,3 % (13). В группе 2 дети были в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст составил $7,8 \pm 4,0$ года (статистически значимых различий с группой 1 не было, $t=1,33$, $p=0,18$). Девочек было 11 (36,7 %), а мальчиков 19 (63,3 %), статистически значимых различий в соотношениях между группами не наблюдалось ($\chi^2=1,09$, $p=0,29$). Дети, проживающие в районах Воронежской области, составили 73,3 % (22 ребенка), проживающие в г. Воронеже – 26,7 % (8 детей), статистически значимых различий в соотношениях между группами 1 и 2 не было ($\chi^2=1,83$, $p=0,18$), т.е. группы детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 мес до исследования, не различались по возрасту, полу и месту проживания. Социальный статус семей так-

же не различался. В отношении характера и числа беременностей, родов, возраста матери, отца, антропометрических данных при рождении, длительности грудного вскармливания дети 2 групп также значимо не различались. Возраст детей к началу ИНС в 1-й группе составил $60,9 \pm 44,4$ мес, во 2-й группе – $59 \pm 41,9$ мес, длительность НС на период исследования – $49,6 \pm 59$ мес в 1-й группе и $36,4 \pm 44,6$ мес во 2-й группе, достоверных различий не определено. Различия имелись в продолжительности последней ремиссии до обследования: в 1-й группе она была дольше – $21,8 \pm 41,4$ мес, во 2-й – короче – $4,1 \pm 6,1$ мес ($p < 0,02$). Все дети 2-й группы к моменту исследования получали преднизолон, в 1-й группе преднизолон пациенты не получали в течение 6 мес, но 19 детей (63,3 %) получали его раньше. Большинство детей были стероидчувствительными: 28 из 1-й группы и 24 из 2-й группы, 2 ребенка из 1-й и 6 детей из 2-й группы были стероидрезистентными.

У 28 и 25 пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно, нефробиопсия не поволилась. У 2 детей 1-й группы при проведении биопсии почки установлен фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС); из 5 биопсированных больных 2-й группы у 1 ребенка установлен ФСГС, у 4 – болезнь минимальных изменений.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica Ver. 6.0» («StatSoft, Inc.», США). Средние значения (M) представлены вместе со среднеквадратичным отклонением (СКО). Для выявления значимых различий между двумя независимыми группами использовали двухвыборочный t-тест Стьюдента при выполнении условий – согласия эмпирического распределения выборок с нормальным распределением и равенством дисперсий в группах. Равенство дисперсий в группах проверялось посредством применения F-критерия Фишера. При отклонении гипотезы о нормальном распределении исследуемых показателей для анализа различий в двух группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Для выявления влияния двух факторов и более использовался дисперсионный анализ ANOVA, для установле-

ния связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении показателей ФР детей двух групп установлено, что Z-критерий длины тела детей в 1-й и 2-й группах незначительно отличался от стандартов ВОЗ, т.е. он не превышал значений 0,1. Также не было выявлено достоверных различий в длине тела между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,9$). Как видно из табл. 1, Z-критерий массы тела больных 1-й группы отличался от стандартов ВОЗ незначительно (среднее значение Z-критерия – 0,37). Средние значения Z-критерия стандартов ВОЗ = 0. Но дети 2-й группы имели массу тела, значительно превышающую стандарты ВОЗ (Z-критерий > 1). Масса тела больных 1-й и 2-й групп достоверно различалась: во 2-й группе детей она была значительно выше (см. табл. 1).

То же касается и ИМТ, который был значительно выше и по сравнению со стандартами ВОЗ (Z-критерий приближался к 2), и по сравнению с детьми 1-й группы ($p = 0,0001$). На рис. 1 графически отражены медиана, 25–75 перцентиль массы тела у обследованных детей с ИНС.

На рис. 2 отображены медиана, 25–75 перцентиль, минимальное и максимальное значения ИМТ обследованных детей.

Как видно из представленных графиков, достоверные различия касались массы тела и ИМТ у больных 1-й и 2-й групп. Установлено, что ожидание, т.е. Z-критерий ИМТ больше 2, имели 3 ребенка (10 %) 1-й группы и 12 детей (40 %) 2-й группы.

При проведении корреляционного анализа показателей ФР детей с дозой получаемого преднизолона нами отмечено следующее: достоверная корреляционная связь выявлена между Z-критерием ИМТ и кумулятивной дозой преднизолона за последние 6 мес, она составила 0,49 ($p < 0,05$). Не установлено достоверных связей ИМТ с общей дозой преднизолона, которую ребенок получал не только последние 6 мес, но и рань-

Таблица 1 / Table 1

Физическое развитие детей с ХБП гломерулярной этиологии Physical development of children with CKD glomerular etiology

Стандарты ВОЗ	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	t Стьюдента	p
Z-критерий массы тела, среднее \pm СКО	$0,37 \pm 0,73$	$1,45 \pm 1,36$	-2,12	0,04
Z-критерий длины тела, среднее \pm СКО	$0,03 \pm 1,60$	$0,07 \pm 0,90$	-0,11	0,90
Z-критерий ИМТ, среднее \pm СКО	$0,04 \pm 1,24$	$1,86 \pm 1,55$	-4,24	0,0001

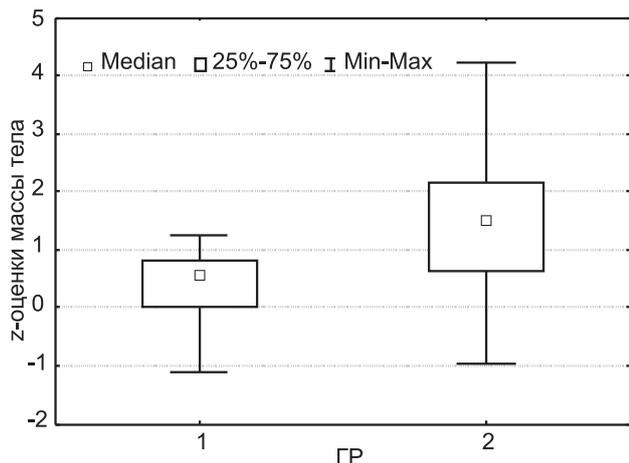


Рис. 1. Масса тела в исследуемых группах пациентов (минимальное и максимальное значения, 25–75-перцентиль и медиана).

Figure 1. Body mass in patients groups (minimal and maximal value, 25–75-percentile and median).

ше, $R_s = 0,01$ ($p > 0,05$). Также не получено достоверной связи ИМТ с продолжительностью приема преднизолона: $R_s = 0,02$ ($p > 0,05$). Не было выявлено корреляционных связей Z-критерия длины тела детей с ИНС с терапией преднизолоном: ни с кумулятивной общей дозой, ни с дозой за последние 6 мес до исследования, ни с продолжительностью глюкокортикоидного лечения. В процессе исследования выявлены достоверные корреляционные связи Z-оценок длины тела больных детей обеих групп с длиной тела при рождении: $R_s = 0,33$ ($p < 0,05$) в 1-й группе; $R_s = 0,53$ ($p < 0,05$) во 2-й группе. Также выявлены достоверные связи длины тела больных с массой при рождении: $R_s = 0,38$ ($p < 0,05$) в 1-й группе; $R_s = 0,45$ ($p < 0,05$) во 2-й группе.

Таким образом, при сравнении показателей длины и массы тела у детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 мес до исследования, установлены различия в массе тела и ИМТ. У детей, получавших преднизолон последние 6 мес, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес. Нами установлены достоверные связи ИМТ с кумулятивной дозой преднизолона в последние 6 мес. При этом достоверных связей массы тела с кумулятивной дозой преднизолона, которую ребенок получал ранее 6 мес, не выявлено. Можно предположить, что связь ожирения с приемом глюкокортикоидов при ИНС у детей теряется через 6 мес после его отмены. Длина тела детей с ИНС в обеих группах значительно не отличалась

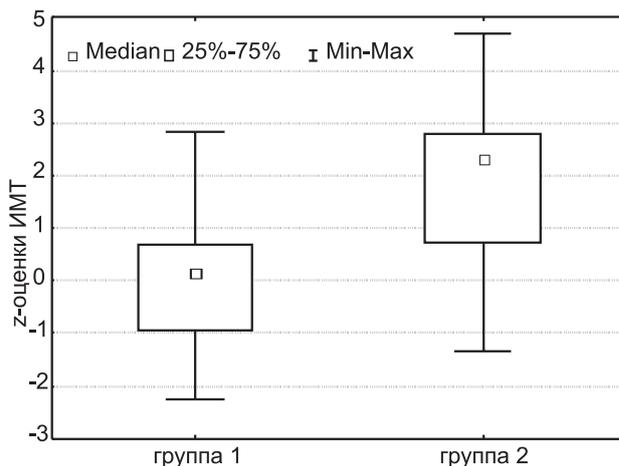


Рис. 2. ИМТ обследованных детей (медиана, 25–75 перцентиль, минимальное и максимальное значения).

Figure 2. BMI in examined children (median, 25–75-percentile, minimal and maximal value).

от показателей ВОЗ и не была связана с преднизолонотерапией, но установлены значимые связи длины тела пациентов обеих групп с антропометрическими данными при рождении.

Далее мы проанализировали возможность уменьшения дозы преднизолона у пациентов с ИНС при лечении рецидивов заболевания. Для этого ретроспективно была проанализирована эффективность терапии преднизолоном у 48 детей с ИНС во время рецидива заболевания. Среди них мы выявили 12 детей с ИНС, которые получали преднизолон для купирования рецидива в уменьшенной дозе, а именно 1 мг/кг/сут до 3 последовательно нормальных анализов мочи. Остальные 36 детей получали преднизолон для купирования рецидивов в стандартной дозе, т.е. 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут до 3 нормальных анализов мочи. Далее дети обеих групп получали преднизолон 4–6 нед в дозе 40 мг/м²/сут в альтернирующем режиме с постепенным снижением по 5 мг/нед до отмены. Течение заболевания прослежено от дебюта ИНС до 1–12 лет стажа болезни.

Таким образом, были выделены 2 разные группы больных: получивших во время рецидива ИНС стандартную терапию преднизолоном и получивших преднизолон в дозе, в 2 раза меньше стандартной. В табл. 2 представлены характеристики исследуемых групп детей.

Как видно из табл. 2, группы детей не различались по возрасту к началу заболевания, полу, дню достижения ремиссии в дебюте нефротического синдрома и длительности ремиссии до 1 рецидива. Различия касались варианта ИНС. В группе детей, получавших преднизолон в уменьшенной

дозе, у всех, кроме одного больного, наблюдался стероидчувствительный нечасто рецидивирующий вариант болезни, т.е. более благоприятный. Стероидрезистентный вариант НС наблюдался только у 2 больных в группе получавших стандартную терапию преднизолоном для купирования рецидива (табл. 3).

Эффективность преднизолонотерапии оценивали по сроку наступления ремиссии и ее продолжительности до следующего рецидива. В табл. 4 представлены данные эффективности различных доз преднизолона при рецидиве ИНС. Из таблицы видно, что время наступления ремиссии в обеих группах не различалась. В группе 1 при применении преднизолона в дозе 60 мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут ремиссия наступила на $8,6 \pm 4,7$ день, в группе 2 (с уменьшенной дозой преднизолона) – на $7,8 \pm 2,8$ день. Продолжительность ремиссии до следующего рецидива была $6,8 \pm 5,0$ мес в группе детей, получавших стандартную терапию, и

$24,5 \pm 20,2$ мес у детей, получавших меньшую дозу преднизолона (см. табл. 4). Продолжительность приема максимальной дозы преднизолона, так же как и преднизолона в альтернирующем режиме, не различалась в обеих группах.

Мы также представили результаты эффективности терапии преднизолоном в исследуемых группах методом Каплан и Мейера (рис. 3).

На рис. 3 наглядно показано, что при применении преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут для купирования рецидива эффективность ничем не уступает эффекту в группе детей, получивших стандартную терапию, где продолжительность последующей ремиссии была даже достоверно короче. Мы получили интересные данные по связи продолжительности ремиссии после дебюта ИНС и длительностью ремиссии после рецидива заболевания в группах детей. Как при применении стандартной терапии преднизолоном, так и в группе с уменьшенной дозой препарата выявлены достоверные

Таблица 2 / Table 2

Характеристика исследуемых групп детей с ИНС Characteristic of investigated children's groups with INS

Группа больных	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут	p
Число детей	36	12	
Пол: мальчики / девочки	20(55,6%) / 16(44,4%)	7(58,3%) / 5(41,7%)	>0,05
Возраст дебюта ИНС, лет	$3,8 \pm 2,2$	$5,8 \pm 3,0$	>0,05
День достижения ремиссии в дебюте НС	$10,8 \pm 5,2$	$12,4 \pm 11,9$	>0,05
Длительность ремиссии до 1 рецидива	$8,4 \pm 7,7$	$8,25 \pm 4,7$	>0,05

Таблица 3 / Table 3

Вариант ИНС в группах детей Types of INS in children's groups

Вариант ИНС	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут
Стероидчувствительный нечасто рецидивирующий, %	16–44,44	11–91,67
Стероидчувствительный часто рецидивирующий/стероидзависимый, %	–50,0	1–8,33
Стероидрезистентный, %	2–5,56	0,00

Примечание. Различия в частоте встречаемости вариантов НС между группами значимы [$\chi^2(df=3)$, $p=0,01296$ и $R_s=-0,375$, $p=0,008$].

Differences between the groups ($\chi^2(df=3)$, $p=0,01296$ and $R_s=-0,375$, $p=0,008$).

Таблица 4 / Table 4

Эффективность различных доз преднизолона у детей с ИНС Effectiveness different dosage of prednisolone in children with INS

Группы больных	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут
Длительность максимальной дозы преднизолона, дней	$13,9 \pm 4,7$	$13,6 \pm 5,3$
	20 детей (55,6 %) 16 детей (44,4 %)	7 детей (50,0 %) 5 детей (41,7 %)
День наступления ремиссии, день	$8,6 \pm 4,7$	$7,8 \pm 2,8$
Ремиссия после рецидива, мес	$6,8 \pm 5,0^*$	$24,5 \pm 20,2^*$

Примечание. Для значений, отмеченных *, получены достоверные различия ($p=0,005$).

For value noticed* there were significant differences ($p=0,005$).

связи между продолжительностью этих ремиссий, т.е. продолжительность первой ремиссии была связана с продолжительностью последующих ремиссий. В группе детей при лечении рецидива преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут выявлена обратная взаимосвязь между длительностью ремиссии до рецидива в месяц и длительностью ремиссии после 1 рецидива в месяц ($R_s = -0,65$, $p = 0,046$), при приеме преднизолона в дозе преднизолона 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут данная связь была положительной ($R_s = 0,64$, $p = 0,015$).

Таким образом, при анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей с ИНС получено, что время наступления ремиссии и ее продолжительность не различались; при применении преднизолона в уменьшенной дозе ремиссия продолжалась даже дольше. Однако следует отметить, что все дети, получавшие преднизолон в уменьшенной дозе, имели благоприятный вариант болезни – стероидчувствительный и нечасто рецидивирующий.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке ФР у детей с ИНС мы учитывали, что масса этих детей зависима от преднизолонотерапии [9, 10]. Согласно нашим данным, преднизолон значимо не влиял на рост больных: не выявлено значимых отличий от международных возрастных стандартов [11]. Но в процессе исследования выявлены достоверные корреляционные связи Z-оценок длины тела больных детей обеих групп с длиной тела при рождении. Также выявлены достоверные связи длины тела больных с массой при рождении. В литературе также есть ссылки на данный факт [12, 13]. В отношении массы тела наших пациентов отмечено, что у детей, получавших преднизолон в течение последних 6 мес до обследования, она значительно отличалась от возрастных нормативных показателей ВОЗ [11]. Эти данные неоднократно подтверждались в отечественной и международной печати [7, 8, 14, 15]. Мы выявили, что через 6 мес после прекра-

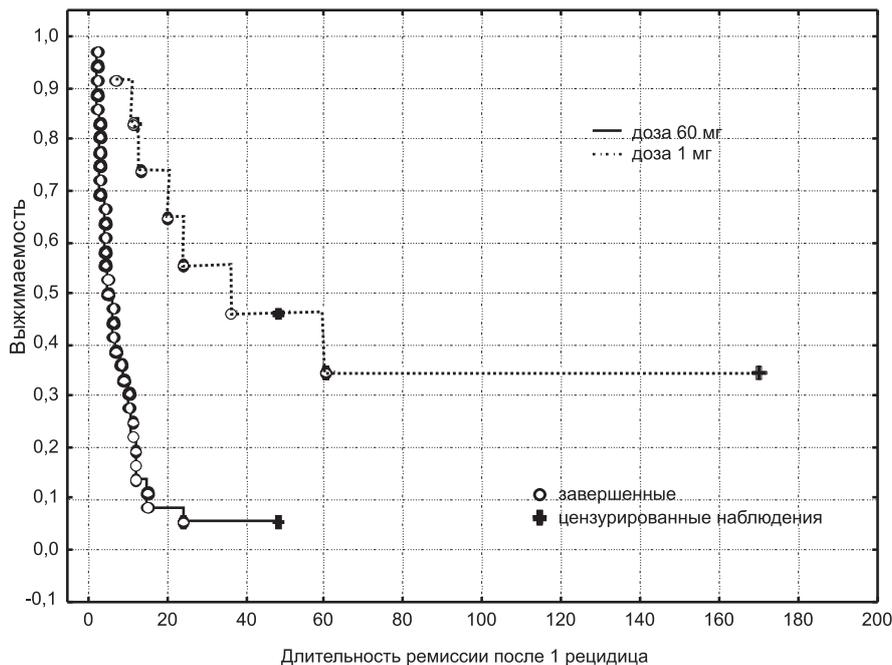


Рис. 3. Длительность последующей ремиссии у каждого больного с учетом дозы преднизолона при рецидиве ИНС (метод Каплана–Мейера, $p < 0,005$).
Figure 3. Duration of follow remission in each patient taking into account dosage of prednisolone during relapse of INS (Test Kaplan-Mayer, $p < 0,005$).

