

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК  
*Pediatrics problems Chronic Kidney Disease*

ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
*Pediatrics problems Nephrotic Syndrome*

ТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ  
СИНДРОМ У ДЕТЕЙ  
*Typical Hemolytic-Uremic Syndrome in children*

IgA-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ  
*IgA-Nephropathy in children*

ОРФАННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ  
ПОЧЕК У ДЕТЕЙ  
*ORPHA hereditary kidney disease in children*

СИНДРОМ АЛЬПОРТА  
*Alport syndrome*

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ  
*Practical notes*

ЮБИЛЕИ  
*Anniversaries*

3

2021

ТОМ 25  
VOL. 25

# 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. Журнал индексируется в международной базе данных EBSCO.

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. The Journal is indexed by EBSCO database.

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 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. 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. Natchin, 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)

**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 25 • № 3 • 2021**

ST.PETERSBURG • 2021

# 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; 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. Шутлов (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. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (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.

1. «Почта России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.

2. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

*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 15.03.2021. Подписан в печать 19.04.2021.  
Формат бумаги 60x90 1/8. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Печ. л. 15,25. 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, 2021

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 2021 ГОД  
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПБГМУ  
им. 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» № 02344-2016	ПК	Терапия	18.01.2021–13.02.2021	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	18.01.2021–13.02.2021	10	144 часа
3	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	18.01.2021–24.04.2021	5	504 часа
4	«Диагностика, клиника и лечения негломерулярных заболеваний почек» № 01498-2016	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	01.02.2021–06.02.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Основные принципы перитонеального диализа» № 01515-2016	НМО	Нефрология	01.03.2021–06.03.2021	14	36 часов
6	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	22.03.2021–17.04.2021	10	144 часа
7	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	22.03.2021–17.04.2021	10	144 часа
8	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	22.03.2021–26.06.2021	4	504 часа
9	«Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии» № 17056-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	12.04.2021–17.04.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
10	«Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек» № 17059-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	17.05.2021–22.05.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
11	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	13.09.2021–09.10.2021	10	144 часа
12	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	13.09.2021–09.10.2021	8	144 часа
13	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	13.09.2021–18.12.2021	5	504 часа
14	«Острые состояния в нефрологии» № 17058-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	08.11.2021–13.11.2021	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
15	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	31.05.2021–26.06.2021	5	144 часа
16	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	22.11.2021–18.12.2021	5	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есяян

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://1spbgtmu.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. «Почта России»:  
- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.
2. «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](mailto: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](mailto: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](mailto: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**

САВЕНКОВА Н.Д., ГРИГОРЬЕВА О.П.  
Педиатрические проблемы стратификации тяжести стадий, сердечно-сосудистых осложнений и почечного прогноза хронической болезни почек по классификациям NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012)

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

КАРИМДЖАНОВ И.А., ИСКАНОВА Г.Х.,  
ИСРАИЛОВА Н.А.  
Артериальная гипертензия у детей  
с нефротическим синдромом

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.  
Орфанное заболевание – FRASER синдром  
(ORPHA:2052) у детей: характеристика фенотипа  
и генотипа

БАЙКО С.В.  
Эпидемиология и патофизиология гемолитико-  
уремического синдрома, ассоциированного  
с шига-токсином (обзор литературы)

ГУНЬКОВА Е.В., ВЯЛКОВА А.А., ЗОРИН И.В.  
Гемолитико-уремический синдром у детей,  
ассоциированный с диареей (обзор литературы)

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.,  
ЛЮБИМОВА О.В., ЛЕВИ Н.Л., АМИРЯН М.О.,  
КАРПОВА Т.В.  
Орфанный наследственный гипофосфатемический  
рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом  
вследствие мутации гена *SLC34A3* (обзор литературы  
и клиническое наблюдение)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования**

КОЗЫРО И.А., СУКАЛО А.В.  
IgA-нефропатия: анализ темпов прогрессирования  
в детском возрасте

АНДРЕЕВА Э.Ф., САВЕНКОВА Н.Д.  
Почечное маловодие в пренатальном периоде  
и функция почек у новорожденных и грудных детей  
с наследственными кистозными болезнями почек

**LEADING ARTICLE**

9 SAVENKOVA N.D., GRIGOREVA O.P.  
Pediatric problems of stratification of the severity of  
stages, cardiovascular complications and renal forecast  
of chronic kidney disease by NKF-K / DOQI (2002) and  
KDIGO (2012) classifications

**REVIEWS AND LECTURES**

20 KARIMDZHANOV I.A., ISKANOVA G.KH.,  
ISRAILOVA N.A.  
Arterial hypertension in children with nephrotic  
syndrome

28 LEVIASHVILI J.G., SAVENKOVA N.D.  
Orpha disease – FRASER syndrome (ORPHA:2052)  
in children: phenotype and genotype characteristics

36 BAIKO S.V.  
Epidemiology and pathophysiology of hemolytic uremic  
syndrome associated with shiga toxin (literature review)

43 GUNKOVA E.V., VYALKOVA A.A., ZORIN I.V.  
Hemolytic-uremic syndrome in children,  
associated with diarrhea (literature review)

52 LEVIASHVILI Zh.G., SAVENKOVA N.D.,  
LYUBIMOVA O.V., LEVI N.L., AMIRYAN M.O.,  
KARPOVA T.V.  
Orphanic hereditary hypophosphatemic rachit with  
hypercalciuria, nephrocalcinosis on account of mutation  
gene *SLC34A3* (review and case report)

**ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations**

61 KAZYRA I.A., SUKALO A.V.  
IgA nephropathy: analysis of progression in  
pediatric patients

68 ANDREEVA E.F., SAVENKOVA N.D.  
Prenatal renal oligohydramnion and renal function in  
newborns and infants with cystic kidney diseases

<p><b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</b></p>		<p><b>PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</b></p>
<p>АКСЕНОВА М.Е. Синдром Альпорта: современные представления</p>	75	<p>AKSENOVA M.E. Alport syndrome: our knowledge update</p>
<p><b>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</b></p>		<p><b>PRACTICAL NOTES</b></p>
<p>МАКАРОВА Т.П., САМОЙЛОВА Н.В., МЕЛЬНИКОВА Ю.С., ПОЛАДОВА Л.В., АХМЕДГАРАЕВА Н.В., ТАХАУТДИНОВ Ш.К. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс как проявление САКУТ-синдрома у детей: проблема поздней диагностики</p>	84	<p>MAKAROVA T.P., SAMOILOVA N.V., MELNIKOVA Yu.S., POLADOVA L.V., AKHMEDGAREEVA N.V., TAKHAUTDINOV Sh.K. Vesicoureteral reflux as a manifestation of CAKUT-syndrome in children: the problem of late diagnosis</p>
<p>СИРАЕВА Т.А., ШАРАФИЕВ Г.Р., ГАТИЯТУЛЛИН Р.Ф., ШТРАНГАР Е.А., ЧИРИКИНА Д.О., АКСЁНОВ А.В. Случай гормоночувствительного нефротического синдрома у ребенка с орфанным заболеванием – лейцинозом</p>	91	<p>SIRAEVA T.A., SHARAFIEV G.R., GATYATULLIN R.F., SHTRANGAR E.A., CHIRIKINA D.O., AKSENOV A.V. Case of steroid-sensitive nephrotic syndrome in a child with orpha disease – leucinosi</p>
<p><b>ЮБИЛЕИ</b></p>		<p><b>ANNIVERSARIES</b></p>
<p>Академик Национальной Академии Наук Республики Беларусь Александр Васильевич Сукало (к 70-летию со дня рождения)</p>	96	<p>Academician of the National Academy of Sciences of Belarus Alexander Vasilyevich Sukalo (to the 70-th anniversary)</p>
<p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>	103	<p>GUIDELINES FOR AUTHORS</p>

© Н.Д. Савенкова, О.П. Григорьева, 2021  
УДК 616.61-036.12-036.8-06 : 616.1]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-9-19

*Н.Д. Савенкова\**, *О.П. Григорьева*

## ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СТРАТИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ СТАДИЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОЧЕЧНОГО ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПО КЛАССИФИКАЦИЯМ NKF-K/DOQI (2002) И KDIGO (2012)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей является глобальной мировой проблемой. В статье вынесены на обсуждение проблемы стратификации тяжести ХБП по классификациям National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) (2002) и Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) у педиатрических пациентов. Существуют ограничения в оценке тяжести стадий ХБП С1-5 по NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012) у детей до 2 лет, имеющих низкую величину скорости клубочковой фильтрации в отличие от взрослых. Обсуждены стратификация тяжести стадий 1-5 ХБП, сердечно-сосудистых осложнений и почечного прогноза у детей и подростков по классификациям NKF-K/DOQI (2002) [3] и KDIGO (2012) [14]. У взрослых пациентов с ХБП вескими аргументами за выделение в 3 стадии ХБП по KDIGO (2012) подстадий С3а и С3б явилось то, что почечный и сердечно-сосудистый прогнозы различны при СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Прогноз риска развития сердечно-сосудистых болезней и осложнений по стадиям С2-5 в соответствии с классификацией KDIGO (2012) у детей и взрослых имеет различия. Как следует из публикаций, дети с ХБП в додиализных стадиях С2-4 формируют группу высокого риска, с С4-5 на диализе группу очень высокого риска осложнений, связанных с сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые осложнения составляют более 30 % среди всех смертей педиатрических пациентов с ХБП С4-5 на диализе. Приведены аргументы, обосновывающие выделять стадии ХБП С1-5 у детей старше 2 лет и подростков в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002).