щения терапии преднизолоном масса тела детей с ИНС приближалась к нормативным показателям и значительно отличалась от массы тела пациентов, получавших преднизолон. Мы также предполагаем, что наиболее частый побочный эффект преднизолона – ожирение – значительно уменьшается у детей через 6 мес после отмены препарата. По нашим данным, ожирение имели 40% детей, получавших преднизолон, и только 10% детей страдали ожирением через 6 мес после отмены преднизолона. Конечно, при приеме большой дозы преднизолона из-за ожирения страдает качество жизни пациентов и их родителей, а также нередко нарушается комплаенс [16]. В нашей практике были случаи, когда больных подростков, особенно девочек, или родителей пациентов с ИНС приходилось убеждать в необходимости длительной преднизолонотерапии. Особенно это трудно у стероидзависимых больных. Поэтому мы решили для уменьшения частоты и степени ожирения у пациентов с ИНС, которые отказывались от приема большой дозы преднизолона, сравнить срок наступления ремиссии и ее продолжительность при уменьшении дозы преднизолона. Данный анализ мы провели ретроспективно у 12 детей, которые получали преднизолон в уменьшенной дозе (1 мг/кг/сут вместо 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут) для купирования рецидива ИНС в связи с отказом

или развитием тяжелого ожирения при лечении дебюта заболевания. Группа сравнения (36 детей, в основном со стероидчувствительным НС) получала стандартную терапию преднизолоном во время рецидива заболевания. В обеих группах ремиссия получена достаточно быстро – в среднем на 8-й день лечения. Продолжительность ремиссии у детей, получающих меньшую дозу преднизолона, была даже длиннее (достоверно) по сравнению с детьми, получающими преднизолон в стандартной дозировке. Конечно, данное исследование имеет недостатки, так как проведено ретроспективно и охватывает немного больных. Кроме того, практически все дети имели стероидчувствительный нечасто рецидивирующий вариант НС. Но оно показывает, что уменьшение дозы преднизолона возможно в 2 раза при лечении рецидивов ИНС у стероидчувствительных больных и согласуется с мнением некоторых зарубежных авторов [16]. По данным Antonio Gardialo et al. [17], укорочение терапии преднизолоном с 8 до 4 нед, но с одинаковой кумулятивной дозой, имеет одинаковый эффект в отношении продолжительности последующей ремиссии. О том же свидетельствуют и ранее опубликованные данные отечественных авторов [18, 19]. Снижение дозы преднизолона может уменьшить такой побочный эффект глюкокортикоидов, как ожирение, и тем самым улучшить качество жизни как больных, так и их родителей. Однако для более объективного суждения об эффективности уменьшенной дозы преднизолона при лечении рецидивов ИНС необходимы более масштабные исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании выявлены различия в массе тела и ИМТ у детей с ИНС, получавших и не получавших преднизолон в последние 6 мес. У детей, получавших преднизолон, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес, установлена достоверная связь Z-критерия ИМТ с кумулятивной дозой преднизолона в последние 6 мес. При анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей со стероидчувствительным ИНС получено, что время наступления ремиссии и ее продолжительность значимо не различались при приеме стандартных (60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут) и вдвое меньших (1 мг/кг/сут) доз преднизолона. Вероятно, что при

лечении рецидивов стероидчувствительного нечасто рецидивирующего ИНС снижение суточной дозы преднизолона с 2 мг/кг/сут до 1 мг/кг/сут возможно у подростков, которые боятся стероидного ожирения, или у детей, имевших тяжелые осложнения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Guata S, Mak R. Is obesity a risk factor for chronic kidney diseases in Children? *Pediatr Nephrol* 2013;28:1949–1956. doi: 10.1007/s00467-012-2353-z
2. Ding W, Mak R. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1–4. doi: 10.1007/s00467-014-2976-3
3. Kemper MJ, Velentin L, Husen M. Difficult to treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1641–1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7
4. Elbaba Mostafa Overweight and obesity associated with renal problems in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:1947. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4028-x>
5. Gao T. [et al.] Interpretation of body mass index in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 558–564. doi: 10.2215/CJN.09710911
6. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF [et al.] Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1987–1995. doi: 10.1007/s00467-014-2812-9
7. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 973–980. doi: 10.1007/s00467-006-0100-z
8. Simmonds J, Grundy N, Trompeter R. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephritic syndrome. *Arch Dis Child* 2010;95(2):146–149. doi: 10.1136/adc.2007.129957
9. KDIGO Clinical Practice for glomerulonephritis. *Kidney international supplements* 2012;2(2):1–164. doi:10.1038/kisup.2012.10
10. Lombel R, Gipson D, Hodson E. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO *Pediatr Nephrol* 2013;28:415–426. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
11. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height- for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. *World Health Organization, Geneva*, 2006
12. Franke D, Alakan H, Pavičić L. et al. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2335–2341. doi: 10.1007/s00467-013-2604-7
13. Greenbaum LA, Muñoz A, Schneider MF et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:14–21. doi: 10.2215/CJN.08481109
14. Кранс ВМ. Физическое развитие детей с почечной патологией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2007; 86(1): 73–79 [Krans VM. Physical development of children with kidney pathology *Pediatrics named after GN Speranskiy* 2007; 86(1): 73–79]
15. Broyer M, Guest D, Gagnadoux M. Growth rate in children receiving alternative-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992;120:721–725. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80234-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80234-3)
16. Raja K, Parikh A, Webb H, Hothi D. Use of low-dose prednisolone regime to treat a relapse of steroid – sensitive NS in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:99–105. doi: 10.1007/s00467-016-3458-6
17. Antonio Gardialo, Martin Vivarelli, Carmine Pecoraro et

al. Short versus long courses of prednisolone for the treatment of relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome, results of the propine study. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1810. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4028-x>

18. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013;17(3):17–25 [Savenkova ND Treatment strategy for initial of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent minimal change nephrotic syndrome in children. *Nephrology* 2013; 17 (3): 17–25. (In Russ.)]

19. Ныркова ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015;19(1):30–40 [Nyrkova PA, Savenkova ND. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. *Nephrology* 2015;19(1): 30–40. (In Russ.)]

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

Сведения об авторах:

Authors information

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, профессор, зав.кафедрой. Тел.: (473) 2372746, E-mail: nastat53@mail.ru

Prof. Tatiana L. Nastausheva MD, professor ORCID 0000-0001-6096-1784

Affiliations: 394062 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N..Burdenko Chair of Hospital and Policlinic Paediatrics, chief. Phone (473) 2372746; E-mail: nastat53@mail.ru ORCID 0000-0001-6096-1784

Доц. Кулакова Елена Николаевна, канд. мед. наук 394062, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии. Тел.: (473) 2372746. E-mail: Elena.n.kulakova@mail.ru

Assoc. Prof. Elena N. Kulakova MD ORCID 0000-0001-9880-1188

Affiliations: 394036 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N..Burdenko Chair of Hospital and Policlinic Paediatrics. Phone (473)2372746 E-mail: Elena.n.kulakova@mail.ru ORCID 0000-0001-9880-1188

Волосовец Галина Геннадьевна, канд. мед. наук 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, ассистент. Тел.: (473) 2372746, E-mail: volga-6@mail.ru ORCID – 0000-0003-2862-6411

Galina G. Volosovets – assistant, PhD

Affiliations: 394036 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N..Burdenko Chair of Hospital and Policlinic Paediatrics. Phone (473) 2372746; E-mail: volga-6@mail.ru ORCID – 0000-0003-2862-6411

Звягина Татьяна Гениевна

394024, Россия, г. Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Воронежская областная детская больница №1, заведующая нефрологическим отделением. Тел. (473) 2372784, E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru ORCID 0000-0001-6301-4723

Tatiana G. Zvyagina – Chief of Nephrology Department Voronezh Regional Children’s Hospital №1

Affiliations: 394024 Russia, Voronezh, Burdenko st., 1, Voronezh Regional Children’s Hospital №1 Phone (473) 2372784; E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru ORCID 0000-0001-6301-4723

Боева Екатерина Евгеньевна

398007, Россия, г. Липецк, ул. Ушинского, д. 2. Липецкая городская больница №3, заведующая детской поликлиникой. Тел. (474) 2480203, E-mail: ekat.gorcheva@yandex.ru ORCID 0000-0002-1801-692X

Ekaterina E. Boeva – 398007, Russia, Lipetsk, Ushinskiy str.,2, Lipetsk Municipal Hospital №3, Chief of children’s policlinic, Phone (474) 2480203, E-mail: ekat.gorcheva@yandex.ru ORCID 0000-0002-1801-692X

Настаушева Наталия Сергеевна, канд. мед. наук

394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Детская больница ВГМУ, врач-педиатр. Тел.: 89155403368, E-mail: vic0512@bk.ru ORCID 0000-0002-9581-4706

Natalia S. Nastausheva – pediatrician, PhD

Affiliations: 394036 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Children hospital VSMU, pediatrician, PhD Phone +79155403368; E-mail: vic0512@bk.ru ORCID 0000-0002-9581-4706

Поступила в редакцию: 01.07.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 01.07.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, Г.И. Лобов, 2019
УДК [616.61-089 : 616.133-007.63 : 612.127.4]-092.4

*И.Б. Соколова**, *Г.Т. Иванова*, *Г.И. Лобов*

NO-ЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ВАЗОДИЛАТАЦИИ В ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ НЕФРЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить изменения NO-опосредованного механизма дилатации в пиальных артериях головного мозга нефрэктомированных крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ:** исследование проведено на крысах линии Wistar–Kyoto (WKY). В 4-месячном возрасте проводили двухэтапную нефрэктомию. Через 3 мес методом прижизненной микроскопии исследовали реакции артерий пиальной оболочки головного мозга на агонисты и антагонисты (измеряли диаметр артерий на фоне действия ацетилхолина, нитропруссид натрия и метиленового голубого). Помимо этого, измеряли перфузию ткани мозга с целью последующих расчетов величин компонентов сосудистого тонуса. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** показано, что аппликация ацетилхолина на пиальную оболочку приводила к изменению диаметра артерий. У нефрэктомированных крыс при действии АХ было зарегистрировано значительно большее количество артерий в состоянии констрикции по сравнению с контрольной группой. Действие нитропруссид натрия в контрольной группе сопровождалось дилатацией 100 % пиальных артерий, в группе нефрэктомированных крыс дилатация была выявлена в 83,2±4,7 % артерий. При применении метиленового голубого в группе нефрэктомированных крыс было выявлено меньшее количество артерий в состоянии констрикции по сравнению с контрольной группой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** у нефрэктомированных крыс выявлены выраженные нарушения NO-опосредованного механизма дилатации пиальных артерий головного мозга, приводящие к повышению эндотелиального компонента сосудистого тонуса. Эндотелий пиальных артерий нефрэктомированных крыс продуцирует меньшее количество NO как спонтанно, так и при стимуляции ацетилхолином. У нефрэктомированных крыс выявлены нарушения в сигнальном каскаде NO→sGC→cGMP в ГМК пиальных артерий, что подтверждается их меньшей способностью к дилатации на применение экзогенного NO.

Ключевые слова: нефрэктомия, пиальные артерии, эндотелий, оксид азота, растворимая гуанилатциклаза

*I.B. Sokolova**, *G.T. Ivanova*, *G.I. Lobov*

NO-DEPENDENT MECHANISM OF VASODILATION IN PIAL ARTERIES OF NEFRECTOMIZED RATS

Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems, Institute of physiology I. P. Pavlov of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to study changes in the NO-mediated dilatation mechanism in the pial arteries of the brain of nephrectomized rats. **MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on Wistar-Kyoto rats. At 4 months of age, a two-stage nephrectomy was performed. After 3 months, the reaction of the arteries of the pial membrane of the brain to agonists and antagonists was investigated by in vivo microscopy (the diameter of the arteries was measured against the action of acetylcholine, sodium nitroprusside and methylene blue). Besides, the perfusion of the brain tissue was measured for subsequent calculations of the values of the components of the vascular tone. **RESULTS:** It was shown that the application of acetylcholine to the pial membrane led to a change in the diameter of the arteries. In nephrectomized rats under the action of acetylcholine, a significantly larger number of arteries in the constriction state was registered compared to the control group. The effect of sodium nitroprusside in the control group was accompanied by a dilatation of 100 % of the pial arteries; in the nephrectomized rat group, dilatation was detected in 83.2 ± 4.7 % of the arteries. When methylene blue was used in a group of nephrectomized rats, a smaller number of arteries in the constriction state was detected as compared to the control group. **CONCLUSION:** In nephrectomized rats, pronounced disorders of the NO-mediated mechanism of the pial arteries of the brain were found, leading to an increase in the endothelial component of the vascular tone. The endothelium of the pial arteries of nephrectomized rats produces less NO both spontaneously and when stimulated with acetylcholine. In nephrectomized rats, abnormalities in the signal cascade of NO → sGC → cGMP in the smooth muscle cells of the pial arteries were revealed, which is confirmed by their lesser ability to dilate to the use of exogenous NO.

Keywords: nephrectomy, pial arteries, endothelium, nitric oxide, soluble guanylate cyclase

Для цитирования: Соколова И.Б.*, Иванова Г.Т., Лобов Г.И. NO-зависимый механизм вазодилатации в пиальных артериях нефрэктомированных крыс. Нефрология 2019; 23 (5): 96–101. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-96-101

For citation: Sokolova I.B.*, Ivanova G.T., Lobov G.I. NO-dependent mechanism of vasodilation in pial arteries of nephrectomized rats. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 96–101 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-96-101

*Соколова И.Б. Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6.
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН. Тел.: 8(813) 70-71-553,
E-mail: SokolovaIB@infran.ru. ORCID: 0000-0002-7483-1080

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия повсеместно отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих ХБП [1, 2]. Развитие ХБП сопровождается накоплением в организме одних биологически активных веществ (к настоящему времени известно более 200) и дефицитом других. Диспропорции ингибиторов и стимуляторов метаболических процессов и накопление метаболитов приводят к регуляторному дисбалансу как на уровне целостного организма, так и на микроструктурном уровне. ХБП оказывает выраженное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [3], в наибольшей степени повреждаются интима и медиа артерий [4]. Клинические данные показывают, что эндотелиальная дисфункция возникает на ранних стадиях почечной недостаточности и предрасполагает к ускоренному атеросклерозу у пациентов с ХБП [5]. Выраженные структурные и функциональные изменения обнаруживаются в сосудах микроциркуляторного русла в различных органах [6], в том числе и в головном мозге [7, 8]. У пациентов с ХБП 5 стадии в несколько раз чаще развиваются геморрагические, ишемические [9], лакунарные инсульты [10,11] и повышается риск формирования когнитивных нарушений и деменции [11, 12] по сравнению со здоровым контингентом той же возрастной категории.

Цель настоящего исследования – изучить изменения NO-опосредованного механизма дилатации в пиальных артериях сенсомоторной коры крыс, вызванные нефрэктомией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар–Киото (WKY) в возрасте 4 мес из биокolleкции ИФ РАН. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятых Европейской конвенцией 19.07.2014 г. Исследование было одобрено этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Нефрэктомию у крыс проводили по описанной ранее методике [13], количество прооперированных животных – 10. Прижизненное исследование реактивности пиальных артерий проводили через 3 мес после нефрэктомии. Для этого крыс наркотизировали золетилом интраперитонеально (8 мг/кг). В теменной области черепа высверливали отверстие ($S \approx 1 \text{ см}^2$), твердую мозговую оболочку в

пределах отверстия удаляли, тем самым открывая поле сенсомоторной коры для дальнейшего исследования. На протяжении всего эксперимента измеряли среднее АД в бедренной артерии с помощью устройства для инвазивного измерения АД у крыс. Температуру тела животного поддерживали на уровне 37 °С. Наблюдение и фотографирование пиальных артерий проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр DCM-510 (Scopetek, Китай) и персональный компьютер. На статических изображениях с помощью компьютерной программы «Photo M» измеряли диаметры артерий. У каждого животного изображение пиальных артерий пиальной оболочки сенсомоторной коры измеряли в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса с температурой 37 °С, а также растворами тестовых веществ: ацетилхолина (Acetylcholine chloride, Sigma-Aldrich, $1 \times 10^{-7} \text{ M}$), метиленового голубого (Methylene blue, Sigma-Aldrich, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$), нитропруссид натрия (Sodium nitroprusside, Sigma-Aldrich, $1 \times 10^{-4} \text{ M}$).

Тонус артерий в сенсомоторной коре головного мозга крыс измеряли с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М («ЛАЗМА», Россия). Датчик прибора размещали над сенсомоторной корой в точке с приблизительными координатами AP = 2–3 мм от брегмы; SD=1,0 мм латерально от сагиттального шва. Регистрацию ЛДФ-грамм проводили в течение 10 мин. Прилагаемое к комплексу ЛАКК-М программное обеспечение автоматически рассчитывало среднюю величину показателя микроциркуляции (M) и среднеквадратическое отклонение M (σ). По завершении эксперимента проводили вейвлет-анализ колебаний перфузии на ЛДФ-грамме. На основании данных об амплитудах колебаний микрокровотока в различных частотных диапазонах, с учетом среднего АД, рассчитывали величину нейрогенного тонуса (НТ), миогенного (МТ) и эндотелиального (ЭТ) компонентов тонуса артерий коры головного мозга [14].

Группой сравнения (контрольной) для экспериментальных животных служила группа ложнооперированных животных (n=8). Математическая обработка данных проведена в Excel. Данные представлены в виде средних значений с их стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Для установления достоверности различий использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

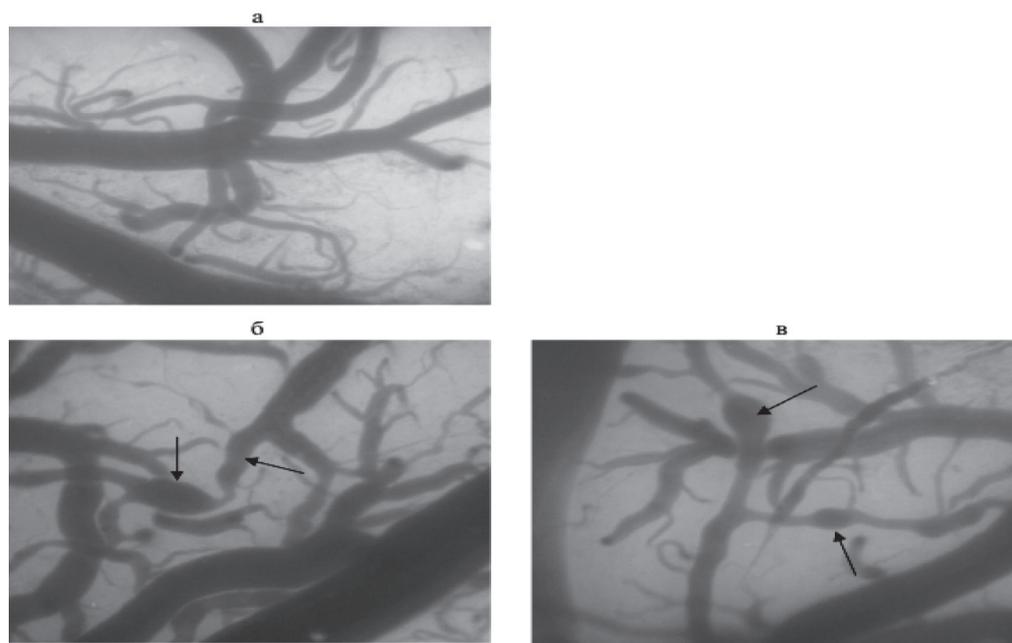


Рис. 1. Фотографии сети пиальных сосудов сенсомоторной коры головного мозга крыс. а – контрольные животные; б, в – нефрэктомизированные крысы. Стрелками – аномальные расширения пиальных артерий. Ув. 160.
Figure 1. Photos of the network of PIAL vessels of the sensorimotor cerebral cortex of rats: а – control animals; б, в – nephrectomized rats (x 160). The arrows indicate abnormal dilations of the PIAL arteries.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлены оригинальные изображения сосудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга крыс WKY. Хорошо видно, что у нефрэктомизированных животных наблюдаются выраженные изменения структуры сосудистого русла головного мозга: появились извилистость и аномальные расширения пиальных артерий.

После измерения диаметра пиальных артерий в определенных точках коры поверхность мозга орошали раствором ацетилхолина и через 3 мин проводили повторные измерения диаметра артерий в этих же точках. Применение ацетилхолина приводило к разнонаправленным реакциям как у экспериментальных животных, так и у контрольных. Часть артерий отвечали на аппликацию ацетилхолина дилатацией, часть – констрикцией, некоторое количество артерий не реагировали на ацетилхолин. Усредненные данные этой серии опытов представлены на рис. 2,А. Принципиальным отличием в реакциях пиальных артерий нефрэктомизированных крыс от контрольных было значительно меньшее количество сосудов, ответивших на применение ацетилхолина дилатацией и большее – констрикцией.

Учитывая значительное количество данных о развитии у пациентов с ХБП эндотелиальной дисфункции и снижении продукции эндотелием NO, в следующей серии экспериментов оценивали реакции пиальных артерий на действие нитропруссида натрия. В группе нефрэктомизированных животных 83,2±4,7 % артерий отвечали на аппли-

кацию нитропруссида натрия дилатацией, диаметр остальных артерий или не изменялся, или несколько уменьшался (на границе достоверности). В контрольной группе 100 % наблюдаемых пиальных артерий при действии нитропруссида натрия были дилатированы.

Оценивая эффективность функционирования внутриклеточных сигнальных путей, активируемых NO, мы провели серию опытов с ингибированием основного внутриклеточного сенсора NO – растворимой гуанилатциклазы. Диаметр пиальных артерий измеряли после 15-минутного

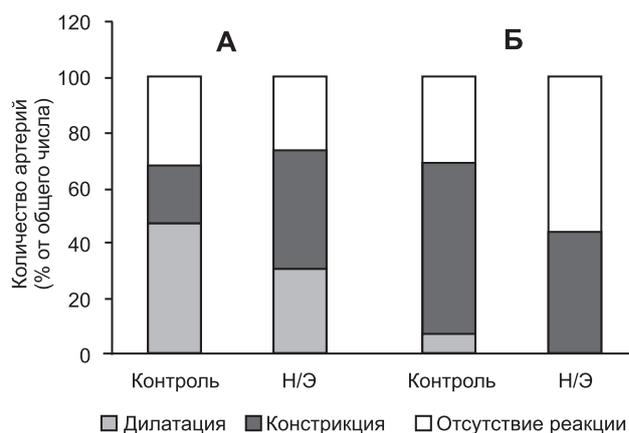


Рис. 2. Изменения диаметра пиальных артерий головного мозга контрольных и нефрэктомизированных крыс при действии: А – ацетилхолина, Б – метиленового голубого. Данные представлены в % от общего числа изученных артерий. Н/Э – нефрэктомизированные крысы.
Figure 2. Changes in the diameter of the PIAL arteries of the brain control and nephrectomized rats under the action of: А – acetylcholine, В – methylene blue. The data are presented in % of the total number of arteries studied. N/a – nephrectomized rats.

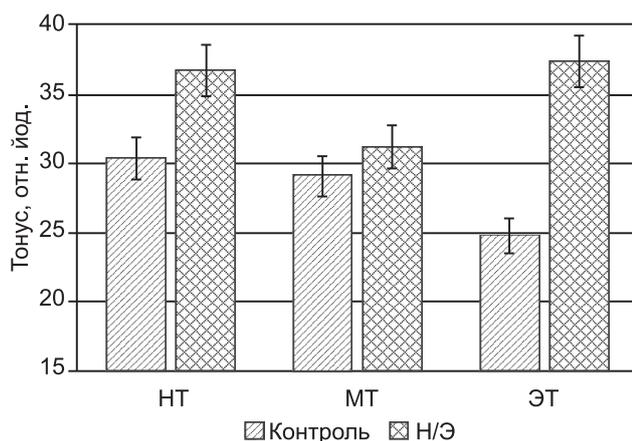


Рис. 3. Величины нейрогенного (НТ), миогенного (МТ) и эндотелиального (ЭТ) компонентов тонуса сосудов пиальной оболочки головного мозга контрольных и нефрэктомизированных крыс.

Figure 3. Values of neurogenic (NT), myogenic (M) and endothelial (ET) components of vascular tone of the PIAL membrane of the brain of control and nephrectomized rats.

орошения поверхности мозга раствором с метиленовым голубым. У нефрэктомизированных крыс $31,5 \pm 2,4\%$ пиальных артерий ответили на применение метиленового голубого констрикцией, в контрольной группе констрикция была зарегистрирована в $63,1 \pm 4,5\%$ артерий (см. рис. 2,Б).

В заключительной серии экспериментов мы провели измерения перфузии ткани мозга с помощью ЛАКК-М и на основании полученных данных сделали расчеты составляющих сосудистого тонуса артерий пиальной оболочки крыс. Анализ показал, что у нефрэктомизированных крыс достоверно повышены две составляющие сосудистого тонуса – максимальные изменения выявлены в эндотелийзависимом компоненте тонуса и несколько меньшие, но достоверные, в нейрогенном тонусе (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе представлено значительное количество данных с описанием морфологических изменений стенки артерий при ХБП, приводящих к повышению ее жесткости и снижению растяжимости [15,16]. Показано также, что уремиическая интоксикация, характерная для ХБП, приводит к выраженной дисфункции эндотелия и снижению количества продуцируемого им NO. Подобные исследования проведены на артериях различных сосудистых регионов (аорте, брыжеечных артериях, миокарде) [17–19]. Имеются также данные о негативном влиянии уремиических токсинов на сосуды головного мозга, что сопровождается дисрегуляцией сосудистого тонуса [20], и в итоге, приводит к когнитивным нарушениям, а в

тяжелых случаях – к деменции [21]. В силу ряда причин подобных исследований относительно немного по сравнению с количеством работ, выполненных на сосудах других регионов [22]. В задачу нашего исследования входило изучение изменений в NO-опосредованной регуляции тонуса пиальных артерий у нефрэктомизированных крыс. Классическим приемом, применяемым при исследовании эндотелийзависимой дилатации артерий, является проба с ацетилхолином (АХ). Ацетилхолин, взаимодействуя с М-холинорецепторами эндотелиоцитов, стимулирует выработку NO, что в итоге приводит к расслаблению ГМК и вазодилатации [23]. Ранее было показано, что аппликация АСh на поверхность мозга крыс вызывает не только дилатацию пиальных сосудов, но и констрикцию части из них, при этом некоторое количество артерий не изменяют свой диаметр [24]. В данном исследовании было установлено, что применение АСh в контрольной группе приводило к дилатации $53,6 \pm 4,1\%$ пиальных артерий, к констрикции – $27,2 \pm 2,4\%$ артерий, а $19,6 \pm 2,1\%$ артерий не реагировали на АХ. В группе нефрэктомизированных крыс распределение реакций пиальных артерий на АХ было иным: количество дилатированных артерий составило $30,5 \pm 2,4\%$, количество артерий, прореагировавших на АХ констрикцией – $46,7 \pm 3,3\%$, и $22,8 \pm 2,0\%$ артерий не изменили диаметр. Причины констрикции мозговых артерий здоровых животных под воздействием ацетилхолина до конца не выяснены, хотя есть основания полагать, что в основе таких разнонаправленных реакций могут лежать механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, стабилизирующие объем крови, протекающей по сосудистой системе мозга [25]. Сопоставление данных, полученных при исследовании сосудов экспериментальной и контрольной групп крыс, продемонстрировало существенное увеличение в группе нефрэктомизированных крыс числа артерий, прореагировавших на АХ констрикцией и уменьшение – прореагировавших дилатацией. Таким образом, из представленных данных можно сделать заключение, что в ГМК пиальных артерий нефрэктомизированных крыс соотношение между дилататорными и констрикторными механизмами, находящимися в физиологических условиях в состоянии динамического баланса [26], изменилось в пользу констрикторных механизмов. С учетом множества данных о том, что ацетилхолин способствует вазодилатации посредством стимулирования продукции эндотелием NO, следует полагать, что в пиальных артериях нефрэктомизи-

рованных крыс нарушен механизм стимулированной продукции NO.

Исходя из этого, в следующей серии опытов мы проводили аппликацию на поверхность мозга раствора нитропруссид натрия, являющегося классическим донором NO [27]. Таким образом мы оценивали эффективность функционирования NO-опосредованного эндотелийнезависимого механизма вазодилатации в пиальных артериях крыс. У нефрэктомированных крыс в ответ на применение нитропруссид натрия дилатировались $82,4 \pm 5,3\%$ исследованных пиальных артерий (в контрольной группе дилатация выявлялась в 100% сосудов). Полученные данные дали основания полагать, что у нефрэктомированных крыс нарушено не только производство эндотелием NO, но и снижены реакции ГМК пиальных артерий на экзогенный NO, по-видимому, за счет повреждения внутриклеточных сигнальных механизмов.

Поскольку NO приводит к вазодилатации преимущественно посредством активации сигнального пути: NO \rightarrow растворимая гуанилатциклаза в цитоплазме ГМК (sGC) \rightarrow циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) \rightarrow протеинкиназа G, активирующая обратный захват Ca^{2+} и гиперполяризующая мембрану ГМК за счет открытия Ca^{2+} -активируемых и АТФ-чувствительных K^{+} -каналов [28], на следующем этапе нашего исследования мы оценили реакции ГМК артерий на применение блокатора sGC – метиленового голубого [29]. В физиологический раствор, омывающий поверхность мозга, вводили метиленовый голубой и через 20 мин оценивали диаметр артерий (см. рис. 2,Б). У нефрэктомированных крыс метиленовый голубой приводил к констрикции меньшего количества артерий по сравнению с контрольными животными. Мы полагаем, что причиной подобного различия в реакциях является уменьшение спонтанной продукции NO эндотелием сосудов этих животных. Известно, что в физиологических условиях спонтанно выделяемый NO поддерживает сосуды в состоянии дилатации, увеличивая тем самым мозговой кровоток [30]. Второй причиной выявленного эффекта может быть снижение эффективности в ГМК нефрэктомированных крыс сигнального каскада: sGC \rightarrow cGMP \rightarrow протеинкиназа G.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у нефрэктомированных крыс выявлены выраженные нарушения механизмов дилатации пиальных артерий. У этих животных

существенно повышен эндотелиальный компонент сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют данные, полученные с помощью ЛАКК-М. Эндотелий пиальных сосудов нефрэктомированных крыс спонтанно продуцирует меньшее количество NO по сравнению с контрольными животными, об этом убедительно свидетельствуют данные, зарегистрированные при ингибировании растворимой sGC, являющейся основным сенсором NO в ГМК сосудов. Помимо этого, сосуды нефрэктомированных крыс слабее реагируют на стимулированное высвобождение эндогенного NO, это подтверждается данными, полученными в опытах с применением ацетилхолина. У нефрэктомированных крыс, помимо нарушения продукции эндотелием NO, выявлены нарушения в сигнальном каскаде NO \rightarrow sGC \rightarrow cGMP в ГМК, что подтверждается меньшей способностью к дилатации пиальных артерий нефрэктомированных крыс (по сравнению с контрольными) на одинаковые концентрации экзогенного NO (результаты опытов с нитропруссидом натрия).

Работа выполнена с использованием животных из биоколлекции ИФ РАН.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 19-015-00047).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Борисов ВВ, Шилов ЕМ. Хроническая почечная недостаточность. *Урология* 2017; 1: 11–18 [Borisov VV, Shilov EM. Khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost'. *Urology* 2017; 1: 11–18]
2. Шутов АМ. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина* 2014; 92(5): 5–10 [Shutov AM. Khronicheskaya bolezni' pochek – global'naya problema XXI veka. *Clinical Medicine (Russian Journal)* 2014; 92(5): 5–10]
3. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; Jul 3; 116(1):85–97
4. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41[Suppl]: 11–17
5. Stam F, van Guldener C, Becker A et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: The Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 537–545
6. Smogorzewski MJ. Skin Blood Flow and Vascular Endothelium Function in Uremia. *J Ren Nutr* 2017; Nov;27(6): 465–469. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.012.
7. Murabito S, Hallmark BF. Complications of Kidney Disease. *Nurs Clin North Am* 2018; Dec; 53(4):579–588. doi: 10.1016/j.cnur.2018.07.010
8. Ikram M, Vernooij M, Hofman A, Niessen W, van der Lugt A, Breteler M. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008; 39: 55–61
9. Seliger S, Gillen D, Longstreth W, Kestenbaum B, Stehman-Breen C. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64: 603–609
10. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T, Sugimura K. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 86–90

11. Murray A. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 123–132

12. Seliger S, Siscovick D, Stehman-Breen C, Gillen D, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller L. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904–1911

13. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ, Хохлов СЕ, Сиповский ВГ, Барабанова ВВ, Чефу СГ, Жлоба АА, Блашко ЭЛ. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждение нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9(4): 67–74 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, Khokhlov S E, Sipovsky VG, Varabanova VV, Chefu SG, Zhloba AA, Blashko EL. Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries induced by experimental kidney failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005; 9(4): 67–74]

14. Лобов ГИ, Гурков АС. Нефрология и диализ. Модуляция кровотока в микроциркуляторном русле пальцев кисти после формирования радиоцефалической артериовенозной фистулы. *Нефрология и диализ* 2014; 16(3): 364–371 [Lobov GI, Gurkov AS. Modulation of blood flow in the microvasculature of fingers after the formation a radiocephalic arteriovenous fistula. *Nephrology and dialysis* 2014; 16(3): 364–371]

15. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339–346

16. Gross P, Six I, Kamel S, Massy Z. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *J Circ* 2014; 78(10): 2339–2346

17. Quek KJ, Boyd R, Ameer OZ et al. Progressive vascular remodelling, endothelial dysfunction and stiffness in mesenteric resistance arteries in a rodent model of chronic kidney disease. *Vascul Pharmacol* 2016; Jun; 81:42–52. doi: 10.1016/j.vph.2015.12.004

18. Mori-Kawabe M, Yasuda Y, Ito M, Matsuo SJ. Reduction of NO-mediated Relaxing Effects in the Thoracic Aorta in an Experimental Chronic Kidney Disease Mouse Model. *J Atheroscler Thromb* 2015; Aug 26; 22(8):845–853. doi: 10.5551/jat.28191

19. Suh-Chiou C, Moysés RM, Bittencourt MS, Benseñor IM, Lotufo PA. Chronic kidney disease and coronary artery calcification in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol* 2017; Dec; 40(12): 1309–1315. doi: 10.1002/clc.22829

20. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke* 2015; Jan; 17(1): 31–37. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.31.