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, классификация, стадии, сердечно-сосудистые осложнения и почечный прогноз, дети и взрослые

*N.D. Savenkova\**, *O.P. Grigoreva*

## PEDIATRIC PROBLEMS OF STRATIFICATION OF THE SEVERITY OF STAGES, CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AND RENAL FORECAST OF CHRONIC KIDNEY DISEASE BY NKF-K / DOQI (2002) AND KDIGO (2012) CLASSIFICATIONS

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) in children is a global problem worldwide. The article discusses the problem of stratification of CKD severity according to the classifications of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K / DOQI) (2002) and Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) in pediatric patients. There are limitations in assessing severity of CKD stages C1-5 according to NKF-K / DOQI (2002) and KDIGO (2012) in children under 2 years of age who have a low glomerular filtration rate in contrast to adults. The stratification of the severity of stages 1-5 of CKD, cardiovascular complications and renal prognosis in children and adolescents according to the classifications NKF-K / DOQI (2002) [3] and KDIGO (2012) [14] are discussed. In adult patients with CKD, there is a compelling case for identifying of C3a and C3b sub stages in 3 stages of CKD according to KDIGO (2012) was that renal and cardiovascular prognosis are different with GFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and GFR 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The prognosis of the risk of developing cardiovascular diseases and complications for stages C2-5 in accordance with the KDIGO classification (2012) in children and adults differ. As

### Контактная информация:

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

### Corresponding author:

\*Savenkova N.D. 194100, Russia, St-Petersburg, Lytovskay st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatric. Phone: (812) 4165286; E- mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

follows from the publications, children with CKD in the pre-dialysis stages C2-4 form a high-risk group, with C4-5 on dialysis a group of very high risk of complications associated with cardiovascular pathology. Cardiovascular complications account for more than 30% of all deaths of pediatric patients with CKD C4-5 on dialysis. The arguments justifying the allocation of CKD stages C1-5 in children under 2 years of age in accordance with the classification of NKF-K/DOQI (2002) are presented.

**Key words:** chronic kidney disease, classification, stage, cardiovascular complications and renal prognosis, children, adults

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Григорьева О.П. Педиатрические проблемы стратификации тяжести стадий, сердечно-сосудистых осложнений и почечного прогноза хронической болезни почек по классификациям NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012). *Нефрология* 2021;25(3):9-19. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-9-19

For citation: Savenkova N.D., Grigoreva O.P. Pediatric problems of stratification of the severity of stages, cardiovascular complications and renal forecast of chronic kidney disease by NKF-K / DOQI (2002) and KDIGO (2012) classifications. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):9-19 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-9-19

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей является глобальной мировой проблемой. В мире ХБП встречается у 10–15% взрослого населения. Глобальное бремя ХБП стремительно увеличивается, согласно прогнозам, к 2040 году ХБП станет 5-й наиболее частой причиной сокращения продолжительности жизни во всем мире [1, 2]. Более того, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение. В странах с высоким доходом расходы на диализ и трансплантацию составляют 2–3% от ежегодного бюджета здравоохранения [1, 2].

Ежегодно в марте во всем мире отмечается World Kidney Day/ Всемирный день почки, организованный в 2006 году международным обществом нефрологов/ International Society of Nephrology (ISN) и International Federation of Kidney Foundation (IFKF) с целью повышения осведомленности общественности и политиков о значимости заболеваний почек, обсуждения среди специалистов нефрологов стоящих перед нефрологией глобальных проблем. В 2007 и 2014 годах Всемирный день почки был посвящен только проблеме ХБП, в последующих ежегодных днях в предложенной тематике затрагивались актуальные вопросы ХБП.

Стоящая перед нефрологией проблема нового определения и пересмотра классификации хронической почечной недостаточности была решена в начале 21 века введением единой терминологии, разработкой новой концепции и классифика-

ции ХБП the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI), (2002) (табл. 1) [3]. В отечественной и зарубежной нефрологии используются термины: хроническая болезнь почек/ chronic kidney disease.

В соответствии с классификацией K/DOQI (2002), тяжесть ХБП стратифицируют по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по клиренсу креатинина, с выделением 5 стадий [3].

Проблема педиатрической нефрологии состоит в том, что классификация ХБП по K/DOQI (2002) предназначена для взрослых и детей старше 2 лет с учетом возрастных особенностей СКФ [3–7]. R.J. Hogg et al., NKF K/DOQI (2003) [4] адаптировали у детей классификацию ХБП по K/DOQI (2002) [3] и предложили к использованию в педиатрической нефрологической практике. Классификация ХБП по NKF-K/DOQI (2002) [3] повсеместно применяется в педиатрической нефрологии.

В соответствии с определением ХБП по NKF-K/DOQI и R. Hogg et al. (2003) [3,4], пациенты имеют ХБП, если присутствует один из следующих критериев:

1. Повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, манифестирующие один или более из следующих признаков:

нарушения в составе крови или мочи;

Таблица 1 / Table 1

**Стадии хронической болезни почек по классификации NKF-K/DOQI (2002) [3]  
NKF-K/DOQI Classification of the Stages of Chronic Kidney Disease (2002) [3]**

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почки с незначительным снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Значительное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15

нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки;

нарушения при визуализации почек.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3-х мес и более, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

Однако 1-ый критерий диагностики ХБП «Повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ продолжительности более 3 мес» не приемлем для детей до 3 мес, 2-ой критерий диагностики ХБП «Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3-х мес и более» не приемлем для детей от 0 до 2 лет потому, что у детей до 2 лет СКФ снижена, после 2 лет у детей от 2 до 12 лет СКФ составляет 133,0±27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3–9].

Стратификация тяжести стадий С1-5 ХБП по классификации NKF /DOQI (2002) основана на критериях снижения СКФ, оцененной по клиренсу креатинина [3, 4]. В педиатрической нефрологии у детей раннего, дошкольного и школьного возраста принято определять СКФ по клиренсу креатинина, рассчитанной по формуле Schwartz с учетом роста [5, 6].

Существуют различия в расчете СКФ у педиатрических и взрослых пациентов с ХБП. Во взрослой нефрологической практике определение СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) проводится по нескольким методикам: по клиренсу креатинина в формулах MDRD(1999), СКD-EPICr (2009, 2011), с использованием цистатина С в сыворотке крови (формула Ноек, СКD-EPICrCysC 2012), их комбинации (СКD-EPICr-CysC 2012) [7, 8, 9, 10]. Чтобы рассчитать СКФ по клиренсу креатинина в формуле СКD-EPI (2011) достаточно знать уровень креатинина, пол, возраст и расу пациента. С целью определения стадий ХБП предложена номограмма для расчета СКФ по СКD-EPI (2011) [7–10].

Расчетная СКФ по клиренсу креатинина в формуле Schwartz является стандартизированным показателем у педиатрических пациентов с ХБП [5, 6].

Формула Schwartz:  $C_{Cr} = \frac{L}{Scr} \times K$  (Scr – креатинин в сыворотке (mg/dL) (примечание: креатинин 1 mg/dL равен 88 мкмоль/л); L – рост (см); K-коэффициент). Используют значение K-коэффициента в зависимости от возраста с учетом креатинина в mg/dL или мкмоль/л (табл. 2) [11].

Нормальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков: недоношенные мальчики

Таблица 2 / Table 2

### Значение K-коэффициента для формулы Schwartz [11]

#### Mean K- Value for Schwartz Formula [11]

Возраст детей	Креатинин в крови	
	мг/дл	мкмоль/л
Для недоношенных до 1 года	0,33	29,2
Для доношенных до 1 года	0,45	39,8
Дети от 2–12 лет	0,55	48,6
Девочки 13–21 года	0,55	48,6
Мальчики 13–21 года	0,70	61,9

и девочки 29–34 неделя гестации: 1-я неделя жизни – 15,3±5,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 2–8-я неделя жизни – 28,7±13,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, > 8-я недели жизни – 51,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, доношенные мальчики и девочки: 1-я неделя жизни – 40,6±14,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 2–8-я неделя жизни – 65,8±24,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, >8-й недели жизни – 95,7±21,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мальчики и девочки 2–12 лет – 133,0±27,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мальчики-подростки 13–21 год – 140,0±30,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, девочки-подростки 13–21 год – 126,0±22,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [11].

В табл. 3 представлены нормальные показатели СКФ у детей младше 2 лет [12].

В соответствии с рекомендациями NKF-K/DOQI (2002), R.J. Hogg et al. [3,4], одновременная оценка двух показателей СКФ по клиренсу креатинина и альбуминурии/протеинурии или протеин/креатининового, альбумин/креатининового

Таблица 3 / Table 3

### Нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации у детей младше 2 лет [12]

#### Normative glomerular filtration rate values in healthy children younger than 2 years [12]

Возраст	Средняя СКФ ± SD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Недоношенные дети	
1–3 день	14,0 ± 5,0
1–7 день	18,7 ± 5,5
4–8 день	44,3 ± 9,3
3–13 день	47,8 ± 10,7
8–14 день	35,4 ± 13,4
1,5–4 мес	67,4 ± 16,6
Доношенные дети	
1–3 день	20,8 ± 5,0
3–4 день	39,0 ± 15,1
4–14 день	36,8 ± 7,2
6–14 день	54,6 ± 7,6
15–19 день	46,9 ± 12,5
1–3 мес	85,3 ± 35,1
Дети	
4–6 мес	87,4 ± 22,3
7–12 мес	96,2 ± 12,2
1–2 года	105,2 ± 17,3

Таблица 4 / Table 4

**Стадии ХБП по уровню СКФ по KDIGO (2012) [14]**  
**KDIGO stages of chronic kidney disease by GFR (2012) [14]**

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
1	Почечное повреждение с оптимальным или повышенным СКФ	≥ 90
2	Повреждение почки с незначительным снижением СКФ	60–89
3а	Повреждение почки с умеренным снижением СКФ	45–59
3б	Повреждение почки с существенным снижением СКФ	30–44
4	Почечное повреждение с резким снижением СКФ	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	≤ 15

индекса (в разовой порции мочи) являются основными характеристиками стратификации тяжести и темпов прогрессирования ХБП С1-5 у детей старше 2 лет.

NKF-K/DOQI (2002), R.J. Hogg et al. [3,4] приводят значения мочевого протеин/креатининового индекса Pr/Cr mg/mg в норме менее 0,5 у детей в возрасте 6-24 мес. и менее 0,2 у детей 2 лет и более.

Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) и A.S. Levey et al. (2005) обосновали в классификации ХБП выделение в 3 стадии 3а и 3б с учетом СКФ по клиренсу креатинина [13]. KDIGO (2012) была опубликована модификация классификации ХБП по K/DOQI (2002), в которой выделены в 3 стадии (СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) подстадии: 3а (СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и 3б (СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), табл. 4 [14].

Серьезными аргументами в пользу выделения в 3 стадии ХБП по KDIGO (2012) [14] подстадий С3а и С3б явилось то, что почечный и сердечно-сосудистый прогнозы различны у взрослых пациентов при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [7, 13–16]. Так, у пациентов с ХБП С3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) высоки риски сердечно-сосудистых летальных осложнений при умеренных темпах прогрессирования ХБП. Для пациентов с ХБП С3б (30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) риск развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений, что было доказано исследованием большой выборки взрослого контингента больных с ХБП. Различиями в сердечно-сосудистых осложнениях и почечных исходах было аргументировано выделение в 3 стадии ХБП подстадий 3а и 3б в классификации KDIGO (2012) [13–16].

Классификация ХБП по KDIGO CKD Work Group (2012) [14] приведена А.В. Смирновым, Е.М. Шиловым, В.А. Добронравовым и др. в Российских Национальных рекомендациях по ХБП (2012) [16], которая в основном используется во

взрослой нефрологической практике. Выделение С3а, С3б в 3 стадии ХБП обосновано тем, что риски сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирующего снижения СКФ различны при С3а и С3б у взрослых пациентов [1, 7, 13–17]. А.В. Смирнов и соавт. (2006) рассматривают снижение СКФ независимым фактором риска сердечно-сосудистой болезни у пациентов с ХБП [17].

Редко предметом специального исследования являлась оценка риска сердечно-сосудистых осложнений и почечного исхода при С3а и С3б ХБП у педиатрических пациентов по классификации KDIGO (2012), чаще исследования проводились при ХБП С5 у детей на диализе [18–21]. У детей с ТПН на диализе – высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, сердечной смерти по сравнению со здоровыми детьми того же возраста [18, 19].

Результаты проспективных многоцентровых исследований факторов риска сердечно-сосудистых болезней и почечного исхода не представлены в педиатрической популяции при ХБП С3а и С3б в соответствии с классификацией KDIGO (2012), чаще исследования посвящены факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП С4-5, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) диализом [18–20].

В обзоре литературы D.J. Weaver, M. Mitsnifes (2018) [21] приведены результаты двух исследований изменений сердечно-сосудистой системы у детей с ХБП С2-4, предпринятых Европейским консорциумом и в США. В США в исследование включено почти 900 детей с ХБП С2-4. В исследовании Европейского консорциума изучены изменения сердечно-сосудистой системы более чем у 700 детей с СКФ от 10 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [21]. В этих исследованиях выделены две группы факторов риска сердечно-сосудистых болезней у детей с ХБП: традиционные факторы риска (артериальная гипертензия – 50%, дислипидемия – 45%, нарушение обмена глюкозы – 30%, курение – 50%, ожирение – 33%) и факторы риска, связанные

с уремией (анемия – 18,6%, повышение Са/Р – 30–40%, повышение фактора роста фибробластов 23–60%, гиперпаратиреоидизм – 30–45%) [21]. Исследование, проведенное у детей с ХБП в США, показало распространенность артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения и нарушения обмена глюкозы в 46%, 44%, 15% и 21% соответственно. В 39% случаев у детей выявлен один фактор риска, в 22% – два фактора риска, в 13% – три фактора или более риска сердечно-сосудистых болезней и осложнений [21].

D.J. Weaver, M. Mitsnefes (2018) [21], на основании данных литературы, демонстрируют частоту развития нарушений структуры сердца у детей с ХБП С2-4 до диализа и С4-5 на диализе: эксцентрическое ремоделирование в 3–23% и 40% соответственно, концентрическое ремоделирование в 10–13% и 10% соответственно, ГМЛЖ в 20–50% и 85% соответственно.

M. Mitsnefes, A. Betoco, M.F. Schneider et al. (2018) [22] провели исследование концентрации FGF-23 в плазме крови у 587 детей с легкой и умеренной ХБП. Результаты исследования свидетельствуют, что повышение концентрации FGF-23 в плазме крови является независимым предиктором гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у детей с расчетной СКФ более 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Авторы считают, поскольку FGF-23 увеличивается на ранних стадиях развития ХБП, до изменений концентрации витамина D или уровня паратиреоидного гормона, он может рассматриваться как ранний медиатор кардиальной патологии при ХБП. У детей повышение уровня FGF-23 коррелирует с уменьшением СКФ, оценивается как независимый фактор риска прогрессирования ХБП [22].

P. Khandelwal, V. Murugan, S. Hari, R. Lakshmy et al. (2016) [23] в результате анализа толщины интима–медиа сонных артерии у 80 детей с ХБП с СКФ 38,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявили, что увеличение толщины интима–медиа сонных артерий связано с холестерином липопротеинов низкой плотности. Увеличение толщины интима–медиа сонных артерии и артериальной ригидности обнаруживается у пациентов в возрасте до 10 лет с ХБП уже на С2 [23].

J. Holle, U. Querfeld, M. Kirchner et al. (2019) [24] выявили у детей с ХБП С3а и С3б, С4, С5 в возрасте 6–17 лет, не получающих ЗПТ, корреляционные связи увеличения толщины интима–медиа сонных артерий и ГМЛЖ с СКФ от 51,4±4,1 до 13,3±1,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, повышение в крови уремиического токсина индоксил сульфата/ indoxyl

sulfate. Авторы рассматривают повышение в крови уремиического токсина индоксил сульфата как маркер сердечно-сосудистой болезни у педиатрических пациентов с ХБП [24].

Как следует из публикаций, дети с ХБП С2–4 формируют группу высокого риска, с С4–5 группой очень высокого риска осложнений, связанных с сердечно-сосудистой патологией [21, 22]. У детей с ХБП С2 выявляют сердечно-сосудистую болезнь, что является серьезной доказательной базой риска ее развития уже на ранних стадиях ХБП [21–24]. Приведенные результаты исследований показали различия в риске развития сердечно-сосудистых болезней при ХБП у детей на С2, а у взрослых – на С3а.

A. Doyon, M. Mitsnefes (2016) [25], обобщив данные литературы и собственных исследований по педиатрической ХБП, представили наиболее распространенные *сердечно-сосудистые риски* (артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, анемия) и *ранние нарушения* (ГМЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция, кальцификация коронарных артерий); *кардиальные причины смерти* (диализ, остановка сердца/аритмии, цереброваскулярная болезнь, застойная сердечная недостаточность/отек легких, кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда, перикардит).

Сердечно-сосудистые осложнения составляют более 30% среди всех смертей у педиатрических пациентов с ХБП С4-5 на диализе [18–21]. Оценка характера изменений структуры и функции сосудов у детей с ХБП С4-5 показала значительную и постоянную связь между длительностью диализа и ухудшением сосудистой функции [21–25].

По данным M.M. Mitsnefes (2017) [26], сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной летальных исходов у детей, получающих заместительную почечную терапию диализом. Из причин смерти, связанных с сердечно-сосудистыми болезнями, у педиатрических пациентов чаще всего констатируют остановку сердца, аритмии, кардиомиопатию.

Артериальная гипертензия – наиболее частый традиционный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у детей и взрослых, получающих ЗПТ диализом [26–28]. Причинами развития артериальной гипертензии у детей и взрослых с ХБП С5, получающих диализ, являются персистирующая перегрузка объемом, задержка натрия в сосудах и тканях, колебания волемического статуса, гиперсимпатикотония, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы, кальцификация интимы и меди сосудов, уре-мические токсины, повышение Са/Р и индукторов кальцификации, хроническое воспаление, побочный эффект препаратов эритропоэтина [25–29]. Хроническую перегрузку жидкостью с вторичной артериальной гипертензией рассматривают основной причиной ГМЛЖ, наблюдаемой у детей на поддерживающем диализе [25–27]. В результате перегрузки давлением, которая возникает при артериальной гипертензии, развиваются концентрическое ремоделирование и ГМЛЖ, тогда как перегрузка объемом и тяжелая анемия приводят к эксцентрической гипертрофии [29].

М.П. Турагия и др. (2020) [30] приводят доказательство того, что пациенты с ХБП на додиализных и диализных стадиях имеют высокий риск развития нарушений сердечного ритма: фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, наджелудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти. Фибрилляция предсердий встречается у пациентов на додиализных стадиях ХБП в 16–21%, на диализных стадиях – в 15–40% случаев.

Внезапная сердечная смерть – неожиданное освидетельствованное фатальное событие, произошедшее у пациента с ХБП в течение 1 ч от начала симптомов или в течение 24 ч без присутствия медицинского персонала, при отсутствии медицинских доказательств в пользу внесердечных причин [30]. Из конкретных причин смерти от сердечно-сосудистых осложнений у детей с ХБП на диализе наиболее частой является остановка сердца, за ней следуют аритмия и кардиомиопатия [26].

K.R. Sanderson, B.A. Warady (2020) [31] констатируют: кардиоваскулярные болезни и инфекции являются наиболее частыми первичными причинами смерти детей в ТПН на диализе независимо

Таблица 5 / Table 5

### Индексация альбуминурии/протеинурии при хронической болезни почек по KDIGO, A.S. Levey et al. (2010) [32]

#### Indexation of albuminuria/proteinuria of chronic kidney disease: KDIGO, A.S. Levey et al. (2010) [32]

Индексация, описание и границы: альбумин/креатинин (мг/г)				
A <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>
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.

от возраста, но показатели выживаемости продолжают оставаться самыми низкими у младенцев.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [14], современная стратификация тяжести ХБП основана на уровнях СКФ и альбуминурии. KDIGO (2012) определены категории персистирующей альбуминурии: A1 – менее 30 мг/г креатинина; A2 – 30–300 мг/г креатинина; A3 – альбуминурия более 300 мг/г креатинина [14].

Не вызывает сомнений, что уровень протеинурии является не только симптомом ренальной дисфункции, но и независимым фактором риска дальнейшего снижения СКФ у пациентов с почечными повреждениями различной этиологии [7, 14, 32].