21. Bronas UG, Puzantian H, Hannan M. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int* 2017; 2726369. doi: 10.1155/2017/2726369.

22. Bugnicourt JM, Da Silveira C, Bengrine A et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; Sep; 301(3): H1143–1152. doi: 10.1152/ajpheart.01237.2010

23. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функций эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46. [Panina IY, Rummyantsev AS, Menshutina MA i dr. Specific function of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11(4): 28–46]

24. Соколова ИБ, Польшцев ДГ. Реактивность пиальных артерий при гипертонии: влияние мезенхимных стволовых кле-

ток. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2017; 103(12): 1405–1415. [Sokolova IB, Polyntsev DG. Reactivity of pial arteries in hypertension: the impact of mesenchymal stem cells. *Russian Journal of Physiology (formerly I. M. Sechenov Physiological Journal)* 2017; 103(12): 1405–1415].

25. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016; Sep; 34(3): 465–477

26. Bevan JA, Joyce EH. Flow-induced resistance artery tone: balance between constrictor and dilator mechanisms. *Am J Physiol* 1990; Mar; 258(3 Pt 2): H663–668

27. Thatcher GR. An introduction to NO-related therapeutic agents. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(7): 597–601

28. Cohen RA, Weisbrod RM, Gericke M et al. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase and inhibition of store-operated Ca²⁺ influx. *Circ Res* 1999; Feb 5; 84(2): 210–219

29. Tiboni GM1, Giampietro F, Lamona D. The soluble guanylate cyclase inhibitor methylene blue evokes preterm delivery and fetal growth restriction in a mouse model. *In Vivo* 2001; Jul-Aug; 15(4): 333–337

30. Hunter CJ, Blood AB, White CR et al. Role of nitric oxide in hypoxic cerebral vasodilatation in the ovine fetus. *J Physiol* 2003; 549: 625–633

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

Сведения об авторах:

Author information:

Соколова Ирина Борисовна

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, старший научный сотрудник. Тел.: 8(813) 70-71-553, e-mail: SokolovaIB@infran.ru.

Sokolova Irina Borisovna, senior researcher I. V. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 199934, Makarova Emb., 6., Saint-Petersburg, Russia. Ph. 8(813) 70- 71-553. ORCID: 0000-0002-7483-1080

Лобов Геннадий Иванович

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, заведующий лабораторией. Тел.: +7 921 7430608, e-mail: LobovGI@infran.ru

Lobov Gennadii Ivanovich, head of laboratory Pavlov Institute of Physiology RAS, 199934, Makarova Emb., 6., Saint-Petersburg, Russia. Ph. +7 921 7430608, e-mail: LobovGI@infran.ru ORCID 0000-0003-3088-4647

Иванова Галина Тажимовна

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, e-mail: tazhim@list.ru

Ivanova Galina Tazhimovna, senior researcher I. V. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 199034, Makarova Emb., 6, Saint-Petersburg, Russia. Ph. 8 (812) 328-07-01, e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Поступила в редакцию: 10.03.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 10.03.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© М.Е. Аксенова, Г.А. Генералова, Л.А. Хачатрян, 2019
УДК 616.151.5 : 616.155.294 + 616-006.446.3-036.11

М.Е. Аксенова^{1,2,}, Г.А. Генералова³, Л.А. Хачатрян⁴*

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ И ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ: РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ СОСТОЯНИЯ?

¹Отдел наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия; ²консультативное отделение Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; ³Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа детской городской клинической больницы св. Владимира, Москва, Россия; ⁴Боксированное отделение гематологии/онкологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: показать редкое сочетание и возможную патогенетическую связь тромботической микроангиопатии и острого лимфобластного лейкоза у ребенка. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ анамнеза и клинико-лабораторных данных пациента. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 9 мес после дебюта тромботической микроангиопатии с поражением центральной нервной системы в виде транзиторных атак нарушения мозгового кровообращения и почек с развитием нефротического синдрома у ребенка был диагностирован острый лимфобластный лейкоз. Данные литературы показывают, что в редких случаях вторичная тромботическая микроангиопатия предшествует развернутой картине онкогематологического заболевания, патогенетическая терапия лейкоза приводит к ремиссии тромботической микроангиопатии. В статье обсуждается возможная связь двух состояний у ребенка. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Хотя связь тромботической микроангиопатии и острого лейкоза в представленном случае неочевидна, авторы считают, что необходимо помнить о возможности развития вторичной микроангиопатии на фоне онкогематологических болезней и в сомнительных случаях проводить исследование костного мозга у пациентов.

Ключевые слова: дети, тромботическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, острый лимфобластный лейкоз, *ADAMTS13*, *JAK2*

М.Е. Aksenova^{1,2,}, G.A. Generalova³, L.A. Khachatryan⁴*

TROMBOTIC MICROANGIOPATHY AND B-LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA: RARE COMBINATION OR RELATED CONDITION?

¹ Y. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia; ² D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; ³ Center of gravitational surgery of blood and hemodialysis of the Moscow Children's Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia; ⁴ D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to show a rare combination and possible pathogenetic relationship of thrombotic microangiopathy and acute lymphoblastic leukemia in a child. **PATIENTS AND METHODS.** The analysis of the history and clinical laboratory data of the patient. **RESULTS.** 9 months after the debut of thrombotic microangiopathy with damage to the central nervous system, acute lymphoblastic leukemia was diagnosed in the form of transient attacks of cerebral circulation and kidneys with the development of the nephrotic syndrome. The literature data show that in rare cases secondary thrombotic microangiopathy precedes the unfolded picture of hematologic disease, pathogenetic therapy of leukemia leads to remission of thrombotic microangiopathy. The article discusses the possible relationship between the two states in a child. **CONCLUSION.** Although the relationship of thrombotic microangiopathy and acute leukemia in the present case is not obvious, the authors believe that it is necessary to remember about the possibility of developing secondary microangiopathy on the background of oncohematological diseases, and in doubtful cases to conduct a study of the bone marrow in patients.

Keywords: thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, leukaemia, *ADAMTS13*, *JAK2*

Для цитирования: Аксенова М.Е.*, Генералова Г.А., Хачатрян Л.А. Тромботическая микроангиопатия и острый лимфобластный лейкоз: редкое сочетание или патогенетически связанные состояния? Нефрология 2019; 23 (5): 102–106. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-102-106
For citation: Aksenova M.E.*, Generalova G.A., Khachatryan L.A. Thrombotic microangiopathy and b-lymphoblastic leukaemia: rare combination or related condition? Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 102–106 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-102-106

*Аксенова М.Е. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: (495)4832183; E-mail: marina_aksenova_69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению потребления и ишемическое повреждение внутренних органов [1]. В клинической практике разделяют первичную и вторичную ТМА, что необходимо для назначения патогенетической терапии и определения прогноза пациентов. К первичной ТМА относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), Shiga-toxin опосредованный гемолитико-уремический синдром (СТЕС+ГУС), генетические формы, обусловленные мутацией генов, регулирующих активность комплемента и генов факторов коагуляции [1, 2]. Вторичная ТМА может осложнять лекарственную терапию, инфекции, течение аутоиммунных, онкологических и онкогематологических заболеваний, а также ассоциироваться с трансплантацией солидных органов и костного мозга [1, 2].

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки с острым лимфобластным лейкозом, за 9 мес до дебюта которого у ребенка развилась клиника ТМА.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка родилась от здоровых молодых родителей на 40-й неделе беременности с массой тела 2960 г, с длиной 50 см. В 3 мес жизни после вакцинации у ребенка отмечалась транзиторная нейтропения (800–900/мкл). В 1 год 10 мес на фоне 7-дневной лихорадки без уточненного очага инфекции выявлялись анемия (гемоглобин 102 г/л), снижение уровня тромбоцитов (126 тыс/мкл) и лейкоцитов крови (1,8 тыс/мкл, абсолютное количество нейтрофилов 414/мкл), протеинурия (0,171 г/л); ребенок получал антибактериальную терапию. В 2 года 5 мес родители обратили внимание на приведение и патологическое сгибание левой руки, с последующим развитием выраженной слабости, сонливости, неустойчивой походки, поворота головы влево, опущения правого уголка рта, афазии. Результаты стационарного обследования показали: в крови – лейкоциты 3,5 тыс./мкл, гемоглобин 102 г/л, тромбоциты 124 тыс./мкл, креатинин 32 мкмоль/л, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 463 МЕ/л, коагулограмма без особенностей, прямая проба Кумбса отрицательная, ADAMTS13 42 %; по данным МРТ головного мозга были выявлены структурные изменения базальных ганглиев (метаболического, циркуляторного характера?). На основе клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз «Транзиторная

ишемическая атака в бассейне левой средней мозговой артерии. Наследственная болезнь обмена: гликогеноз, лизосомные болезни?».

В динамике у ребенка отмечались повторные атаки нарушения мозгового кровообращения, сохранялись анемия, тромбоцитопения, нейтропения, повышение активности ЛДГ крови, выявлено снижение уровня гаптоглобина при нормальном уровне С3, С4 фракций комплемента крови, отрицательных анализах на антифосфолипидные антитела в крови (к волчаночному антикоагулянту, фосфолипидам, кардиолипину, бета-2 гликопротеину). В 2 года 8 мес у девочки были выявлены артериальная гипертензия, протеинурия до 3,75 г/л, увеличение размеров почек с обеднением и мозаичностью кортикального кровотока по данным УЗИ. Учитывая полиорганный характер заболевания, был проведен анализ на частые мутации митохондриальной ДНК: А3243G (синдром MELAS), А8344G (синдром MERRF), Т89993С/G (синдром NARP), Т13094, G13513А, G14459А, G3460А, G11778А, Т14484С, G8363А, G3697А, G10197А, не выявивший патологических вариантов исследуемых генов. В связи с подозрением на течение атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) пациентке было рекомендовано стационарное обследование, от которого родители отказались.

В возрасте 3 лет 2 мес девочка была госпитализирована в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для уточнения диагноза и тактики ведения. По данным объективного осмотра пациента: физическое развитие среднее гармоничное (рост 94 см, 50 %, масса 13,5 кг, 50 %), кожа бледная с желтушным оттенком, единичные петехии, периферических отеков и периферической лимфоаденопатии не отмечалось, выявлялись асимметрия мышечного тонуса верхних конечностей (S>D), артериальная гипертензия (АД 125/80 мм рт. ст., >99 %), сердечно-легочная деятельность удовлетворительная, печень +1 см, селезенка не пальпируется, физиологические отправления без особенностей.

При лабораторном обследовании были выявлены: Кумбс-негативная гемолитическая анемия (эритроциты 3,2 млн/мкл, гемоглобин 70 г/л, MCV 78,9 фл, ретикулоциты 7,29 %, шизоциты 4 %, гаптоглобин 0,03 г/л), тромбоцитопения (84–54 тыс./мкл), нейтропения с наличием юных форм лейкоцитов (лейкоциты 3,1 тыс./мкл, миелоциты 4 %, метамиелоциты 4 %, п/я 3 %, с/я 35 %, лимфоциты 48 %, моноциты 6 %), повышение активности ЛДГ (1165 ЕД/л) и уровня D-димера (3547 нг/

мл) крови, признаки нефротического синдрома (альбумин крови 19 г/л, протеинурия 3 г/сут) с сохранной фильтрационной функцией почек (креатинин крови 31,1 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу 123 мл/мин/1,73 м²). Уровень С3 (1,11 г/л), С4 (0,268 г/л) фракций комплемента, фолатов (9,5 нг/мл), витамина В₁₂ (122,7 пг/мл), гомоцистеина (4,6 мкмоль/л) крови были в норме; скрининг на аутоантитела – отрицательный; ADAMTS13 43 %, активность фактора Виллибранда:Rco 282,9 %; при проведении иммунофенотипирования ПНГ-клон не определялся. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек отмечалось незначительное увеличение размеров селезенки (83x33 мм), нарушение дифференцировки и повышение эхогенности паренхимы почек без изменения размеров (правая почка 74x42 мм, левая – 71x40 мм) и нарушения кровотока по данным цветового доплеровского картирования. МРТ головного мозга показало наличие многочисленных гиперденсивных включений в области базальных ядер с обеих сторон (по ходу сосудов) размерами до 2 мм и в стволе мозга на уровне средних ножек мозжечка (в области моста) до 3–4 мм, вероятнее всего ишемического генеза. По данным МСКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза определялось незначительное двустороннее увеличение подмышечных лимфатических узлов.

Учитывая ранний дебют заболевания в виде Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и тромбоцитопении с поражением центральной нервной системы и почек, высокую активность фактора Виллибранда:Rco, незначительное снижение уровня ADAMTS13 крови, ребенку был поставлен диагноз «Тромботическая микроангиопатия: атипичный гемолитико-уремический синдром? тромботическая тромбоцитопеническая пурпура?». Проводимая терапия свежезамороженной плазмой (20 мл/кг/сут) в течение 3 дней не привела к гематологическому улучшению; в динамике появился субфебрилитет, увеличился уровень артериального давления, снизились гемоглобин (до 45 г/л) и тромбоциты (до 34 тыс./мкл) крови.

В связи с повторным выявлением в крови юных форм лейкоцитов в сочетании с двухростковой цитопенией ребенку была проведена костномозговая пункция. В миелограмме определялись сниженная клеточность, единичные мегакариоциты без видимой отшнуровки тромбоцитов, эритроидный росток относительно расширен, эритропоэз нормобластический с выраженными проявлениями диспоэза, нейтрофильный ро-

сток резко сужен (16%–24%–18%), в разных пунктах выявлены анаплазированные бластные клетки (6,5%–19%–30% клеточности) с морфологическими чертами лимфоидной линии дифференцировки, выраженным анизоцитозом, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, гипертрофированными ядрами. Цитохимическое исследование костного мозга: реакция с миелопероксидазой, неспецифической эстеразой отрицательная, с PAS – мелкогранулярная окраска в части бластных клеток. Результаты иммунофенотипирования костного мозга: выявлено 17% бластов, иммунофенотип которых соответствует острому лимфобластному лейкозу, В-III-иммуновариант с коэкспрессией CD15+CD10 – 100 %, CD10+CD19 – 100 %, CD10+CD34 – 93 %, CD19+CD34 – 93 %, CD20 – 70 %, CD15 – 60 %, CD34 – 93 %, CD38 – 100 %, CD45 – 100 %, CD79a – 90 %, CD22 – 47 %, IgM – 37 %, TdT – 85 %. По данным цитогенетического исследования костного мозга: кариотип 60-61, XX, +X,+4,+5,+6,+7,+12,+17,+18,+20,+21,+21,+mar1,+mar2,+mar3 [cp3]/46,XX[17]; при исследовании методом FISH транслокации t(1;19) и перестроек генов CMYC, IgH не обнаружено; в 13 % ядер отмечалась трисомия 4,10,17. Трепанобиопсия выявила патологическую популяцию (до 20% клеточности), представленную В-лимфоцитами периферического типа (нелимфоцитами) с aberrантным фенотипом. Учитывая результаты обследования, ребенку был поставлен диагноз «Острый лимфобластный лейкоз, ВIII-иммуновариант. Тромботическая микроангиопатия».

Пациентке проводилась симптоматическая терапия, включая трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитарной массы. В динамике отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния ребенка за счет появления эпизодов фебрильной лихорадки, развития левосторонней параплегии, фокальной эпилепсии на фоне ишемии головного мозга, неконтролируемой артериальной гипертензии, усугубления тромбоцитопении (28 тыс./мкл), анемии (50 г/л), развития дыхательной и почечной недостаточности. Терапия экулизумабом (№4) и стартовая терапия лейкоза дексаметазоном не привели к клинико-лабораторной стабилизации. Течение заболевания осложнилось развитием сепсиса (*Pseudomonas aeruginosa* MDR+). Несмотря на проводимую комплексную терапию, у ребенка развился септический шок с летальным исходом.

Данные полного секвенирования экзома, полученные посмертно, показали наличие у пациентки гетерозиготных миссенс мутаций в ге-

нах *ADAMTS13* с.788C>T(p.Ser263Phe) и *JAK2* с.1726A>G (p.Thr576Ala).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранний дебют ТМА с ишемическим поражением центральной нервной системы, прежде всего, характерен для пациентов с первичной ТТП, а также с мутациями генов, регулирующих активность комплемента и диацилглицеролкиназы- α [1–4]. Данные генетического обследования (гетерозиготная мутация *ADAMTS13*) и активность *ADAMTS13* крови (43 %) позволили нам исключить наследственную ТТП у пациентки.

Однако отсутствие мутаций, обуславливающих первичную ТМА, по данным полноэкзомного секвенирования, не позволяет окончательно исключить генетически-опосредованные варианты синдрома. Согласно литературным данным, генетические мутации выявляются не более чем у 70 % пациентов с семейными случаями аГУС и гораздо реже при спорадических вариантах первичной ТМА [5]. При этом, исследование экзома имеет диагностические ограничения, так как не выявляет интронные мутации, гибридные мутации комплементарного фактора H и связанных с ним генов (CFH/CFHRs), и не позволяет исключить наследственно-обусловленные формы, обусловленные неизвестными в настоящее время мутациями [5].