В табл. 5 представлены индексации по альбумин/креатининовому индексу (мг/г) при ХБП по KDIGO, A.S. Levey и соавт. (2010) [32].

KDIGO (2012) прогнозирует прогрессирование ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии (табл. 6) [14].

Предметом обсуждения являются нормальные и при ХБП C1-5 значения показателей альбумин/креатининового и протеин/креатининового индексов у детей и взрослых. В табл. 7 даны референт-

Таблица 6 / Table 6

### Прогноз ХБП по СКФ и категории альбуминурии по KDIGO (2012) [14] CKD prognosis by GFR and on category albuminuria according to KDIGO (2012) [14]

Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), Характеристика и уровень	Стадии ХБП		Категории персистирующей альбуминурии.		
			Характеристика и уровень		
			A1	A2	A3
			Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
C1	Высокая или оптимальная	≥ 90	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
C2	Незначительно сниженная	60–89	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
C3a	Умеренно сниженная	45–59	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
C3b	Существенно сниженная	30–44	Высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C4	Резко сниженная	15–29	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Таблица 7 / Table 7

**Референтные значения мочевого экскреции белка и альбуминов,  
протеин/креатининового индекса у детей [11]**

**Reference values for urinary protein and albumin excretion,  
protein/creatinine index in children [11]**

Нормальные значения у детей в возрасте	Экскреция белка, мг/м <sup>2</sup> /час	Протеин/креатининовый индекс, мг/мг (мг/ммоль)	Альбумин/креатинин, мг/г (мг/ммоль)
6–24 мес	Менее 4	Менее 0,5 (менее 50)	Менее 30 (менее 3)
Более 24 мес	Менее 4	Менее 0,2 (менее 20)	
Нефротическая	Более 40	Более 2,0 (более 200)	

ные значения мочевого экскреции белка и альбуминов, протеин/креатининового индекса у детей.

В педиатрической литературе не встретилось работ по индексации альбуминурии/ протеинурии при ХБП по стадиям тяжести С1-5. В педиатрической литературе не встретилось публикаций, посвященных оценке двух основных диагностических показателей при ХБП в стадии С3а и С3б по критериям СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Schwartz, и по категории альбумин/креатининового индекса у детей. Остаются малоизученными у детей с ХБП 3 стадии при С3а и С3б подстадиях риски развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности.

С 2002 года в международной и отечественной педиатрической нефрологии в научных исследованиях чаще используется стратификацию стадий ХБП по K/DOQI (2002), адаптированная у детей NKF-K/DOQI и R. Hogg et al. (2003) [33–45].

С.В. Байко (2020) [45] приведены формулы расчета СКФ для пациентов детского возраста для стратификации стадий ХБП: «прикроватная» формула Шварца (2009), формула Шварца-Лиона (2012), формулы СКiD по креатинину, комбинации по креатинину и цистатину С.

В главах авторитетного 7-го переиздания International Pediatric Nephrology Association (IPNA) Pediatric Nephrology (2016), под редакцией E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, E. Emma, S.L. Goldstein [33, 34] обсуждаются результаты, полученные в международных исследованиях по проблеме ХБП у педиатрических пациентов в соответствии с классификацией K/DOQI (2002).

В издании Clinical Pediatric Nephrology (2017) под редакцией K.K. Kher, H.W. Schnaper, L.A. Greenbaum [12] приведены две классификации ХБП по K/DOQI (2002) и KDIGO (2012) без комментариев авторов. Но обсуждены результаты научных исследований до 2012 года, в которых была использована классификация ХБП по K/DOQI (2002).

В издании Adolescents with Chronic Kidney Disease from Diagnosis to End-Stage Disease (2019) дана классификация ХБП у подростков по KDIGO (2012) [20]. Действительно, у подростков часто проводится оценка тяжести стадий ХБП, риска развития сердечно-сосудистых болезней и осложнений по классификации KDIGO (2012) [14].

Стратификация стадий тяжести ХБП по K/DOQI (2002), R. J. Hogg et al., NKF K/DOQI (2003) [3, 4] без описательной характеристики 3а и 3б стадий чаще представлена в педиатрической литературе [35–44], реже – по KDIGO (2012) [20, 24].

Существуют ограничения в стратификации тяжести стадий ХБП С1-5 и начале ЗПТ диализом по NKF-K/DOQI (2002) [3] и KDIGO (2012) [14] у новорожденных и детей до 2 лет с учетом низкой величины СКФ. Вопрос, как стратифицировать стадии ХБП по СКФ, оцененной по клиренсу креатинина, у детей до 2 лет, остается открытым в педиатрической нефрологии потому, что нормальные показатели СКФ у детей младше 2 лет низкие, значения этих показателей не могут быть сопоставимы с уровнем СКФ у взрослых и детей старше 2 лет при ХБП по NKF-K/DOQI (2002) [3] и KDIGO (2012) [14].

K.R. Sanderson, B.A. Warady (2020) [31] видят проблему в том, что европейские и американские руководства рекомендуют начинать диализ у педиатрических пациентов с ХБП при СКФ 10–15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, однако нормальные показатели СКФ у младенцев и детей до 2 лет не соответствуют таковым у детей старше 2 лет и взрослых пациентов.

Стратификации тяжести стадий ХБП в педиатрической нефрологии по СКФ у детей осуществляется по клиренсу эндогенного креатинина с расчетом по формуле Schwartz с учетом роста [5, 6]. Стадии прогрессии ХБП в классификациях NKF-K/DOQI (2002), KDIGO (2012) [3, 14] основаны на СКФ, рассчитанной у взрослых пациентов, по клиренсу эндогенного креатинина и/или цистатина в 6 формулах [7–10, 14–16]. Стратификация тяжести ХБП по стадиям 1-5 основана на критериях СКФ по клиренсу креатинина и альбу-

минурии/протеинурии в результате исследования большого контингента взрослых пациентов.

Следует особо отметить, что в педиатрической популяции результатов оценки динамики прогрессирования двух основных показателей СКФ по клиренсу креатинина в формуле Schwartz и альбуминурии/протеинурии в классификации KDIGO (2012) при ХБП в стадии С3а и С3б в доступной нам литературе не встретилось, кроме публикации J. Holle, U. Querfeld, M. Kirchner et al. (2019) [24].

В связи с тем, что обновленная схема классификации ХБП по KDIGO (2012) не утверждена и широко не используется в педиатрической нефрологии, в международных и отечественных публикациях, эпидемиологических регистрах ссылаются на существующие исследования, проведенные с 2002 года у детей в соответствии с классификацией ХБП по K/DOQI (2002) [35–44]. В международных регистрах эпидемиологии педиатрической ХБП [46] использована классификация K/DOQI (2002) [3].

Известно, что в этиологической структуре ХБП у детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек в отличие от взрослых пациентов с ХБП [33, 39, 41, 42, 45]. Согласно данным Европейского регистра (ESPN/ERA-EDTA Registry) [46], у детей, получающих заместительную почечную терапию диализом (2016), выявлены следующие наиболее частые причины ХБП: САКУТ – 36,4%, гломерулонефриты – 19,9%, кистозные болезни почек – 10,1%, метаболические и тубулоинтерстициальные нарушения – 4,7%, токсическая / ишемическая почечная недостаточность – 2,2%, гемолитико-уремический синдром – 4,9%, васкулиты – 1,8%, сочетанные причины – 18,1%, причина неизвестна – 1%.

По данным ESPN/ERA-EDTA регистра (2017) [46], этиологическая структура ХБП имеет особенности, так, в Финляндии наиболее частой причиной ТПН у детей младше 15 лет остается врожденный нефротический синдром финского типа, в Японии среди детского населения очень высока доля ТПН (34%) вследствие гломерулонефрита (ФСГС – 60%, IgA-нефропатия – 17%). Гломерулонефрит является наиболее частой причиной ТПН у детей и подростков из Австралии и Новой Зеландии (42%) [46].

По результатам ежегодного отчета North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) за 2008 год, в этиологической структуре ХБП у детей сочетанные врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей САКУТ

составляет 48%, гломерулонефриты – 14%, наследственные нефропатии – 10% [47, 48].

Частота врожденной и наследственной патологии почек в этиологической структуре ХБП С1-5 у 80 детей от 1 до 18 лет составляет 75%, из них САКУТ – более 48% [41,42,44], по данным других исследований 91,1% [35]. Нами отмечено, что у получающих ЗПТ перитонеальным диализом детей первого года жизни в этиологической структуре ТПН преобладают поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, врожденный нефротический синдром и САКУТ, редкие наследственные синдромы. Нозологическая форма основного заболевания обуславливает скорость прогрессирования в терминальную ХБП у педиатрических пациентов [33, 35, 41, 45, 47, 48].

По данным Европейского регистра (ESPN/ERA-EDTA Registry) (2017) [46], у детей, получающих заместительную почечную терапию, распространенность ХБП в России составляет в возрастной группе от 0 до 4 лет – 10,4; от 5 до 9 лет – 20,8; от 10 до 14 лет – 30,7; в целом у детей от 0 до 14 лет – 20 на 1млн детского населения.

ХБП остается одной из двадцати основных причин смерти во всем мире [46].

В 2017 году в мире по причине ХБП летальный исход констатирован у 1,2 млн человек. Смертность от сердечно-сосудистых болезней, связанных с нарушением функции почек, составила в 2017 году 1,4 млн человек, 25,3 млн человек стали инвалидами. В период с 1990 по 2017 год общемировой уровень смертности пациентов с ХБП увеличился на 41,5% [49]. У молодых людей с ХБП на диализе, у которых в детстве развилась ТПН, продолжительность жизни сокращается на 40–50 лет в сравнении с продолжительностью жизни населения того же возраста и расы [49].

По данным M.N. Rheault, J. Rajpal, B. Chavers, T.E. Nevins (2009) [50], показатели 1-летней и 5-летней выживаемости новорожденных детей, получающих хронический перитонеальный диализ, составили 52 и 48% соответственно [50].

W.A. Carey, K.L. Martz, B.A. Warady (2015) [51] рассчитали показатели 3-летней выживаемости у 23 детей первого года от начала терапии перитонеальным диализом в периодах новорожденности и грудного возраста, которые составили 78,6% и 84,6%, соответственно. У 12 детей из 23, достигших в среднем возраста 1,12 года и массы тела 9,5 кг, осуществлена трансплантация почки с 5-летней выживаемостью трансплантата в 83%.

Почечная трансплантация увеличивает продолжительность жизни педиатрических пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [50, 51]. Сердечно-сосудистые болезни и осложнения являются ведущей причиной смерти младенцев и детей, подростков и молодых людей с терминальной стадией ХБП на поддерживающем диализе, составляют треть всех причин. Современная стратегия заместительной почечной терапии, предусматривающая осуществление трансплантации почки в течение 12 мес от начала диализа, предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений и сердечной смерти у детей и подростков с терминальной ХБП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В педиатрической нефрологии проблема стратификации тяжести стадий 1–5 ХБП в соответствии с классификациями The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2002) и Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012), которые предназначены для взрослых и детей старше 2 лет, еще не нашла своего окончательного решения. Безусловно, прогрессивные и практичные классификации ХБП по K/DOQI (2002) и KDIGO (2012) повсеместно используют в нефрологии, но для педиатрии существуют возрастные ограничения у детей до 2 лет, имеющих низкую величину скорости клубочковой фильтрации по сравнению с взрослыми, подростками и детьми старше 2 лет. Стратификация тяжести ХБП по классификации National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) (2002) нашла применение у педиатрических пациентов старше 2 лет.

Прогноз риска развития сердечно-сосудистых болезней и осложнений, прогрессирования снижения СКФ в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002), KDIGO (2012) по стадиям С2–5 у детей и взрослых имеют различия. Как следует из публикаций, дети с ХБП в додиализных стадиях С2–4 формируют группу высокого риска, С4–5 на диализе группу очень высокого риска осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми болезнями. Сердечно-сосудистые осложнения составляют более 30% среди всех смертей педиатрических пациентов с ХБП С4–5 на диализе. Результаты исследования риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирующего снижения почечной функции у педиатрических пациентов с ХБП по классификации KDIGO (2012) на С3а и С3б стадиях малочисленны.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Кам Тао Ли Ф, Гарсия-Гарсия Г, Луи СФ и др. Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи. *Нефрология* 2020;24(2):9–21. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-9-21>  
Kam-Tao Li P, Garcia-Garcia G, Lui SF et al. Kidney health for everyone everywhere—from prevention to detection and equitable access to care. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):9–21. (In Russ.)
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 cause of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392(10159):2052–2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5
3. K/DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification Stratification. *Am J Kidney Dis (AJKD)* 2002;39(2) Suppl. 1:1–266. doi: 10.1016/S0272-6386(02)70101-7
4. 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
5. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259–263
6. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3):571–590. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4
7. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. *Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых*. Левша, СПб., 2008; 51. doi: 10.24884/1561-6274-2008-12-2-75-93  
Smirnov AV, Dobrobravov VA, Kayukov IG, et al. *Recommendations of the Research institute of nephrology of St. Petersburg medical university named after I.P. Pavlov: definition, classification, diagnostics and main trends of prophylactics of chronic kidney disease in adults*. Southpaw, Saint-Petersburg, 2008; 51. (In Russ.)
8. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leidecker-Foster C, et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis (AJKD)* 2011; 58(4): 682–684. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.05.019
9. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367(1):20–29. doi: 10.1056/NEJMoa1114248
10. Hoek FJ, Kemperman, FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2024–2031. doi: 10.1093/ndt/gfg349
11. Laglois V. Laboratory Evolution at Different Ages. In: *Comprehensive pediatric nephrology*. Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia. 2008; 39–54
12. Mistry K. Chronic kidney disease. In: *Clinical Pediatric Nephrology*. Eds.: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA. Third Edition CRC Press Taylor & Francis Group. 2017; 601–627
13. KDIGO and Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes *Kidney Int* 2005;67(6):2089–2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
14. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73

15. 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. About a problem of modification of classification of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2010;14(2):11–19. (In Russ.)
16. 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):89–115. (In Russ.)
17. Смирнов АВ, Седов ВМ, Од-Эрдэне Л, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Панина ИЮ. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10 (4): 7–17. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-4-7-17>
- Smirnov AV, Sedov VM, Od-Erdene L, Kayukov IG, Dobronravov VA, Panina IYu. Reduction of the glomerular filtration rate as an independent risk factor of the cardio-vascular disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006; 10(4):7–17. (In Russ.)
18. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(4):229–235. doi: 10.1038/nrneph.2009.10.
19. Mitsnifes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol (JASN)* 2012; 23(4):578–585. doi: 10.1681/ASN.2011111115
20. Haddad MN, Winnicki E, Nguyen S. Editors. Adolescents with Chronic Kidney Disease from Diagnosis to End-Stage Disease. Springer. 2019; <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97220-6>
21. Weaver DJ, Mitsnifes M. Cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2018;38(6):559–569. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.002
22. Mitsnifes MM, Betoco A, Schneider MF, et al. FGF23 and left ventricular hypertrophy in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(1):45–52. doi: 10.2215/CJN.02110217
23. Khandelwal P, Murugan V, Hari S, et al. Dyslipidemia, carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1313–1320. doi: 10.1007/s00467-016-3350-4
24. Holle J, Querfeld U, Kirchner M, Anninos A, Okun J, et al. Indoxyl sulfate associates with cardiovascular phenotype in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2019;34:2571–2582. doi: 10.1007/s00467-019-04331-6
25. Doyon A, Mitsnifes MM. Cardiovascular disease in pediatric chronic kidney disease. In: *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: Geary DF, Schaefer F. 2nd ed. Springer – Verlag Berlin Heidelberg. 2016; 1567–1603. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0
26. Mitsnifes MM. Cardiovascular disease. In: *Pediatric Dialysis Case Studies. A Practical Guide to Patient Care*. Eds.: Warady BA, Schaefer F, Alexander SR. Springer International Publishing AG. 2017; 209–213. doi: 10.1007/978-3-319-55147-0\_27
27. Каримджанов ИА, Исканова ГХ, Исраилова НА. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. *Нефрология* 2019;23(5):47–55. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55>
- Karimdzhanov IA, Iskanova GK, Israilova NA. Chronic kidney disease in children: problems of arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(5):47–55. (In Russ.)
28. Зелтынь-Абрамов ЕМ, Фролова НФ. Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 1. Артериальная гипертензия у пациентов с ХБП 1–4 стадий. *Нефрология и диализ* 2020;22(2):221–236. doi: 10.28996/2618-9801-2020-2-221-236
- Zeltyin-Abramov EM, Frolova NF. Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies. Part 1. Arterial hypertension in patients with CKD stages 1–4. *Nephrology and dialysis*. 2020;22(2):221–236. (In Russ.)
29. Зелтынь-Абрамов ЕМ, Фролова НФ. Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 2. Заменительная почечная терапия (программный гемодиализ). *Нефрология и диализ* 2020;22(2):237–251 doi: 10.28996/2618-9801-2020-2-237-251
- Zeltyin-Abramov EM, Frolova NF. Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies. Part 2. Renal replacement therapy (maintenance hemodialysis) *Nephrology and dialysis*. 2020;22(2):237–251. (In Russ.)
30. Турахия МП, Бланкештин ПД, Карреро Х, Клазе КМ, Део Р и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. *Нефрология*. 2019; 23(2):18–40. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40>
- Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J, Clase CM, Deo R et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019; 23(2):18–40. (In Russ.)
31. Sanderson KR, Warady BA. End-stage kidney disease in infancy: an educational review. *Pediatr Nephrol* 2020 Feb; 35(2):229–240. doi: 10.1007/s00467-018-4151-8.
32. 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* 2010; <http://www.kidneyinternational.org>
33. Schnaper HW. Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Springer–Verlag Berlin Heidelberg. 2016; Vol 2: 2171–2206. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0\_58
34. VanDeVoorde R, Warady BA. Management of Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Springer–Verlag Berlin Heidelberg. 2016; Vol 2: 2208–2251. doi: 10.1007/978-3-540-76341-3\_68
35. Вялкова АА, Зорин ИВ, Чеснокова СА, Плотникова СВ. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология* 2019;23(5):29–46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46>
- Vyalkova AA, Zorin IV, Chesnokova SA, Plotnikova SV. Chronic kidney disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):29–46. (In Russ.)
36. Вялкова АА. Хроническая болезнь почек. *Оренбургский медицинский вестник* 2015;3(2):42–51
- Vyalkova AA. Chronic kidney disease *Orenburg Medical Herald* 2015;3 (2):42–51. (In Russ.)
37. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Показатели обмена железа, эритропоэтина, гипоксией индуцированного фактора при анемии у детей с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2017;21(6):68–77. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77>
- Lysova EV, Savenkova ND. Iron status, erythropoietin, hypoxia inductor factors in children with anemia with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(6):68–77. (In Russ.)
38. Ratcliffe LE. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis* 2016, 67(4):548–558. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.012
39. Настаушева НС, Стахурлова ЛИ, Жданова ОА и др. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП). *Нефрология*. 2015;19(3):32–38
- Nastausheva NS, Stakhurlova LI, Zhdanova OA et al. Physical development in children with chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(3):32–38. (In Russ.)
40. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epide-

miology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):363–373. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1

41. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ – синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология*. 2017;21(3):69–74. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-69-74>

Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):69–74. (In Russ.)

42. Савенкова НД. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. *Нефрология*. 2018;22(3):11–17. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-11-17>

Savenkova ND. Classification perfection of acute kidney injury and chronic kidney disease in pediatric nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(3):11–17. (In Russ.)

43. Комарова ОВ, Цыгин АН, Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА. Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей. *Нефрология* 2016;20(2):53–58

Komarova O, Tsygin A, Namazova-Baranova L, Baranov A. The rate of different etiology chronic kidney disease progression in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(2):53–58. (In Russ.)