С другой стороны – известно, что развитие ТМА может осложнять онкогематологические заболевания, в редких случаях опережая клинико-лабораторные проявления лейкоза на несколько месяцев [6–8]. Максимальный временной интервал между клиническими проявлениями аГУС и лейкоза, по данным литературы, составляет 8 мес [6]. Триггером ТМА могут быть провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-8), секретируемые неопластическими клетками и повреждающие эндотелий или активирующие его прокоагулянтную активность [9]. Кроме того, некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы к гликопротеину Ib и гликопротеину IIb/IIIa, с помощью которых связывают фактор Виллебранда и фибронектин, способствуя агрегации тромбоцитов [10,11]. В этом случае гетерозиготная мутация *ADAMTS13* может предрасполагать к развитию аГУС при воздействии провоцирующего фактора.

Вторичный генез ТМА позволил бы объяснить наличие нейтропении, формирование нефротического синдрома без снижения скорости клубочковой фильтрации и отсутствие эффекта от

терапии экулизумабом в представленном случае. В то же время, цитопения у ребенка могла быть обусловлена мутацией в гене *JAK2*, описанной у пациентов с миелодиспластическим синдромом и миелопролиферативными неоплазиями [12–14]. Вероятно, только клинико-лабораторная динамика заболевания на фоне специфической терапии лейкоза позволила бы определить, является ли ТМА следствием острого лимфобластного лейкоза в представленном случае или это сочетание двух редких заболеваний у ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом наблюдении связь между ТМА и острым лимфобластным лейкозом не совсем очевидна, однако мы считаем, что при дифференциальной диагностике ТМА необходимо помнить о возможности развития редких вариантов, ассоциированных с онкогематологическими заболеваниями, и в подозрительных случаях обязательно проводить исследование костного мозга.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323–335. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
- Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017;106(1):3–15. doi: 10.1007/s12185-017-2264-7
- Лора Ш, Фремию-Бачи В. Атипичный гемолитикоуремический синдром. Нефрология. 2012;16(2):16–48. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-16-48 [Loirat C, Fremaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(2):16–48. (In Russ.)]
- Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D et al. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet* 2018;30(4):400–409. doi: 10.1007/s11825-018-0216-0
- Salcedo JR, Fusner J. Hemolytic uremic syndrome followed by acute lymphocytic leukemia. *Int J Pediatr Nephrol* 1986;7(3):169–171
- Hahn H, Ha IS, Choi HS et al. Acute leukemia: an association with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):703–705. doi: 10.1007/s00467-003-1119-z
- Piel B, Brittain C, Dixon A. Haemolytic uraemic syndrome preceding acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ Case Rep* 2011;4. doi:10.1136/bcr.05.2011.4285
- Karpman D, Andreasson A, Thysell H et al. Serum and urinary cytokines in childhood haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Karmali MA, Goglio AG, editors. Recent advances in verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection. Bergamo: Elsevier; 1994. 369–372. PMC107951
- Grossi IM, Hatfield JS, Fitzgerald LA et al. Role of tumor cell glycoproteins immunologically related to glycoproteins Ib and IIb/IIIa in tumor cell–platelet and tumor cell–matrix interactions. *FASEB J* 1988;2:2385–2395. doi: 10.1096/fasebj.2.8.2452113

11. Gordon L, Kwaan H. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:140–147

12. Zhang YM, Hao LX, Wei Q et al. Detection of the JAK2 gene mutation in familial myeloproliferative neoplasm and its clinical significance. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2012;33(2):103–107

13. Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia* 2008;22(10):1813–1817. doi: 10.1038/leu.2008.229

14. Nagata K, Shimoda K. Myeloproliferative diseases caused by JAK2 mutation. *Rinsho Byori* 2009;57(4):357–364

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

Сведения об авторах:

About the authors:

Аксенова Марина Евгеньевна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, ведущий научный сотрудник. 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, консультативное отделение, врач-нефролог. Тел.: (495) 4832183, (916) 6148139; E-mail: marina_aksenova_69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Marina E. Aksenova, MD, PhD

Affiliations: 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2. Y. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Leading Researcher. 117198, Russia, Moscow, Samory Mashela st., 1. D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of

Hematology, Oncology and Immunology, Advisory Department, nephrologist. Phone: (495)4832183, (916)6148139; E-mail: marina_aksenova_69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Генералова Галина Анатольевна, канд. мед. наук
107014, Россия, Москва, Рубцово-Дворцовая ул., д. 1/3. Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа детской городской клинической больницы св. Владимира, врач-нефролог. Тел.: (499)7480483; E-mail: gen@mail.ru
Galina A. Generalova, MD, PhD
Affiliations: 107014, Russia, Moscow, Rubtsovo-Dvortsovaya st., 1/3. Center of gravitational surgery of blood and hemodialysis of the Moscow Children's Clinical Hospital of St. Vladimir, nephrologist. Phone: (499)7480483; E-mail: gen@mail.ru

Хачатрян Лили Альбертовна, канд. мед. наук
117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, боксированное отделение гематологии/онкологии, заведующая. Тел.: (499)2876145; E-mail: lilal@mail.ru
Lili A. Khachatryan, MD, PhD
Affiliations: 117198, Russia, Moscow, Samory Mashela st., 1. D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of Hematology, Oncology and Immunology, Boxed Hematology/Oncology Department, Head. Phone: (499)2876145; E-mail: lilal@mail.ru

Поступила в редакцию: 31.03.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 31.03.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Н.Д. Савенкова, 2019
УДК 616.136.7-002-08-053.2-053.6

*Н.Д. Савенкова**

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ANCA-АССОЦИИРОВАННЫХ РЕНАЛЬНЫХ ВАСКУЛИТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлены терминология и классификация в соответствии с International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides (2012), клинико-иммунологические и морфологические проявления, стратегия терапии и исход ренальных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) (микроскопического полиангиита, гранулематоза с полиангиитом Вегенера, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Чарга–Стросса) у детей и подростков. Антитела класса IgG к МРО и PR3, гистопатологические изменения в почечных биоптатах считают золотым стандартом в диагностике АНЦА-гломерулонефрита. В соответствии с рекомендациями The European Vasculitis Study Group (EUVAS) у взрослых пациентов АНЦА-ассоциированным васкулитом приведено описание категорий тяжести заболевания: локализованная, ранняя системная, тяжелая, генерализованная, рефрактерная. Представлен алгоритм терапии АНЦА-ассоциированного васкулита, рекомендованный EULAR (2009) для взрослых пациентов и адаптированный для детей L.A. Plumb et al. (2018), который предусматривает дифференцированный подход к индукции ремиссии при локализованной, ранней системной, тяжелой, генерализованной, рефрактерной категориях тяжести и поддерживающей терапии при локализованной, ранней системной, генерализованной категориях, второй линии терапии. В большинстве случаев АНЦА-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков именно поражение почек, манифестирующее быстро прогрессирующим гломерулонефритом с острым повреждением почек, определяет тяжесть и прогноз исхода в терминальную уремию. Представляется важным и необходимым в протоколах терапии АНЦА-ассоциированного васкулита включать стратегию ведения до диализа и на диализе быстро прогрессирующего гломерулонефрита с острым повреждением почек у детей и подростков.

Ключевые слова: ANCA-ассоциированный васкулит, гломерулонефрит, терапия, дети и подростки

*N.D. Savenkova**

TREATMENT STRATEGY ANCA-ASSOCIATED RENAL VASCULITIDES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint -Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents the terminology and classification in accordance with the International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides (2012), clinical, immunological and morphological manifestations, therapy strategy and outcome of Antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitides (ANCA) renal associated vasculitis (microscopic polyangiitis, granulomatosis with Wegener's polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg-Strauss) in children and adolescents. IgG class antibodies to MPO and PR3, histopathological changes in renal biopsy specimens are considered the gold standard in the diagnosis of ANCA-glomerulonephritis. Following the recommendations of The European Vasculitis Study Group (EUVAS) in adult patients, ANCA-associated vasculitis describes the categories of disease severity: localized, early systemic, severe, generalized, refractory. An algorithm for the treatment of ANCA-associated vasculitis, recommended by EULAR (2009) for adult patients and adapted for children of L.A. Plumb et al (2018), which provides for a differentiated approach to the induction of remission in localized, early systemic, severe, generalized, refractory categories of severity and supportive therapy in localized, early systemic, generalized categories, second-line therapy. In most cases of ANCA-associated renal vasculitis in children and adolescents, it is kidney damage that manifests rapidly progressive glomerulonephritis with acute kidney damage, determines the severity and prognosis of outcome in terminal uremia. It seems important and necessary in the treatment protocols of ANCA-associated vasculitis to include a strategy for pre-dialysis and dialysis of rapidly progressive glomerulonephritis with acute kidney damage in children and adolescents.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, glomerulonephritis, therapy, children and adolescents

Для цитирования: Савенкова Н.Д.* Стратегия терапии ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков. Нефрология 2019; 23 (5): 107–115. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115

For citation: Savenkova N.D. * Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 107–115 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра факультетской педиатрии, Тел.: (812) 416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Таблица 1 / Table 1

Номенклатура и классификация васкулитов, принятая International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [5,6]
Nomenclature and classification for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [5,6]

<i>Крупного калибра васкулит</i>
Артериит Takayasu
Гигантоклеточный артериит
<i>Среднего калибра васкулит</i>
Узелковый полиартериит
Кавасаки (Kawasaki) болезнь
<i>Мелкого калибра васкулит</i>
<i>ANCA-ассоциированный васкулит</i>
Микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis)
Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга–Стросса /Churg–Strauss)
<i>Иммунокомплексный мелкого калибра васкулит</i>
С антителами к GBM заболевание
Криоглобулинемический васкулит
IgA васкулит (Шенлейна–Геноха)
Гипокомплементарный уртикарный васкулит (Анти-C1g васкулит)

Терапия ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов / Anti neutrophil cytoplasmic antibody vasculitides является актуальной проблемой педиатрической нефрологии. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития при ANCA-ассоциированных васкулитах гломерулонефрита (ГН) с острым повреждением почек (ОПП), отсутствием общепринятых педиатрических протоколов лечения.

В литературе используется терминология: ANCA-ассоциированный васкулит (микроскопический полиангиит/microscopic polyangiitis), гранулематоз с полиангиитом Вегенера/ granulomatosis with polyangiitis Wegener; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Чарга–Стросса/ eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg–Strauss) [1–8]. В нефрологию введено понятие ANCA-ассоциированный ренальный васкулит/ ANCA-associated renal limited vasculitis на основании того, что поражение почек в дебюте и рецидивах является основным проявлением, определяющим тяжесть и прогноз [1–8].

Классификация васкулитов

Классификация системных васкулитов основана на калибре вовлеченных в иммунопатологический процесс сосудов (крупного калибра, среднего калибра, среднего и мелкого калибра, мелкого калибра васкулит) [1–6]. В соответствии с номенклатурой и классификацией васкулитов, International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012), ANCA-ассоциированные васкулиты мелкого калибра классифицируют по степени некротизирующего и гранулематозного повреждения как: микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis); гранулематоз Вегенера (Wegener Granulomatosis); эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга–Стросс/Churg–Strauss) (табл. 2) [5,6].

Патогенез ANCA-ассоциированных васкулитов

В развитии ANCA-ассоциированного васкулита у детей важное значение придают причинно-значимым инфекционным факторам (герпес вирусная 1/2, 4, 5, 6 типов, хламидийная, микоплазмозная, бактериальная, микотическая и другие), которые выявляют при манифестации васкулита, в процессе иммуносупрессивной терапии в 12–72 % [1–3, 8], по нашим данным – в 100 %.

В патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита доказана роль В-лимфоцитов, продуцирующих ANCA. Т-клеточные цитокины влияют на активность В-клеток через поверхностные рецепторы, после активации и созревания В-клетки пере-

мещаются в участки воспаления. Пролиферация и дифференциация В-лимфоцитов медируется CD 20-поверхностным антигеном, который экспрессирован на В-лимфоцитах. В-клеточный рецептор имеет комплекс корцепторов CD 19 и CD 21 [8]. Известно, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) – короткоживущие клетки (6 ч–3 сут) в естественном иммунном ответе осуществляют противомикробную защиту в течение первых 96 ч инфицирования (захват возбудителя и уничтожение с помощью продукции свободных радикалов и протеаз, кислородозависимого «респираторного взрыва» и кислородонезависимого механизма). Апоптоз НГ играет важную роль в прекращении острой воспалительной реакции. Макрофаг поглощает апоптотический НГ. Моноциты также поглощают микроорганизмы как в крови, так и в тканях. Фактор некроза опухоли (TNF- α) вызывает апоптоз НГ или, наоборот, активирован НГ [7–9].

В механизме повреждения эндотелия сосудов мелкого калибра при ANCA-ассоциированном васкулите играют роль НГ, активированные TNF- α - α , что приводит к мобилизации протеиназы-3 (PR-3) и миелопероксидазы (MPO) из гранул на поверхность клетки НГ, что позволяет ANCA связать антигенные мишени PR-3 протеиназу-3 и MPO-миелопероксидазу [7–12]. Антигенные мишени из гранул нейтрофилов или лизосом моноцитов (PR-3 протеиназа-3, MPO-миелопероксидаза) связываются с ANCA (antineutrophil cytoplasmic

autoantibodies), вызывая повреждение эндотелия мелких сосудов [1, 7–12].

M. Chen et al. (2009, 2013), J. Yuan, M. Chen, Zhao M-H (2013), D. Noone, D. Hebert, C. Libht (2018) [9–12] в патогенезе ANCA-ассоциированных васкулитов отводят главную роль активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, взаимодействию C5a и C5aR (CD88), приводящему к дегрануляции нейтрофилов [9–12]. Компоненты комплемента C5a, C3a, C4a являются провоспалительными факторами (хемоаттрактанты, активаторы продукции цитокинов, индукторы окислительного взрыва, дегрануляции клеток) [9–12].

ANCA-MPO НГ / ANCA-PR3 НГ, активация комплемента по альтернативному пути повреждают эндотелий сосудов мелкого калибра [1–3, 9–12].

Диагноз ANCA-ассоциированного васкулита устанавливают у детей и подростков на основании результатов клинико-иммунологического, морфологического, функционального методов исследований [1–4]. Диагностически значимым является обнаружение в крови антител класса IgG к миелопероксидазе НГ (MPO-ANCA), антител класса IgG к протеиназе-3 НГ (PR3-ANCA), активации системы комплемента по альтернативному пути, оценка состояния функции почек [7–12]. Детям и подросткам, имеющим клинические си-

стемные и ренальные проявления васкулита, повышение MPO-ANCA и/или PR3-ANCA, показано выполнение биопсии почки для установления морфологического диагноза. Повышение антител класса IgG к MPO НГ и PR3 НГ, гистопатологические изменения в биоптатах почки являются стандартом в диагностике ANCA-гломерулонефрита [7–14].

Морфологические изменения при ANCA-ассоциированном гломерулонефрите

Детям и подросткам при клинических и иммунологических признаках ANCA-ассоциированного васкулита показано проведение биопсии почки для установления морфологического диагноза.

В разработанной А.Е. Berden, F. Ferano, E.C. Hagen et al. (2010) гистопатологической классификации ANCA-ассоциированных гломерулонефритов выделено 4 класса морфологических изменений (фокальный, полулунный, смешанный, склеротический). Авторами продемонстрированы низкие показатели почечной выживаемости при смешанном и склеротическом классах [13]. E. Muso et al. (2013) демонстрируют патологические параметры, показывающие активные или хронические гломерулярные, тубулоинтерстициальные и васкулярные изменения при ANCA-ассоциированных васкулитах в Японии в сравнении с European Vasculitis Study Group (EUVAS) [14], табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Патологические параметры, показывающие эволюцию активных и хронических изменений при ANCA-ассоциированных васкулитах [14] Pathological parameters nominated for evaluation of active and chronic lesion in ANCA-related vasculitis [14]

Гломерулярные изменения	
Активные Мезангиопролиферативный Эндокапиллярная гиперклеточность Полный некроз Формирование клеточных, фиброзных полулуний >50 % /50 % Разрыв капсулы Боумена	Хронические изменения Склеротические изменения Глобальный склероз Сегментарный склероз Фиброзные полулуния >50 % /< 50 % Адгезия Коллапс
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные Тубулит Повреждение базальной мембраны канальцев Интерстициальная клеточная инфильтрация Гранулематозное повреждение Перитубулярный капиллярит*	Хронические изменения Атрофия канальцев Интерстициальный фиброз
Сосудистые изменения	
Активные Некротизирующие Эндоартериит Клеточная инфильтрация Тромбоэмболизм Гранулематозные повреждения	Хронические изменения Артериосклероз

* Параметр не номинирован в EUVAS.

Клинические проявления ANCA-ассоциированного васкулита

Микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis) характеризуется некротизирующим поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), протекающим в 78–90 % с некротизирующим быстро прогрессирующим гломерулонефритом (ГН), в 60 % легочными проявлениями, в 75 % повышением рANCA/МРО (миелопероксидаза) [1–4, 8, 15, 16]. Клинические симптомы при микроскопическом полиангиите вариabельны: миалгии, артриты, артралгии, кожная пурпура или эритема, контактная кровоточивость, боли в животе, поражение легких, желудочно-кишечные кровотечения, поражение глаз и ЛОР-органов, лихорадка, артериальная гипертензия, изолированный мочевого синдром (гематурия, протеинурия) или прогрессирующий ГН с почечной недостаточностью (78–90 %), требующий диализа (50–60 %), высокий титр антител р-ANCA/МРО-миелопероксидаза (75 %) [1–4, 8, 10, 15, 16]. На частую манифестацию микроскопического полиангиита с пульмоноренальным синдромом и быстро прогрессирующим ГН с ОПП в 60–70 %, высоким титром р-ANCA/МРО указывают авторы [1–4, 8, 10, 15, 16]. У детей и подростков с ANCA-ассоциированным ренальным васкулитом/ANCA-associated renal limited vasculitis педиатры-нефрологи устанавливают ОПП. Вначале в течение нескольких недель или месяцев патология почек у детей и подростков с микроскопическим полиангиитом характеризуется минимальным мочевым синдромом (гематурия, протеинурия) с сохранной функцией почек, а к моменту постановки диагноза быстро прогрессирующим ГН (с нефритическим или нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией) и ОПП, требующим заместительной почечной терапии гемодиализом. После начальной и рецидива терапии микроскопического полиангиита с быстро прогрессирующим ГН и ОПП у детей и подростков устанавливают исходы в ремиссию с восстановлением функции, не требующие диализа, или диализ-зависимые рецидивы, исход в терминальную почечную недостаточность.

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера характеризуется гранулематозным воспалением и некротизирующим поражением мелких и средних сосудов, ассоциирован в 50–70 % с ГН, повышением ANCA к PR3 протеиназе НГ [1–4, 8, 10, 15, 16]. Клинические проявления васкулита Вегенера характеризуются гранулематозным поражением слизистых оболочек носоглотки, рта

(синуситом, кровянисто-гнойными выделениями из носа, язвенным стоматитом), гематурией, протеинурией или быстро прогрессирующим ГН (с нефритическим или нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией) и почечной недостаточностью, поражением трахеи, бронхов и легких (кашель, кровохарканье, пневмонии, плевриты), глаз (конъюнктивитом, кератитом, увеитом, симптом «красных глаз»), отитом, лихорадкой, нейропатией, повышением ANCA к PR3 протеиназе НГ (70–90 %) [1–4, 8, 15, 16]. Диагноз гранулематоза Вегенера устанавливают на основании некротизирующего и гранулематозного поражения почек, ЛОР-органов, легких, трахеи и бронхов, сосудов мелкого калибра, повышении МРО-ANCA или PR3-ANCA [1–4, 8, 10, 15, 16].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга–Стросс/Churg–Strauss) характеризуется аллергическим гранулематозом и ингиитом [1–4, 8, 15, 16]. Т-клеточная дисрегуляция – результат IL-5 индуцированной эозинофилии при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом Чарга–Стросса [15, 18]. Ведущими симптомами эозинофильного гранулематоза с полиангиитом у детей и подростков являются бронхиальная астма (90 %), эозинофилия $\geq 10\%$ в клиническом анализе крови (90–100 %), экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии, легочные инфильтраты, гаймориты, патология почек 20 % (нефротический синдром и/или гематурия, с сохранной функцией почек), повышение МРО и PR3 [1–4, 8, 10, 15, 16]. Часто у детей выявляют гипериммуноглобулинемию IgE, проявления атопического дерматита, реже гастроинтестинальную и сердечно-сосудистую патологию, нейропатию [1–4, 10, 15, 16].

Терапия ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков

У детей и подростков с ANCA-ассоциированным васкулитом (гранулематоз Вегенера/ микроскопический полиангиит) с ГН иммуносупрессивная терапия пульс-кортикостероидами, комбинированная терапия кортикостероидами и пульсциклофосфамидом или ММФ применяется как первая линия [1–3, 8, 10, 15, 16]. При тяжелых манифестации или рецидиве ANCA-ассоциированного ренального васкулита (гранулематоз Вегенера/ микроскопический полиангиит) у детей высокие дозы глюкокортикоидов и циклофосфана в качестве первой линии терапии назначаются минимум 3 и максимум 6 мес [10, 15, 16].

В соответствии с рекомендациями S. Ozen, P. Orhan (2016) [1] детям с микроскопическим полиангиитом назначается преднизолон в макси-

мальной дозе 1–2 мг/кг/сут, затем продолжают его в минимальной терапевтической и циклофосфамид 2 мг/кг/сут через рот или внутривенно в пульсовых дозах 0,75 г/м² каждые 3–4 нед (с мезной) для индукции ремиссии.

S. Takahashi et al. (2016) [2] с целью индукции ремиссии ANCA-ассоциированного васкулита (гранулематоз Вегенера/ микроскопический полиангиит) рекомендуют метилпреднизолон-пульс и циклофосфан: метилпреднизолон в пульсовых дозах 400–600 мг/м² (максимальная доза не более 1000 мг) внутривенно в течение 3–5 последовательных дней, далее преднизолон в максимальной дозе 1,5–2, мг/кг/сут через рот (максимальная доза 60 мг/сут) 4 нед, далее в сниженной дозе в течение 6–12 мес.

A. Bakalloglu и S. Ozen (2008) [3] детям с ANCA-ассоциированным васкулитом применяют схему глюкокортикоидной терапии, включающую внутривенно в пульсовых дозах №1–3 (15–30 мг/кг/сут, максимальная доза 0,75–1 г/сут), далее преднизолонотерапию в дозе 1,5 мг/кг/сут через рот (максимальная доза 60 мг/сут), далее не ранее 2–4 нед снижение до 1,0 мг/кг/сут, каждые 2 нед снижение, в дозе 10 мг/сут в течение 1 года и более после достижения ремиссии. С учетом аллергических проявлений детям с синдромом Чарга–Стросса используется преднизолонотерапия в дозе 2–1 мг/кг/сут через рот, при достижении ремиссии – в сниженной дозе продолжительным курсом [15, 16].

Развитие токсичности, инфекционных осложнений и иммунодефицитных состояний, малая эффективность цитостатической пульс-терапии циклофосфаном у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом диктуют изменение стратегии цитостатической терапии [17, 18].

D. Jayne (2013) в новой стратегии терапии ANCA-ассоциированного васкулита важнейшим считает повышение эффективности, снижение токсичности иммуносупрессивной терапии циклофосфаном [17].

D. Jayne (2013), L. Guillevin (2013) рекомендуют использовать метотрексат и микофенолат мофетил как альтернативную циклофосфану терапию у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом [17, 18].

В протоколы лечения пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом включен ингибитор синтеза нуклеотидов (микофенолат мофетил). F. Vanoni et al. (2010) показали эффективность терапии микофенолат мофетил (ММФ) при микроскопическом полиангиите у детей [15].

D. Jayne (2013) [17] с учетом патогенеза ANCA-ассоциированного васкулита обосновывает применение у пациентов антител к CD 20-поверхностному антигену В-лимфоцитов–Rituximab.

Сравнительное исследование J. Stone и соавт. (2010) демонстрирует у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом эффективность терапии ритуксимабом и азатиоприном. Пациенты получали преднизолонотерапию в течение 6 мес – азатиоприн или ритуксимаб. Через 18 мес авторы отметили рецидивы у пациентов, получающих ритуксимаб в 32 %, у получающих азатиоприн в 29 % [19]. Терапия антителами к CD 20-поверхностному антигену В-лимфоцитов–Rituximab применяется при ANCA-ассоциированном васкулите у детей, включена в практические рекомендации.

Считают, что отсутствие терапевтического эффекта от внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или циклофосфаном у детей и взрослых пациентов с тяжелым поражением почек или легочным кровотечением является показанием для назначения плазмафереза или внутривенных инфузий иммуноглобулина [10, 18, 20–23].

Плазмаферез в комбинации с иммуносупрессией, впервые примененный при синдроме Goodpasture в 1977 году, в течение многих лет считается эффективным методом терапии пациентов с тяжелым поражением почек или легочным кровотечением при быстро прогрессирующем с почечной недостаточностью ГН, ANCA-ассоциированным васкулитом [10, 18, 20–22].

E. Wright et al. (2006) показали эффективность плазмафереза при васкулитах у детей [20]. G. Walters (2018) в обзоре литературы делает заключение, у детей и взрослых с ANCA-ассоциированным васкулитом терапия плазмаферезом и пульс-преднизолоном снижает риск развития терминальной стадии почечной недостаточности [21].

Внутривенные инфузии иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней (тотальная доза 2 г/кг) применяют у детей и взрослых с тяжелым ANCA-ассоциированным ренальным васкулитом [10, 18, 22]. Положительный эффект иммуноглобулинов при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите объясняют иммунорегуляторным эффектом, блокадой связи ANCA с антигенными мишенями PR-3 и MPO на поверхности НГ, стимуляцией супрессорной активности Т-лимфоцитов [10, 18, 22].

При рефрактерных к терапии преднизолоном и циклофосфаном тяжелых вариантах ANCA-ассоциированного васкулита у взрослых паци-

Таблица 3 / Table 3

Определения European Vasculitis Study Group в случаях ANCA-ассоциированного васкулита, базирующиеся на тяжести и стадии заболевания [25]

European Vasculitis Study Group definition used in cases of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis based on the severity and extent of disease [25]

Категория	Описание
Локализованная	Изменения со стороны верхних и/или нижних дыхательных путей без вовлечения других систем или органических признаков
Ранняя системная	Заболевание без нарушения функции органов или угрозы для жизни (жизни не угрожающее заболевание)
Генерализованная	Заболевание с вовлечением почек или других органов. Сывороточный креатинин <500 мкмоль/л (или 5.6 mg/dl)
Тяжелая	Почечная недостаточность или недостаточность других органов, сывороточный креатинин > 500 мкмоль/л (или 5.6 mg/dl). Также известная как опасная для жизни (жизнеугрожающая)
Рефрактерная	Прогрессирующее заболевание, не отвечающее на терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом

ентов L. Guillevin (2013) обосновано назначение моноклональных антител к TNF- α (infliximab) [18]. В настоящее время терапия моноклональными антителами к TNF- α (infliximab) включается в протоколы ведения детей и подростков с ANCA-васкулитом.

Установление главной роли активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, C5a и C5aR (CD88) в патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита [9–12] привело к разработке блокатора C5a-рецептора [10, 23, 24, 25].

P. Bekker et al. (2012) [23], H. Xiao et al. (2014) [24] сообщили результаты второй фазы клинического исследования CCX168 антагониста C5a-рецептора при ANCA-ассоциированном микроскопическом полиангиите.

В настоящее время осуществляют дифференцированный подход к терапии в зависимости от степени тяжести и стадии ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков, взрослых пациентов [1, 10, 17, 18, 20, 24, 25].

В соответствии с определением European Vasculitis Study Group (EUVAS) ANCA-ассоциированного васкулита у взрослых пациентов [8, 26], L.A. Plumb et al. (2018) [25] приведены категории, основанные на тяжести и стадии заболевания (табл. 3) в модификации.

Следует отметить, что при манифестации ГН с или без ОПП у детей и подростков поражение почек может быть единственным проявлением ANCA-ассоциированного васкулита уже в локализованной категории. В представленной табл. 3 [25] обозначен уровень креатинина в генерализованной и тяжелой категории (<500 мкмоль/л и > 500 мкмоль/л соответственно) как у взрослых пациентов. У детей уровень креатинина, как показатель генерализованной и тяжелой категории ANCA-ассоциированного васкулита, на самом

деле ниже. В соответствии с классификациями ОПП по pRIFLE и KDIGO [27, 28] стратификация тяжести стадий у детей осуществляется по критериям СКФ, оцененной по клиренсу креатинина и снижению почасового объема мочи [27] или по нарастанию креатинина от исходного значения и снижению почасового объема мочи [28]. В педиатрической нефрологии у детей, в отличие от взрослых пациентов, принято определять СКФ по клиренсу креатинина, рассчитанной по формуле Schwartz с учетом роста.

L.A. Plumb et al. (2018) [25] опубликовали алгоритм терапии ANCA-ассоциированного васкулита, рекомендованный EULAR (2009) [26] для взрослых пациентов и адаптированный для детей (рис. 2). Авторы предлагают 2 линии терапии ANCA-ассоциированного васкулита в детском возрасте [25].

Авторитетными учеными L.A. Plumb, L. Oni., S. Marks, K. Tullus (2018) [25], специализирующимися в области педиатрической нефрологии, модифицирован для детей алгоритм терапии ANCA-ассоциированного васкулита, который был разработан EULAR (2009) [26] для взрослых пациентов. Опубликованный алгоритм терапии ANCA-ассоциированного васкулита у детей [25] с учетом тяжести и категории заболевания является, безусловно, прогрессивным и практичным. Следует отметить, что именно поражение почек с манифестации быстро прогрессирующего ГН с ОПП, требующего заместительной почечной терапии гемодиализом, определяет тяжесть и исход ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков. Для педиатрической нефрологии необходимо включение алгоритма ведения детей и подростков с быстро прогрессирующим ГН и ОПП в протоколы терапии ANCA-ассоциированного васкулита.

Исход ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков определяют своевременная

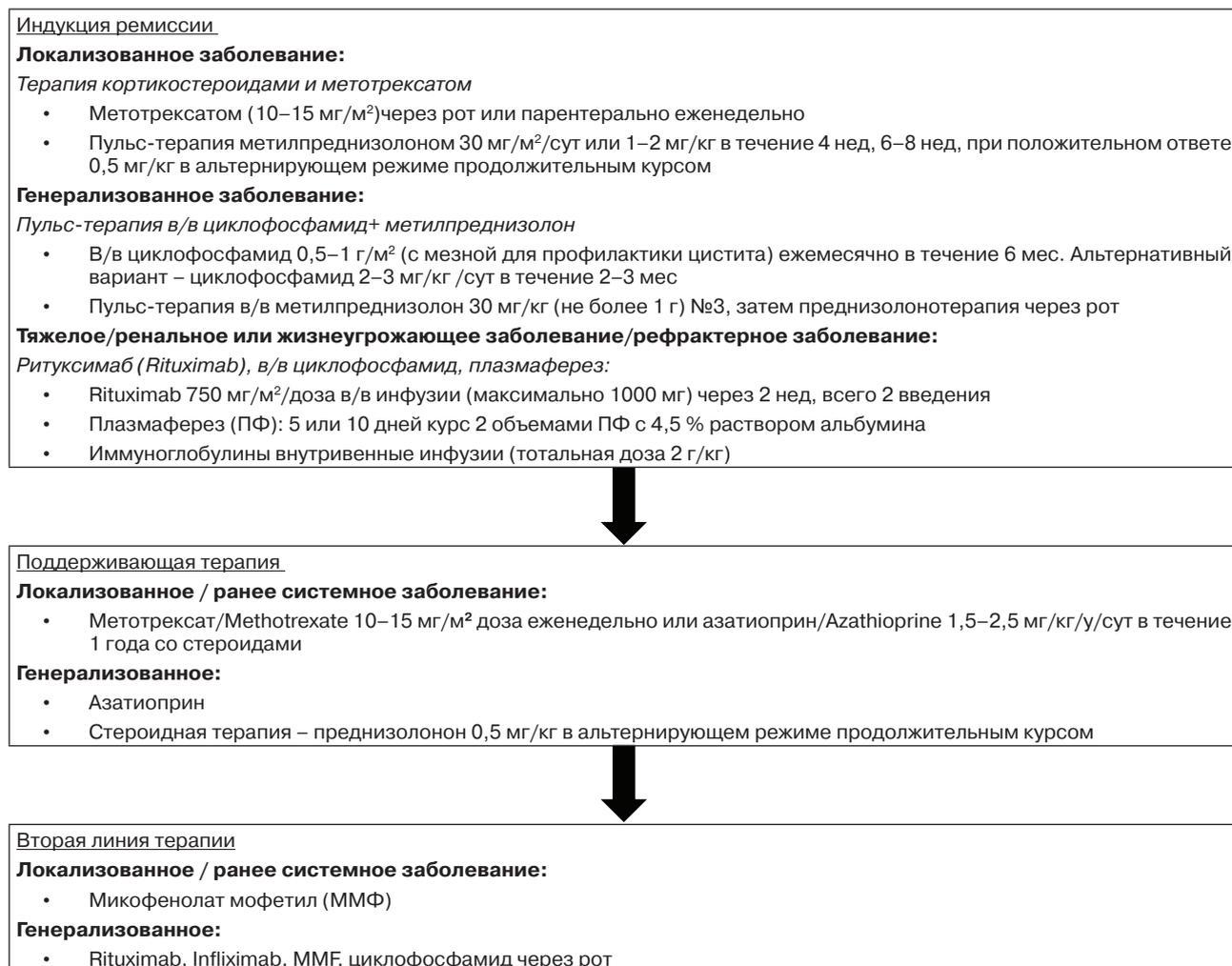


Рис. 1. Алгоритм терапии ANCA- ассоциированного васкулита, основанный на тяжести проявления заболевания и лечении для достижения ремиссии и стабилизации заболевания. L.A. Plumb, L. Oni, S. Marks, K. Tullus (2018) [25].

Fig. 1. A treatment algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis according to the severity of the presenting disease and the treatment for both remission induction and maintenance of disease. L.A. Plumb, L. Oni., S. Marks, K. Tullus (2018) [25].