44. Леонтьева ЕВ, Савенкова НД. Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии С1–5 хронической болезни почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(1):77–85. doi:10.21508/1027-4065-2020-65-1-77-85

Leonteva EV, Savenkova ND. Research of the level of erythropoietin and hypoxia-inducible factor 1-alpha in the blood of children and adolescents with anemia at stage C1–5 of chronic kidney disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(1):77–85. (In Russ.)

45. Байко СВ. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. *Нефрология и диализ* 2020;22(1):53–70. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70

Baiko SV. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnosis. *Nephrology and dialysis* 2020;22(1):53–70. (In Russ.)

46. ESPN/ERA-EDTA Registry The annual report including 2017 pediatric data <http://www.espn-reg.org>

47. Weaver DJ Jr, Somers MJG, Martz K, Mitsnefes MM. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2017;32(12):2319–2330. doi: 10.1007/s00467-017-3759-4

48. Ингелфингер Д, Калантар-Заде К, Шефер Ф. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек. *Нефрология* 2016; 20(2):10–17 Ingelfinger J, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016; 20(2):10–17. (In Russ.)

49. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017:

a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3

50. Rheault MN, Rajpal J, Chavers B, Nevins TE. Outcomes of infants <28 days old treated with peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(10):2035–2039. doi: 10.1007/s00467-009-1234-6

51. Carey WA, Martz KL, Warady BA. Outcome of patients initiating chronic peritoneal dialysis during the first year of life. *Pediatrics* 2015; 136(3): 615–622. doi.org/10.1542/peds.2015-0980

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, заведующая. Тел.: (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-9415-4785

Григорьева Ольга Павловна, канд мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, ассистент. Тел.: (812) 4165286; E-mail: opgrigoreva@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-4353-2237

#### About the authors:

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

Olga P. Grigoreva, MD, PhD  
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Lytovskay st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatric, Assistant. Phone: (812) 4165286; E-mail: opgrigoreva@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-4353-2237

Поступила в редакцию: 10.02.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 10.02.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова, 2021  
УДК 616.61-008.6 : 616.12-008.331.1]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27

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

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кафедра детских болезней №2, Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

### РЕФЕРАТ

В обзоре приведены материалы распространенности НС у детей, варианты его течения: стероидочувствительный (СЧНС) и стероидрезистентный (СРНС), стероидзависимый (СЗНС). Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) является наиболее распространенной патологией клубочков. Хотя НСМИ имеет отличный прогноз с низким риском прогрессирования в т-ХПН, его рецидивирующий характер требует, чтобы дети получали частые курсы стероидной терапии и другие лекарства, многие из которых, как известно, влияют на артериальное давление (АД). Показана взаимосвязь НС у детей с артериальной гипертензией (АГ). Приведена распространенность АГ у детей с СЧНС, СРНС, СЗНС. Регулирование АГ у детей является обязательным в лечении НС в связи с тем, что АГ своевременно не устанавливается, недостаточно контролируется и часто 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 НС. Многие сопутствующие заболевания увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), повышение показателей артериальной ригидности (увеличение СИМТ, эндотелиальная дисфункция), нарушение метаболизма глюкозы и гиперлипидемию. Рассмотрены патофизиологические аспекты АГ при НС у детей. Патофизиология АГ при НС является сложной, с множеством почечных и внепочечных факторов. Среди почечных факторов можно выделить задержку натрия, фиброз / снижение СКФ и прогрессирование заболевания почек, и в последнее время описана прямая связь между альбуминурией и артериальным давлением. Среди других факторов приводятся побочные эффекты лекарств, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность. Важную роль в развитии отека и регуляции АД при НС играет обмен натрия. Приведены две основные гипотезы удержания натрия при НС, гипотеза недостаточного заполнения и переполнения. Также рассмотрены роли эпителиально-натриевого канала (ЭНК), предсердного натрийуретического пептида (ПНП), оксида азота (NO), стероидных гормонов и других препаратов в задержке натрия и патогенезе АГ. У детей с НС АГ приводит к повреждению органов-мишеней (ПОМ): гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поражению органа зрения, когнитивным нарушениям и более быстрому прогрессированию хронических заболеваний почек. Ограничение соли и ингибирование РААС считаются неотъемлемой частью лечения детей с протеинурией, и, как известно, оба имеют эффект снижения артериального давления. Блокада РААС обладает ренопротекторным эффектом у больных с поражением клубочков. Исследованиями установлено большее снижение протеинурии при комбинированной терапии АПФ / БРА. Этот ренопротекторный эффект объясняется как снижением АД, так и независимыми от АД механизмами. 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), диуретиков могут замедлить прогрессирование НС у детей.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

*I.A. Karimdzhanov\**, *G.Kh. Iskanova*, *N.A. Israilova*

## ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Department of Children Diseases No. 2, Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

### ABSTRACT

The review presents materials on the prevalence of NS in children, variants of its course: steroid-sensitive (SSNS) and steroid-resistant (SRNS) steroid-dependent (SSNS). Minimal change nephrotic syndrome minimal changes (NSMC) is the most common glomerular disorder. Although NSMC has an excellent prognosis with a low risk of progression to t-CRF, its recurrent nature requires children to receive frequent courses of steroid therapy and other medications, many of which are known to affect

Контактная информация:

\*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: <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

Corresponding author:

\*I.A. Karimdzhanov. 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 903515346 E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

blood pressure (BP). The interrelation of NS in children with arterial hypertension (AH) is shown. Prevalence of hypertension in children with SCNS, SRNS, SZNS is given. The regulation of hypertension in children is mandatory in the treatment of NS, due to the fact that hypertension is not established in a timely manner, is insufficiently controlled and is often masked. Vascular dysregulation, fluid overload, increased cardiac output and peripheral vascular resistance, alone or in combination, can lead to hypertension in CKD. The use of modern methods to monitor and control blood pressure is critical for improving hypertension management and preventing target organ damage in children. 24-hour blood pressure measurements are an important tool in determining the prognosis and treatment of children with HC. Many comorbidities increase the risk of cardiovascular disease, including obesity, left ventricular hypertrophy (LVH), increased arterial stiffness (increased BMI, endothelial dysfunction), impaired glucose metabolism, and hyperlipidemia. The pathophysiological aspects of hypertension in children with NS are considered. The pathophysiology of hypertension in NS is complex, with many renal and extrarenal factors. Renal factors include sodium retention, fibrosis / decreased GFR, and progression of kidney disease, and a direct link between albuminuria and blood pressure has recently been described. Other factors include drug side effects, comorbidities and genetic predisposition. Sodium metabolism plays an important role in the development of edema and blood pressure regulation in NS. There are two main hypotheses for sodium retention in NS, the hypothesis of underfilling and overfilling. The role of the epithelial sodium channel (ENC), atrial natriuretic peptide (ANP), nitric oxide (NO), steroid hormones and other drugs in sodium retention and the pathogenesis of hypertension is also considered. In children with NS, hypertension leads to target organs damage (TOD): left ventricular hypertrophy (LVH), damage to the organ of vision, cognitive impairment and more rapid progression of chronic kidney disease. Salt restriction and RAAS inhibition are considered integral parts of the treatment of children with proteinuria, and both are known to have blood pressure lowering effects. The RAAS blockade has a renoprotective effect in patients with glomerular damage. Studies have found greater reductions in proteinuria with ACE / ARB combination therapy. This renoprotective effect is explained by both a decrease in blood pressure and mechanisms independent of blood pressure. Lifestyle modifications, weight control, healthy eating, reduced sodium intake, supportive exercise, and basic drug therapy using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), diuretics can slow the progression of NS in children.

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

Для цитирования: Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Артериальная гипертензия у детей с нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021;25(3):20-27. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27

For citation: Karimdzhanov I.A., Iskanova G.Kh., Israilova N.A. Arterial hypertension in children with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):20-27 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27

### Актуальность проблемы

Проблема нефротического синдрома (НС) в детском возрасте остается актуальной в связи с особенностями развития его клинико-лабораторного и морфологического симптомокомплекса, характера течения, исхода при врожденных, наследственных, приобретенных заболеваниях [1, 2].

По данным авторов, НС является одним из самых распространенных заболеваний почек у детей, и заболеваемость составляет 2–16,9 на 100 000 детей [3]. Нефротический синдром наблюдается у 1 на 6000 детей и охватывает ряд первичных и вторичных заболеваний почек, при которых изменения в гломерулярном фильтрующем барьере приводят к протеинурии [4]. Врожденный нефротический синдром развивается до трехмесячного возраста и для него характерно раннее развитие терминальной почечной недостаточности, чаще всего в возрасте 2–8 лет. Инфантильный нефротический синдром развивается у детей старше 3 мес жизни и до 12 мес. При этом также высока вероятность развития терминальной хронической почечной недостаточности (т-ХПН) в раннем возрасте [5].

Важно для определения тактики лечения и прогноза заболевания выделять СЧНС и СРНС,

причем последний выявляется почти у 20% детей с нефротическим синдромом. Выделяют также СЗНС, при котором снижение дозы преднизолона или его отмена сопровождается рецидивами заболевания [6].

Для нефротического синдрома характерны либо минимальные изменения (НСМИ), либо фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Реже выявляется мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При генетически обусловленном НС типичны фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз и другие изменения. Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) является наиболее распространенной патологией клубочков. Хотя НСМИ имеет отличный прогноз с низким риском прогрессирования в т-ХПН, его рецидивирующий характер требует, чтобы дети получали частые курсы стероидной терапии и другие лекарства, многие из которых, как известно, влияют на артериальное давление (АД) [7].

В подавляющем большинстве случаев НС реагирует на стероиды, и только у <20% детей с НС наблюдается устойчивость к стероидам [1].

Распространенность АД при СРНС и врожденном НС (ВНС) колеблется от 10,2% у детей в

возрасте до 3 мес и до 27,9% у подростков [8, 9]. Согласно данным [11] у 81 ребенка с СЧНС в стадии ремиссии и без стероидной терапии, наблюдавшихся в течение 10 лет, АГ обнаружена у 23% детей. Из них 73% имели положительный семейный анамнез АГ по сравнению с 32% в нормотензивной группе. АГ достоверно коррелировала с уровнем холестерина в сыворотке и уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Хотя значительная положительная корреляция была обнаружена с положительным семейным анамнезом гипертонии и нарушенным липидным профилем, предполагая по данным возможность эссенциальной гипертонии у них, необходимы тщательный мониторинг и лечение гипертонии, поскольку в нелеченных случаях могут наблюдаться значительные повреждения органов-мишеней [10].

В исследованиях, изучавших распространенность гипертонии при НСМИ и других формах НС, установлено, что распространенность АГ в отечную фазу до стероидной терапии (определяемая как АД > 95% возраста) у 761 детей составила от 21 до 65% детей установили АГ, которая снизилась после 4-х недельной стероидной терапии до 34%. Они же сообщили о гораздо более высокой распространенности АГ у детей с НСМИ с семейной историей эссенциальной гипертонии по сравнению с детьми без семейной истории АГ [11].

Распространенность АГ в группе из 3834 детей, зарегистрированных в NAPRTCS, составила 48%. В подгруппе из 546 детей с гломерулонефритом / ФСГС распространенность АГ составила 17,5%. У детей с АГ и нарушенной функцией почек достоверно чаще развилась т-ХПН по сравнению с нормотензивными детьми [12].

Согласно данным авторов [13, 14], у 46,9% больных в анамнезе наблюдалась АГ или АД  $\geq 95\%$  в исходном первичном осмотре, у 46,9% – с ФСГС, у 62,5% больных – с IgA-нефропатией. По данным [1], кратковременная АГ при НСМИ в 5–7% чаще встречается при гиповолемическом кризе у детей с НСМИ. Возможна АГ при НСМИ, индуцированная преднизолонотерапией.

Кроме этого, НСМИ обычно имеет рецидивирующее течение, что требует повторных курсов стероидов и других подобных препаратов, может увеличить распространенность АГ с течением времени. Так, по данным Gabban et al., АГ установлена у 7% больных со стероидчувствительным НС, у 12,6% больных – со стероидрезистентным и у 19,7% – со стероидзависимым НС. При катамнестическом наблюдении за этими же пациентами АГ у них увеличивается до 39,4% [15].

В то же время, при идиопатическом НС, резистентном к стероидам, у 69 детей, наблюдавшихся в течение  $\geq 4$  лет, АГ выявлена у 31,9% пациентов [16].

При суточном мониторинге артериального давления (СМАД) у 30,3% больных выявлена АГ, у 16,1% больных установлена маскированная АГ и у 30,3% больных – АГ «белого халата». Ночное non-dippers (отсутствие снижения) наблюдалось у 72% больных, у 55% пациентов – высокая ночная систолическая нагрузка АД. У 21% больных был повышен индекс массы левого желудочка [17]. Циркадные аномалии АД и высокая распространенность ночной АГ также были установлены в другой группе из 21 пациента с первичным НС – у 17 с НСМИ и у 4 – с ФСГС). Из этих пациентов у 8 (38%) – дневная АГ, у 13 (62%) была ночная АГ, и у 13 (62%) не было ночного снижения АД. СМАД до и после достижения ремиссии у этих больных показало заметное снижение среднего АД после ремиссии [18].

По данным исследования NEPTUNE, вариабельность АД – разная при достижении полной ремиссии, т-ХПН или снижении СКФ. У детей большая вариабельность АД была достоверным независимым предиктором т-ХПН и снижения СКФ (определяемой по систолическому отклонению и средней реальной вариабельности) и полной ремиссии (определяемой по систолической и диастолической средней реальной вариабельности) [19].

#### **Заболевания, способствующие развитию АГ и повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний у детей с НС**

У детей с нефротическим синдромом нередко встречаются сопутствующие заболевания, связанные как с побочными действиями лекарств, так и патофизиологией НС. Многие из них увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), повышение показателей артериальной ригидности (увеличение сИМТ, эндотелиальная дисфункция), нарушение метаболизма глюкозы и гиперлипидемию.

Так, в 10-летнем исследовании авторы установили, что 8% детей с часто рецидивирующим СЗНС страдают ожирением [20]. В долгосрочном исследовании 61 ребенка до взрослого периода установлено, что 23% пациентов имели избыточную массу тела, 4,9% – страдали ожирением и 16,1% – имели АГ в зрелом возрасте [21].

У детей с НС гиперлипидемия со значительной протеинурией обычно уменьшается в стадии

ремиссии. В группе больных с СРНС и частыми рецидивами гиперлипидемия становится хронической. Нарушения липидного и липопротеинового обмена при НС способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [22]. У пациентов с НС повышена артериальная жесткость, предиктором которой является среднее артериальное давление. У взрослых больных с НС по сравнению со здоровыми выше скорость пульсовой волны сонной артерии и бедра [23]. У детей с НС выявлена более низкая дилатация, обусловленная потоком (ДОП; FMD), у 32 детей с длительностью заболевания НС более 2 лет по сравнению с данными контрольной группы. Авторы объясняют снижение потоком обусловленную дилатацию эндотелиальной дисфункции [24].

Дети с НС имеют более высокую толщину интима-медиа сонной артерии (ТИМСА) по сравнению со здоровыми детьми, в то же время, длительность заболевания и АГ коррелировали с изменениями ТИМСА [25]. У детей, больных СРНС, установлено бессимптомно протекающее сердечно-сосудистое заболевание. В этой группе больных наблюдались значительно повышенное среднее значение скорости пульсовой волны (СПВ) аорты, среднее значение ТИМСА и индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ). Увеличение СПВ аорты было отмечено у 5% больных, увеличение ТИМСА сонной артерии – у 22% и увеличение индекса ИМЛЖ – у 19% больных, одновременно при измерении АД методом СМАД выявлено отсутствие ночного снижения АД (over-dippers) у 67,6% [26].

Таким образом, распространенность АГ у детей с НС сильно варьирует. Это, по-видимому, связано с течением НС, стадиями рецидива и ремиссии заболевания. Больные могут наблюдаться в стадиях рецидива или ремиссии заболевания, отдельным больным требуется лечение инфузией альбумина и диуретиками парентерально, больные бывают разными и получают различные лекарственные препараты, влияющие на АД, иногда у больных может развиваться острое повреждение почек (ОПП) как осложнение НС. Многие авторы сообщают о повышении артериальной ригидности (определяемых СПВ, ПОД, ТИМСА), потоком обусловленной дилатацией (ПОД) и ТИМСА и указывают на необходимость широких проспективных контролируемых исследований для дальнейшего понимания распространенности и патофизиологии ригидности артерий у детей с НС.

### **Патофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей, больных НС**

Патофизиология АГ при НС является сложной, с множеством почечных и внепочечных факторов. Среди почечных факторов можно выделить задержку натрия, фиброз / снижение СКФ и прогрессирование заболевания почек, и в последнее время описана прямая связь между альбуминурией и артериальным давлением [27]. В то же время, среди других факторов следует отметить побочные эффекты лекарств, сопутствующие заболевания и генетическую предрасположенность.

Важную роль в развитии отека и регуляции АД при НС играет обмен натрия. Известны две основные гипотезы удержания натрия при НС: гипотеза недостаточного заполнения и переполнения [28]. Согласно гипотезе недостаточного заполнения, гиповолемия, вторичная по отношению к низкому онкотическому давлению, приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и задержке натрия. По гипотезе переполнения РААС подавляется и считается, что задержка натрия связана с внутренним почечным дефектом при обмене натрия. В экспериментальных исследованиях показано, что дефектный клубочковый фильтрующий барьер позволяет проходить протеолитическим ферментам, способным активировать эпителиально-натриевый канал (ЭНК) [29].

ЭНК (ENaC) опосредует всасывание натрия из дистальных отделов нефрона, а при НС множественные факторы способствуют активации этих каналов; альдостерон, вазопрессин, протеазы и плазминоген в моче в канальцевом ультрафильтрате, по-видимому, способствуют его активации. Активация ЭНК не только усиливает развитие отека, но также влияет на регуляцию артериального давления [30].

По данным авторов, несмотря на введение стероидов, АД снижалось во время лечения НС до того, как протеинурия полностью исчезла. Это говорит о сложности, гетерогенности и многофакторной природе АГ у детей с НС и предполагает гипотезу переполнения (изменение внутрипочечного обмена натрия) [31]. В ответ на расширение объема предсердный натрийуретический пептид (ПНП) облегчает диурез за счет увеличения СКФ при одновременном снижении реабсорбции натрия в почечных канальцах. Исследователи продемонстрировали замедленный ответ на повышенный уровень ПНП в сыворотке крови у детей с НС [33]. Этот замедленный эффект связывают с аномальными ПНП-зависимыми механизмами

передачи сигналов и снижением превращения про ПНП в активный ПНП при протеинурическом заболевании почек [34].

Исследователи также изучили роль оксида азота (NO) в задержке натрия и патогенезе АГ на животных моделях НС и продемонстрировали снижение NO-синтазы в почках и снижение фракционной экскреции натрия (ФЭН) у крыс с протеинурией. Авторы связывают дефицит NO-синтазы в их модели с наличием протеинурии и, таким образом, дефицит NO снижает (ФЭН) за счет увеличения реабсорбции натрия в почечных канальцах и прегломерулярной вазоконстрикции [35].

Известно, что широко используемые препараты для лечения НС влияют на АД и способствуют развитию АГ. Ингибиторы кальциневрина (ИК) индуцируют нефротоксичность и АГ [36]. Было показано, что сужение сосудов, симпатическое возбуждение и задержка натрия почками играют роль в индуцированной ИК АГ [37].

ИК обычно используются у пациентов с СРНС; подгруппа пациентов с НС, у которых вероятность АГ выше, чем у пациентов с СЗНС [38]. В ретроспективном исследовании, изучающем влияние такролимуса на резистентный к лечению нефротический синдром, у 40% детей развились ухудшение или впервые появившаяся АГ [39]. В другом исследовании авторы сообщили о развитии АГ у 10% детей с НС, которые получали циклоспорин в течение более 2 лет, и у 6% детей развилась почечная недостаточность (в основном при с ФСГС) [40].