диагностика и лечение возникших легочных, кишечных кровотечений, а также хирургических осложнений центрального венозного катетера (ЦВК) [1–3, 10, 15, 16, 29].

Учитывая роль в развитии и прогрессировании ANCA-ассоциированного васкулита хронической вирусной, бактериальной инфекции показана противовирусная и антибактериальная терапия. Лечение вирусных, бактериальных, микотических инфекций должно сопровождать курсы иммуносупрессивной терапии у детей [8, 10, 15, 16, 29].

ОПП возникает при первых проявлениях и рецидивах ANCA-ассоциированного васкулита с ГН у детей и подростков. Заместительная почечная терапия острым диализом показана больным детям и подросткам с ANCA-ассоциированным васкулитом и развитием ОПП. В результате заместительной почечной терапии гемодиализом ОПП при ANCA-ассоциированном васкулите у

детей и подростков достигается восстановление почечных функций, не требующих гемодиализа, возможны диализ зависимые рецидивы и прогрессирование ОПП в терминальную почечную недостаточность [1–3, 8, 10, 15, 16].

При прогрессировании ОПП в терминальную почечную недостаточность детям и подросткам с ANCA-ассоциированным васкулитом требуется заместительная почечная терапия гемодиализом. При исходе в терминальную почечную недостаточность пациентам с ANCA-ассоциированным ренальным васкулитом, получающим заместительную почечную терапию хроническим диализом, при достижении клинической экстрауремальной ремиссии и нормализации показателей ANCA к PR3 и MPO выполняется трансплантация почки [1–3, 30, 31].

N. Besbas (2003), P. Cochat et al. (2013) [30, 31] отмечают, что благодаря адекватной имму-

носупрессивной терапии рецидивы микроскопического полиангиита и гранулематоза Вегенера в почечном аллографте являются в педиатрической трансплантации редкой причиной. По данным EUVAS (2009) [32], 5-летняя выживаемость взрослых пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом составляет 85 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В педиатрической нефрологии активно разрабатывается стратегия терапии ANCA-ассоциированных васкулитов /Anti neutrophil cytoplasmic antibody vasculitides с учетом тяжести и стадий заболевания. В большинстве случаев ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков именно поражение почек, манифестирующее быстро прогрессирующим гломерулонефритом с острым повреждением почек, определяет тяжесть и прогноз исхода в терминальную почечную недостаточность. Представляется важным и необходимым в протоколах терапии ANCA-ассоциированного васкулита включать стратегию ведения до диализа и на диализе быстро прогрессирующего гломерулонефрита с острым повреждением почек у детей и подростков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Ozen S, Orhan P. Renal Involvement in Children with Vasculitis. *Pediatric Nephrology*, 6-th edition. Editors: Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein. IPNA. Springer-Verlag, 2016; Vol.2: 1431–1448
- Takahashi S, Nagata M, Saito H. Renal Vasculitis in Children. *Pediatric Kidney Disease*. Editors: Denis F. Geary and Franz Schaefer. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; Part VI The Kidney and Systemic Disease: 27. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0
- Bakkaloglu A, Ozen S. Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis and Childhood Polyarteriitis Nodosa. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Edited by D.F. Geary, F.Schaefer. Copiring Mosby. 2008:353–358
- Cabral DA, Canter DL, Muscal E et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children with Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(10):2514–2526. doi: 10.1002/art.39729.
- Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:607–610. doi: 10.1007/s10157-013-0830-8
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Kazio S, Koya S, Nagao T, Nagayama T. Proposal of anti-mosin as novel biomarker for ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:638–641. doi: 10.1007/s10157-013-0861-1
- Vamvakopoulos J, Savage C, Harper L. ANCA-associated vasculitides in children – lessons from the adult literature. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1397–1407. doi: 10.1007/s00467-010-1496-z
- Chen M, Xing GO, Yu F et al. Component deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:1247–1252
- Noone D, Hebert D, Libht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis – a role for complement. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):1–11. doi: 10.1007/s00467-016-3475-5
- Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides – advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 653–664
- Yuan J, Chen M, Zhao M-H. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:642–645. doi: 10.1007/s10157-012-0700-9
- Berden AE, Ferano F, Hagen EC et al. Gistopathological Classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628–1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477
- Muso E, Endo T, Itabashi M et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:659–162. doi: 10.1007/s10157-012-0755-7
- Vanoni F, Bettinelli A, Keller G et al. Vasculitides associated with IgG anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in childhood. *Ped. Nephrol* 2010;25:205–212
- Brogan P, Eleftherion D, Dillon M. Small Vessel Vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1025–1035
- Jayne D. New-generation Therapy for ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:694-696
- Guillevin L. Treatment of primary systemic necrotizing vasculitides: the role of biotherapies. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:622–627. doi: 10.1007/s10157-013-0860-2
- Stone JH, Merkel PA, Spier R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232
- Wright E, Dillon MJ, Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange. *Eur J Pediatr* 2006;166:145–151
- Walters G. Role of Therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1): 25–39. doi: 10.1007/s00467-016-3559-2
- Chung S. Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(1): 3–9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831d28b3
- Bekker P, Potarca A, Dairaghi D et al. Oral C5a receptor antagonist CCX168 in a phase 2 clinical trial in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:419–420
- Xiao H, Dairaghi D, Powers J et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–231. doi: 10.1681/ASN.2013020143
- Plumb LA, Oni L, Marks S, Tullus K. Pediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) – associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):25–39. doi: 10.1007/s00467-014-3038-6
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310–317. doi: 10.1136/ard.2008.088096
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK et al. Modified RIFLE criteria in critically children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007;71(10):1028–1035
- Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012;2(1):1–138

29. Савенкова НД. ANCA-ассоциированные васкулиты у детей. *Нефрология* 2014;18(3):16–23. [Savenkova ND. ANCA-associated vasculitis in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(3):16–23 (In Russ.)]

30. Besbas N, Ozaltin F, Tinaztepe K et al. Successful renal transplantation in a child with ANCA-associated microscopic polyangiitis. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):696–699

31. Коша П, Харамба Ж, Леклер А-Л.) Рекуррентные заболевания в педиатрической почечной трансплантации. *Нефрология* 2013;17(3):9–16. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-9-13 [Cochat P, Harambat J, Leclerc A. Recurrent diseases in pediatric renal transplantation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(3):9–16. (In Russ.)]

32. Flossmann O, Derden A, de Groot K et al. Long-term survival of ANCA-associated vasculitis. *ARMIS* 2009;117(s127):13

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

Author information:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии,
заведующая кафедрой. Тел.: (812) 416-52-66; E-mail:
savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785
Prof. Nadezhda D. Savenkova MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya str., 2.
St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department
of faculty pediatrics, Head. Phone: (812) 416-52-86; E-mail:
Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 30.06.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 30.06.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© А.И. Неворотин, А.И. Авсиевич, И.М. Суханов, 2019
УДК 61.001.8-20

А.И. Неворотин¹, А.И. Авсиевич^{1}, И.М. Суханов²*

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ В АНГЛОЯЗЫЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ. ЧАСТЬ 2

¹Лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги профессора А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке». Матричный фразеологический сборник – это своеобразный каталог текстовых образцов из статей, отобранных из передовых англоязычных научных журналов и систематизированных таким образом, что при написании статьи на английском языке российские исследователи могут без особых усилий найти примеры, пригодные для трансформации в текст их собственной работы. Кроме того, основой каждого примера из сборника служит матрица, которая может быть преобразована соответствующим образом, сохраняя семантические и синтаксические отношения между элементами и, наконец, вставлена в текст. Вторая часть данной работы посвящена детальному разбору особенностей цитирования в англоязычной научной литературе и разделу «Правомерность положений исследуемой проблемы»

Ключевые слова: англоязычный журнал, научная статья

A.I. Nevorotin¹, I.V. Awsiewitsch^{1}, I.M. Sukhanov²*

PUBLICATION OF A SCIENTIFIC ARTICLE IN FOR AN ENGLISH-LANGUAGE JOURNAL. PART 2

¹Laboratory of Electron Microscopy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology, Valdman Institute of pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg Russia

ABSTRACT

This article is the continuation of analysis and discussion from the book by Professor AI Nevorotin "Matrix phraseological collection: a manual for writing a scientific article in English". The Matrix phraseological collection is a kind of catalog of text samples. The samples were from articles selected from the leading English-language scientific journals and were systematized in such away that when writing an article in English, a Russian researchers are able easy to find examples suitable for his/her own work. Furthermore, the selected samples can be transformed accordingly saving the semantic and syntactic relations between the elements and, finally, be inserted into the text. The second part of this work is devoted to the detailed analysis of the English scientific literature and also the section "Legality of the provisions of the problem".

Keywords: English-language journal, scientific article

Для цитирования: Неворотин А.И., Авсиевич А.И.*, Суханов И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 2. Нефрология 2019; 23 (5): 116–121. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-116-121

For citation: Nevorotin A.I., Awsiewitsch I.V.*, Sukhanov I.M. Publication of a scientific article in for an English-language journal. Part 2. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 116–121 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-116-121

Особенности цитирования и правомерность положений рассматриваемой проблемы

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги профессора А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие

по написанию научной статьи на английском языке» [1]. Все прочие ссылки в квадратных скобках далее по тексту приведены в качестве виртуальных примеров и не соотносятся с конкретными публикациями.

Вторая часть данной работы посвящена детальному разбору особенностей цитирования в англоязычной научной литературе и разделу «Правомерность положений исследуемой проблемы».

*Авсиевич И.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: 8(911)2501369; e-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Примеры ссылок на литературные источники (цитирование)

(ссылки на авторов, регулярные статьи, обзоры и литературу в целом)

1. **These findings have been shown (documented) by...** Версия 1: ... Smith [18]. Версия 2: ...Smith and Farquhar [31]. Версия 3: ...Smith et al. [21–26].

Перевод: Эти данные были показаны (документированы)...

2. **Smith reported ...** Версия 1: ... **this phenomenon in 1992 [42]** (Смит сообщил (в виде публикации) об этом феномене). Версия 2: **on this phenomenon to the American Society of Pathology in 1992 [13].**

Перевод: ... сообщил... Версия 1: об этом феномене в 1992 [42] (имеется в виду: в виде публикации – А. Н.); Версия 2:...(в устном докладе) об этом феномене Американскому Обществу Патологии в 1992 г. [13] (ссылка на источник подразумевает последующую публикацию материалов доклада – А.Н.).

3. **Smith was first to show...** Версия 1: ...**that** this drug is effective in asthma [42].

Перевод: Смит оказался первым, кто показал, что...

4. **Farquhar and Smith both reported that** this drug is effective in asthma [11, 42].

Перевод: как Смит, так и Фаркухар сообщили, что...

5. **There are two reports on** the effectiveness of this drug in asthma [3, 18].

Перевод: Имеются два сообщения о...

6. **Smith, while studying this drug, described that** it can be effective in advanced breast cancer [53].

Перевод: В ходе исследования этого препарата Смит описывал, что...

7. **Many workers studied** this phenomenon either biochemically or morphologically [18, 21–26, 31].

Перевод: Многие исследователи изучали ...

8. **The study by Smith et al. (1992) suggests that** this drug is effective in asthma [11, 42].

Перевод: Исследование Смита и соавт. наводит на мысль (выдвигают предположения) о том, что...

9. **The study performed by Marchesini et al.** recorded optical parameters of this tissue only at wavelengths 514 and 633 nm [20].

Перевод: В исследовании, выполненном Марчезини и соавт. ..., были отмечены оптимальные параметры...

10. **The similar observations have been made** by Smith et al. in 1999 [16].

Перевод: Подобные наблюдения были сделаны Смитом и соавт. ...

11. **The possibility of this process was raised** in 1996 by Smith [43].

Перевод: (Вопрос о возможности) этого процесса был поднят...

12. **Smith raised the question of whether (how; in what way; to what extent) this drug** can be associated with the analgesic effect [13].

Перевод: Смит поставил вопрос о том, может ли (как; каким образом; до какой степени) этот препарат может быть связан ...

13. **A preliminary report of these findings (on these data) ...** Версия 1: ... **was published elsewhere [3].** Версия 2: ...**appeared in abstract form.**

Перевод: Предварительное сообщение об этих данных ... Версия 1: ...было опубликовано в своем месте [3]. Версия 2: ... появилось в форме резюме [3]. (По правилам солидных журналов публикация дубликата работы в другом месте не разрешена; допустима лишь краткая опубликованная версия в трудах различных научных форумов. – А.Н.).

14. **Preliminary accounts of this work can be found elsewhere** [6].

Перевод: ...Предварительные сообщения (отчеты) об этой работе могут быть найдены в другом месте...

15. **The (A more) detailed discussion of this topic (issue) may be found elsewhere.**

Перевод: (Более) детальное обсуждение по этому предмету может быть найдено в другом месте.

16. **The assessments were done as previously described (pointed out)** [16].

Перевод: Расчеты делались так, как описано (указано) ранее.

17. **In the light of recent findings (data) by Smith et al. [34],** this interpretation seems to need further corroboration.

Перевод: В свете недавних находок (данных) Смита и соавт. представляется, что эта интерпретация нуждается в дальнейшем подтверждении.

18. **The review by Smith [18] is used as a frequent source for references.**

Перевод: Этот обзор Смита [18] используется как источник для многих ссылок (часто используемый).

19. **That approach has been chosen on the basis of new literature.**

Перевод: Этот подход был выбран на основе новой литературы.

20. **The literature is replete with the data that** this drug is effective in inflammation.

Перевод: Литература буквально переполнена данными о том, что...

21. There are three common features that describe a combinatorial chemistry project (**reviewed in refs. 2–9**).

Перевод: ... (по обзорам в ссылках 2–9) имеют лишь три общих черты, которые описывают...

22. ... (**for review, see De Kruijff, 1987; De Kruijff, et al., 1985, and references therein**).

Перевод: в качестве обзора литературы и ссылок в нём.

23. I **apologize to all researches to whose original contributions I could only refer via reviews by others**.

Перевод: Приношу извинения всем исследователям, на чьи оригинальные труды я смог сослаться только через обзоры других (авторов). – Редкость, а жаль! – А. Н.

Общие примечания.

Обилие материала по данному разделу обусловлено реальной ситуацией: полнотекстовая статья в наиболее престижных журналах составляет от 50 и более цитируемых источников. Переводы некоторых фраз несколько изменены по сравнению с оригинальным текстом монографии А.И. Невортина благодаря новому опыту автора, приобретённому за последние двадцать лет при чтении и написании англоязычных статей.

ПРАВОМЕРНОСТЬ ПОЛОЖЕНИЙ ИСЛЕДУЕМОЙ ПРОБЛЕМЫ

Нечто верно (нечто доказано, документировано, не вызывает сомнений).

1. **The fact that** exocytosis is preceded by Ca^{2+} release **is well proved (established) in three independent series of experiments**.

Перевод: Сам сериях экспериментов факт, что... доказан (установлен) в трех независимых.

2. **It seems well documented that** exocytosis is preceded by Ca^{2+} release.

Перевод: Представляется хорошо документированным тот факт, что...

3. **This argument is (appears to be) convincing (compelling)** due to recent findings by Smith et al. [33].

Перевод: Этот аргумент является (представляется) убедительным (неотразимым) благодаря...

4. **It is noticeable that** LTP can be generated beyond the hippocampus.

Перевод: Примечательно, что...

5. **This notion (The same; The reverse) is (appears to) be also true of...** *Версия 1:* ...our findings. *Версия 2:* ...the fact that exocytosis is preceded by Ca^{2+} release.

Перевод: Это положение (то же; обратное этому) справедливо (по-видимому справедливо) и для... *Версия 1:* ...наших данных. *Версия 2:* ...самого факта, что...

6. **The fact that** exocytosis is preceded by Ca^{2+} release **is beyond doubt (leaves no room for doubt)**.

Перевод: Тот факт, что... вне сомнений (не оставляет места для сомнений).

7. **There is no doubt...** *Версия 1:* ...that exocytosis is preceded by Ca^{2+} release. *Версия 2:* ...about the fact that exocytosis is preceded by Ca^{2+} release.

Перевод: Нет сомнений... *Версия 1:* ...что... *Версия 2:* ...относительно того факта, что...

8. The HIPER model as described seems to **hold for** both verbal and figural (nonverbal) materials, **and largely too for** both hemispheres.

Перевод: Эта модель в том виде, в котором она описана, кажется правильной как для ..., так и (также и), в значительной мере, для...

Нечто вероятно (возможно, резонно, в том числе с оговорками).

1. **It is possible (probable) that** this laser can be used for certain skin pathologies.

Перевод: Возможно (вероятно), что...

2. **There is a definite possibility that** this laser can be used in dermatology.

Перевод: Установлена возможность того, что...

3. **The application of** this laser in dermatology **should be considered a possibility**.

Перевод: возможность того, что (использование ... следует считать возможным)...

4. **The possibility** of the application of this laser in dermatology **was raised...** by Smith [23] *Версия 2:* ...on the basis of preclinical studies [4, 6, 12].

Перевод: (Вопрос о) возможности... был поднят... таким-то автором. *Версия 2:* ...на основании...

5. **Smith et al. raised the possibility that** this laser can be used in dermatology [4, 6, 12].

Перевод: Возможность того, что... была высказана (выдвинута) Смитом.

6. **The results of recent preclinical studies offer a unique opportunity to apply** this laser in dermatology.

Перевод: Результаты недавних доклинических испытаний подразумевают уникальную возможность применить...

7. **It seems highly likely that** this laser can be used in dermatology.

Перевод: Представляется в высшей степени вероятным, что...

8. **It is likely, although not established precisely, that** this laser can be used in dermatology.

Перевод: Вероятно, хотя и не установлено точно, что...

9. **Although there is strong evidence that** a single active zone releases only a single vesicle [13], **this condition may not hold under all circumstances.**

Перевод: Хотя имеются убедительные свидетельства того, что..., это условие, возможно, не соблюдается при любых обстоятельствах.

10. **It seems not unlikely that** this laser can be used in dermatology.

Перевод: Нам не кажется совсем уж невероятным то, что...

11. **It would seem reasonable to study the application of** this laser in dermatology.

Перевод: Было бы резонным исследовать применение...

12. **It is conceivable that** this laser can be used in dermatology.

Перевод: Вероятно (представляется вполне резонным), что...

Общее примечание для трех последних пунктов: автор сознательно жертвует буквальной точностью перевода ради передачи смысла фраз с учётом особенностей менталитета русскоязычного учёного.

Нечто сомнительно (может вызывать сомнения).

1. **We doubt (are in doubt)...** *Версия 1:* ...about the applicability of UV lasers in dermatology. *Версия 2:* ...**that (if; whether)** UV lasers can be applied in dermatology.

Перевод: Мы сомневаемся... *Версия 1* ... в целесообразности применения (применимости)... *Версия 2:* что ... могут ли... быть применены...

2. **It is doubtful that (whether)** UV lasers can be applied in dermatology.

Перевод: Сомнительно, что (могут ли) ... быть применены ...

3. **Recent data cast doubt on the applicability of** UV lasers in dermatology.

Перевод: Недавние данные вызывают сильные сомнения в применимости...

4. **Recent experimental data leaves room for doubt as to** the applicability of UV lasers in dermatology.

Перевод: Недавние экспериментальные данные оставляют почву для сомнений относительно...

5. **Although we hesitate to identify** dopamine level with motivation, these data clearly demonstrate that dopamine levels are related to motivation and reward.

Перевод: Хотя мы колеблемся относительно идентификации (не решаемся идентифицировать) ...

6. **Some reservations remain about** the applicability of UV lasers in dermatology.

Перевод: Хотя (у нас) остаются некоторые сомнения (сдержанность) относительно...

7. **The authors express reservations (caution) about** extrapolating the *in vitro* finding to *in vivo* conditions.

Перевод: Авторы выражают сдержанность (осмотрительность) по поводу...

Общее примечание остается тем же, что и в предыдущем разделе.

Нечто неясно (вопрос неясен, требуются подтверждения или доказательства).

1. **It is not quite clear if (whether)** the NDMA receptor is actually **involved in** memory formation.

Перевод: Не вполне ясно, вовлечен ли...

2. **It has been not shown for certain whether** the NDMA receptor is actually **involved in** memory formation.

Перевод: Всё ещё не установлено достоверно, вовлечен ли...

3. **Uncertainty remains as to the involvement of** this receptor in memory formation.

Перевод: Сохраняется неясность (неопределённость) вовлечен ли (относительно вовлечённости) ...

4. **The relevance of** this drug to memory consolidation **remains poorly understood.**

Перевод: Причастность чего то к... остается мало понятной...

5. **An important unsettled issue is...** *Версия 1:* ...**the involvement of** this receptor in memory formation. *Версия 2:* ...**whether** the NDMA receptor is actually **involved in** memory formation.

Перевод: Важным, но всё ещё нерешенным вопросом, является... *Версия 1:* ...вовлечение... *Версия 2:* ... вовлечен ли...

6. **There is some evidence of the involvement of** this receptor in memory formation, **unfortunately, ... not well documented.**

Перевод: Имеются некоторые свидетельства того, что ... к сожалению, недостаточно документированные

7. **These findings are too few to arrive at any conclusion.**

Перевод: Этих данных слишком мало, чтобы сделать какое-либо заключение.

8. **The involvement of** this receptor in memory formation **require further experimental corroboration.**

Перевод: Факт вовлечённости... требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

9. **Proof awaits the demonstration that** the NDMA receptor is actually involved in memory formation.

Перевод: Демонстрация того, что ..., ожидает доказательства (всё ещё требует доказательств того, что...).

10. **Whether** the NDMA receptor is actually involved in memory formation **remains to be proved (decided; solved; demonstrated)**.

Перевод: Вовлечён (участвует) ли в действительности... остается доказать (решить; установить; или продемонстрировать наглядно).

Нечто мало вероятно (вероятность невелика).

1. **It seems hardly likely, however, that** this drug can cause obesity as a side-effect.

Перевод: Однако представляется едва ли вероятным, что...

2. **This side-effect seems (appears) unlikely, however,** due to a low dosage of the drug.

Перевод: Однако данный побочный эффект того, что... кажется (представляется), маловероятным ...

3. **It does not seem (appear) likely that** this drug can cause obesity as a side-effect.

Перевод: Не кажется (по-видимому, не представляется) вероятным, что...

4. **We reject this model (notion; idea) as unlikely (hardly likely).**

Перевод: Мы отвергаем (отклоняем) эту модель (представление, идею) как маловероятную (едва ли вероятную).

5. **However little (no clear; insufficient) evidence for** this side-effect is available, we still believe that this drug can cause obesity at higher dosages.

Перевод: однако насколько ни было бы незначительным (неясным, недостаточным) свидетельством в пользу... (однако имеется лишь недостаточное, неясное, нечёткое свидетельство в пользу того, что...).

Нечто не верно (нечто невозможно, не приемлемо, отвергается).

1. **It is at present impossible to discriminate between** endocytic and exocytic microvesicles without specific markers.

Перевод: В настоящее время невозможно установить различия между...

2. **The discrimination between** endocytic and exocytic microvesicles is **not possible unless** specific markers are used.

Перевод: ...Установление различий между ... невозможно, если только не использовать...

3. **It is seems inconceivable that** endocytic and exocytic microvesicles can be discriminated without specific markers.

Перевод: Кажется невероятным (не верится), что...

4. **There is no substance in belief that** endocytic and exocytic microvesicles can be discriminated without specific markers.

Перевод: Нет оснований полагать (сути, на которую можно положиться), что...

5. **There was no support for the notion that** endocytic and exocytic microvesicles can be discriminated without specific markers.

Перевод: ...Представление о том, что... не имеет поддержки (подтверждения).

6. **At present, there is no generally accepted mechanism that would explain** the phenomenon of transformation of electrical signals in memory.

Перевод: В настоящее время нет общепринятого (признанного всеми) механизма, который объяснил бы...

7. **None of these theories has gained general acceptance.**

Перевод: Ни одна из этих теорий не добилась всеобщего признания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Неворотин АИ. Матричный фразеологический сборник. Пособие для написания научной статьи на английском языке. СпецЛит, СПб, 2001;208 [Nevorotin AI. Matrix phraseological collection. Manual for writing a scientific article in English. Spetslit, St. Petersburg, 2001;208]

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

Сведения об авторах:

Author information:

Проф. Неворотин Алексей Иосифович, д-р биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: (812)3387044; e-mail: nevorotina@lspbmgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751
Prof. Alexej I. Nevorotin, DBiolSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: (812)3387044; e-mail: nevorotina@lspbmgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Авсиевич Ирина Владимировна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лабора-

тория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, старший лаборант. Тел.: 8(911) 2501369; e-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Irina V. Awsiewitsch

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy, senior assistant. Phone: 8(911)2501369; e-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Суханов Илья Михайлович, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Инсти-

тута фармакологии им. А.В. Вальдмана. Тел.: 8(903)0984245; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com . ORCID: 0000-0001-9251-9923

Ilia M. Sukhanov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology. Phone: 8(903)0984245; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

Поступила в редакцию: 11.06.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 11.06.2019

Accepted for publication: 22.07.2019

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.61 (092)Шишкин

ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ ШИШКИН (к 70-летию со дня рождения)

PROFESSOR ALEKSANDR NIKOLAEVICH SHISHKIN (To the 70-th anniversary)

Для цитирования: Профессор Александр Николаевич Шишкин (к 70-летию со дня рождения). Нефрология 2019; 23 (5): 122–123. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-122-123

For citation: Professor Aleksandr Nikolaevich Shishkin (To the 70-th anniversary). Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 122–123 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-122-123

13 августа 2019 года исполнилось 70 лет заведующему кафедрой факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, доктору медицинских наук профессору Александру Николаевичу Шишкину.

Александр Николаевич родился в Ленинграде в семье геологов. Ещё в школе у него возник интерес к медицине: он активно участвовал в городских соревнованиях школьных санитарных дружин, получил специальность лаборанта рентгеновской лаборатории. В 1966 году после окончания школы поступил на лечебный факультет Ленинградского санитарно-гигиенического института (ныне Санкт-Петербургский Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова). В институте активно занимался научными исследованиями на кафедре пропедевтики внутренних болезней. Становление его, как исследователя, началось ещё в студенческие годы, когда им проводились научные работы в области гастроэнтерологии, отмеченные на конкурсе студенческих работ. После окончания института в 1972 году работал в Ленинградской области ординатором терапевтического отделения районной больницы, затем был призван на военную службу. В 1973–1975 годах служил на Севере в ракетных войсках стратегического назначения в должности начальника медицинской службы ракетной базы. Во время службы экстерном сдал кандидатские экзамены по иностранному языку и философии. В 1975 году он возвратился в свою alma mater на кафедру госпитальной терапии. Работая больничным ординатором нефрологического отделения кафедры госпитальной терапии, а затем и кафедры факультетской терапии Ленинградского санитарно-гигиенического



медицинского института, Александр Николаевич успешно сочетал лечебную, научную и педагогическую работу. Работая многие годы в клиниках института, А.Н. Шишкин прошёл путь от ординатора до заведующего кафедрой. Его научные изыскания имели чётко выраженную практическую направленность. Александр Николаевич курировал нефрологическую клинику и в научных исследованиях особое внимание уделял вопросам клинической морфологии, проводя электронно-микроскопические исследования почечных биоптатов. Им были разработаны методы вирусологической диагностики, определены прогностические критерии гломерулонефрита. В дальнейшем, научные интересы А.Н. Шишкина также были направлены на разработку актуальных проблем клинической нефрологии. Основное внимание

он сосредоточил на изучении спорных вопросов этиопатогенеза нефротического синдрома, а также оценке возможностей современной терапии. Докторская диссертация (1995) Александра Николаевича была посвящена изучению иммуногенетических, инфекционных, клинических, биохимических, морфологических аспектов нефротического синдрома при первичных и вторичных нефропатиях. Им был разработан и успешно применён метод лечения больных с гломеруло-нефритом альфа2-интерфероном. В те же годы в содружестве с морфологами А.Н. Шишкиным были проведены приоритетные исследования по изучению ультраструктуры лимфатической системы почки при различных нефропатиях. Занимаясь много лет электронной микроскопией почечных биоптатов, он также стал широко известен как блестящий клинический морфолог.

В 1996 г. он стал первым заведующим кафедрой терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. В 1999 г. ему присвоено звание профессора. В этот период в полной мере раскрывается талант Александра Николаевича как организатора, врача, преподавателя и научного руководителя.

Им опубликовано более 650 научных работ, в том числе учебники «Болезни почек», «Пропедевтика клинических дисциплин», «Внутренние болезни», «Герiatrics», «Лечение пациентов гериатрического профиля», рекомендованные Министерством высшего и профессионального образования, 4 монографии, 15 учебных пособий. А.Н. Шишкин – автор 3 изобретений. Александр Николаевич регулярно участвует в различных научных конференциях и конгрессах как в России, так и за рубежом. Им были изучены многие вопросы заболеваний внутренних органов. В последние годы научные интересы Александра Николаевича связаны с изучением невыясненных сторон патогенеза вторичных нефропатий, ревматических заболеваний, клинических аспектов и терапии артериальных гипертензий, остеопороза, особенностей внутренней патологии у пациентов, получающих лечение гемодиализом, цереброкардиального и кардиоренального синдромов, а также различных аспектов метаболических заболе-

ваний. Под руководством профессора А.Н. Шишкина защищены 2 докторские и 25 кандидатских диссертаций. За многие годы работы его высокие достижения в педагогической, научной, клинической и общественной деятельности были неоднократно отмечены благодарностями, почётными грамотами. В 2010 г. А.Н. Шишкину было присвоено звание «Почётный работник Высшего профессионального образования РФ».

Он читает лекционные курсы студентам, клиническим ординаторам, врачам по различным разделам внутренних болезней. Курсы лекций, читаемые А.Н. Шишкиным, отличаются высоким профессионализмом, новизной и глубиной содержания. Лекции Александра Николаевича, клинические разборы и обходы вызывают большой интерес у студентов и врачей. Под его научным руководством проводится подготовка аспирантов и докторантов. Работает в составе редакций пяти научных журналов.

Александр Николаевич – врач-терапевт, ревматолог и нефролог высшей категории, в течение многих лет является членом Правления Научного общества терапевтов им. С.П.Боткина, Всероссийского общества нефрологов, членом Европейской Почечной Ассоциации. Он член учёного совета медицинского факультета, диссертационного совета СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, а последние три года – председатель ГЭК СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Многолетний добросовестный труд и личные качества снискали А.Н. Шишкину заслуженный авторитет и уважение коллег-врачей, преподавателей, сотрудников, обучающихся.

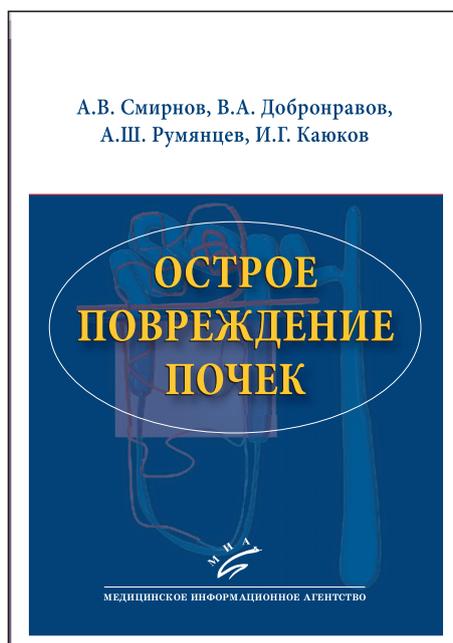
Редакция журнала «Нефрология», коллектив кафедры факультетской терапии СПбГУ сердечно поздравляют Александра Николаевича со знаменательной датой, желают здоровья, счастья, творческого долголетия, новых достижений в образовательной, научной и клинической деятельности.

Поступила в редакцию: 01.07.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 01.07.2019

Accepted for publication: 22.07.2019



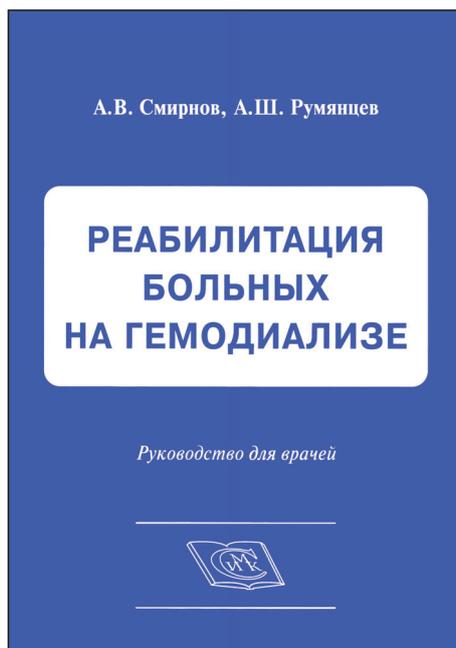
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек (В.А. Добронравов).....	30
	2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
	2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
	2.3. Тубулярный некроз.....	40
	2.3.1. Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
	2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
	2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
	2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
	2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
	2.4.1. ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
	2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
	2.5. ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
	2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП.....	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП.....	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП.....	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП.....	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП.....	350
Литература.....	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова).....	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей.....	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей.....	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
Литература.....	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис.....	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе.....	373
6.2.3. Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
Литература.....	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь.....	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни.....	388
Литература.....	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев).....	393
6.4.1. Терминология и определения.....	393
6.4.2. Этиопатогенез.....	394
6.4.3. Эпидемиология.....	395
6.4.4. Клиника и диагностика.....	396
6.4.5. Профилактика и лечение.....	397
6.4.6. Заключение.....	411
Литература.....	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
Литература.....	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
Литература.....	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов).....	446
Литература.....	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков).....	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности.....	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещен ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей *или* Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12 кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для автора, ответственного за контакты с Редакцией и читателями; для остальных авторов – желательным). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например, «Результаты и обсуждение») Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном ме-

тодическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленными данными или выводами статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.

Не следует включать в библиографический спи-

сок авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из

журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках []. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать перед англоязычной частью ссылки.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20 (In Russ.)]

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21 [Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21 (In Russ.)]

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5–17 (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89 [Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8–89 (In Russ.)]

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL:<http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выпла-

той гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
 Подписные индексы: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания 45860									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал карточка		индекс издания 45860									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Количество комплектов									
Стоимость подписки руб. коп. _____		на 20__ год по месяцам									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____		Телефон: _____									

Абонемент на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания 47959									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал карточка		индекс издания 47959									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Количество комплектов									
Стоимость подписки руб. коп. _____		на 20__ год по месяцам									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____		Телефон: _____									