Синтетические стероиды (преднизолон, преднизон и метилпреднизон) занимают центральное место в схемах лечения больных с НС. Эти стероиды имеют слегка различную глюкокортикоидную и минералокортикоидную активность с преимущественно глюкокортикоидными (иммунодепрессивными, противовоспалительными) свойствами. Традиционно именно их свойство удержания соли посредством минералокортикоидных рецепторов приводит к воздействию на АД [41, 42]. Точный механизм, с помощью которого глюкокортикоидный эффект индуцирует АГ, неясен. Высокая распространенность АГ у больных, получавших стероиды, отмечалась даже при лечении препаратами с преимущественно глюкокортикоидной активностью [43]. Синтетические стероиды могут играть роль в регуляции АД через другие механизмы, такие как смещение жидкости из интерстициального в внутрисосудистый компартмент, повышенная активность ренина в плазме, повышенная активность симпатического нерва, измененный

биосинтез простагландина, повышенная чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам и ангиотензиногену II, нарушение вазодилатации и активности синтазы оксида азота [44].

Влияние стероидной терапии на АД у детей с НС варьирует. У одних пациентов с НС может развиться АГ или усугубление АГ при стероидной терапии, в то время как у других АГ снижается после достижения ремиссии, несмотря на прием стероидной терапии высокими дозами. При терапии стероидами больные были более склонны к гиперволемии с выраженной задержкой натрия и снижением уровня ренина и альдостерона. С другой стороны – пациенты с нормо- и гиповолегией имели сильный диурез и натрийурез со стероидной терапией [11, 45]. Неоднородность в воздействии стероидов на АД может объясняться неоднородностью исследуемых популяций.

В настоящее время известно, что генетически повышенная альбуминурия может увеличить риск АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Установленная связь между АД и альбуминурией была двунаправленной; генетически повышенная альбуминурия приводила к повышению АД, а более высокое систолическое АД прогнозировало увеличение альбуминурии. Эти данные свидетельствуют о том, что причины, ведущие к альбуминурии, такие как эндотелиальная дисфункция, нарушение функции почек и снижение способности выделять натрий, могут способствовать патогенезу АГ. Хотя исследование не является когортным, оно представляет собой дополнительный значительный шаг к нашему пониманию влияния альбуминурии на АД и подчеркивает необходимость дальнейших исследований [27].

#### **Лечение АГ у детей НС**

У детей с НС АГ приводит к повреждению органов-мишеней (ПОМ): гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поражению органа зрения, когнитивным нарушениям и более быстрому прогрессированию хронических заболеваний почек [13, 46].

Ограничение соли и ингибирование РААС считаются неотъемлемой частью лечения детей с протеинурией и, как известно, оба имеют эффект снижения артериального давления. Известно, что блокада РААС обладает ренопротекторным эффектом у больных с поражением клубочков. Исследованиями установлено большее снижение протеинурии при комбинированной терапии АПФ / БРА. Этот ренопротекторный эффект объясняется как снижением АД, так и независимыми от АД механизмами [47].

Исследования, посвященные изучению влияния контроля артериального давления у детей с идиопатическими НС, отсутствуют. С другой стороны – польза от строгого контроля АД была продемонстрирована у детей с ХБП. Исследования ESCAPE показали, что 13,5% детей из когорты исследования имели гломерулопатии и необходим точный контроль артериального давления, чтобы обеспечить сохранность функции почек [48].

Известно, что альдостерон участвует в процессах задержки натрия у пациентов с НС [49]. В последние годы были описаны эффекты, которые не зависят от транспорта натрия, включая усиление фиброза, отложение коллагена, воспаление и ремоделирование сердца и кровеносных сосудов. Эти эффекты заметно усиливаются при высоком потреблении натрия [50]. Исследования показали, что добавление спиронолактона (антагониста альдостерона) к ингибитору АПФ приводит к дальнейшему снижению протеинурии. Установлено, что у взрослых пациентов с ХБП спиронолактон при добавлении ИАПФ / БРА снижает уровень протеинурии, а также скорость потери СКФ [51]. К сожалению, лечение спиронолактоном связано со значительным повышением уровня калия в сыворотке, что требует тщательного мониторинга электролитов и ограничивает его применение у пациентов с более низкой СКФ.

Было показано, что спарсентан, который сочетает в себе блокаду рецепторов эндотелина типа А и ингибиторов ангиотензина II, снижает протеинурию у пациентов с ФСГС. Спарсентан оказал большее влияние на снижение АД по сравнению с ирбесартаном [52].

Диуретики играют важную роль в ведении детей с НС [53]. Различные классы мочегонных средств приводят к чистой потере жидкости и натрия, что является желательной целью в лечении отечного и гипертонического ребенка. Важно тщательно взвесить риски и преимущества при использовании диуретиков в сочетании с другими классами медикаментов, снижающих АД, такими как ингибиторы РААС. Как обсуждалось ранее, ЭНК опосредует поглощение натрия из дистальных отделов нефрона [30]. Известно, что ингибирование ЭНК амилоридом уменьшает отек и улучшает кровяное давление, и, как сообщалось, устраняет отек и АГ у пациента с НС [54]. Однако использование этого агента ограничено в связи с риском гиперкалиемии.

Наконец, следует подчеркнуть важность вмешательств в образ жизни (физические упражнения и диетическое консультирование), как части курации больных НС с АГ.

Учитывая гетерогенность внутрисосудистого статуса объема у больных с НС (увеличение объема и низкий уровень ренина в подгруппе одних больных, уменьшение объема и повышенный уровень ренина в другой подгруппе больных), лечение артериальной гипертензии у ребенка с НС должно быть направлено на устранение возможных способствующих факторов, принимая во внимание клинические и лабораторные данные и получаемые больным препараты.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У детей с НС повышенный риск развития АГ сохраняется много лет и после прекращения лечения и ремиссии заболевания. АД у детей с НС должно контролироваться в динамике наблюдения за больным ребенком. Известны множественные факторы, влияющие на АД и способствующие развитию АГ при НС. Лечение АГ следует проводить в соответствии с патофизиологией заболевания и начинать с изменения образа жизни, ограничения соли, применения ИАПФ/БРА, диуретиков. АГ и риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей с НС могут быть не выявлены при одноразовом измерении АД, в связи с этим использование СМАД может установить отклонения и риск заболеваний в этой группе больных. Большинство проведенных исследований, в которых изучалась распространенность АГ у больных с НС, были наблюдательными и включали гетерогенные популяции пациентов с НС, что затрудняет возможность сделать четкие выводы об истинной распространенности и объясняет существенную её вариабельность. АГ у детей с НС остается недостаточно изученной проблемой, что диктует необходимость проведения исследований в этой группе больных для определения оптимальных, безопасных и эффективных классов антигипертензивных препаратов.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES**

1. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Клиническая нефрология детского возраста. Ред: АВ Папаян, НД Савенкова. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 259–282  
Savenkova ND, Papayan AV. Nephrotic syndrome with minimal changes in children. Clinical nephrology of childhood. AV Papayan, ND Savenkova. Levsha. Saint-Petersburg, 2008; 259–282 (In Russ.)
2. Хронический гломерулонефрит. Детская нефрология: Руководство для врачей. Ред. МС Игнатова. Медицинское информационное агентство, М., 2011; 269–282  
Chronic glomerulonephritis. Pediatric nephrology: A manual for physician. Edited by M Ignatova. Medical News Agency Ltd., M., 2011; 269–282. (In Russ.)
3. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic differences in childhood

nephrotic syndrome. *Front Pediatr* 2016;4:39. doi: 10.3389/fped.2016.00039

4. Цыгин АН. Артериальная гипертензия у детей. Детская нефрология. Ред. Э Лойманн, АН Цыгин, АА Саркисян. Литтерра, М., 2010; 244–251

Cygin AN. Arterial hypertension in children. *Detskaja nefrologija*. Ye. Loimann, AN Cygin, AA. Sarkisjan (eds). Litterra, Moscow, 2010; 244–251 (In Russ.)

5. Avner ED et al. Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer Reference, New York, 2016; 2061–2064

6. Игнатова МС, Длин ВВ. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017;62(6):29–44. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44

Ignatova MS, Dlin VV. Nephrotic syndrom: Past, Present and future. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2017;62(6):29–44 (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44

7. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287

8. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodotNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614

9. Савенкова НД. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2020;24(3):15–27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

Savenkova ND. The hereditary nephrotic syndrome in children and adults. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):15–27 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

10. Keshri S, Sharma S, Agrawal N et al. Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:1157–1162. doi: 10.1007/s10157-018-1565-3

11. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I. Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy: the influence of familial essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:258–262. doi: 10.1159/000238823.

12. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2618–2622. doi: 10.1097/01.ASN.0000089565.04535.4B

13. 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;52:631–637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635

14. Sethna CB, Meyers KEC, Mariani LH et al. Blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability among individuals with primary proteinuric glomerulopathies. *Hypertension* 2017;70:315–23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09475.09475

15. Gabban NIAI, Abdullah EA, Abd HN. Nephrotic syndrome and hypertension. *Iraqi J Comm Med* 2010;4:271–276

16. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:425–434. doi: 10.1007/s00467-015-3174-7

17. Sarkar S, Sinha A, Lakshmy R et al. Ambulatory blood pressure monitoring in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2017;84:31–35. doi: 10.1007/s12098-016-2207-y.19

18. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K et al. Circadian blood pressure abnormalities in patients with primary nephrotic syndrome. *Clin Exp Hypertens* 2017;39:155–159. doi: 10.1080/10641963.2016.1235179.20

19. Sethna CB, Meyers KEC, Mariani LH et al. Blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability among individuals with primary proteinuric glomerulopathies. *Hypertension* 2017;70:315–323. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09475.16.21

20. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H et al. Morbidity in

children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015;30:459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8

21. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014;81:166–173. doi: 10.5414/CN108044

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

23. Gungor O, Demirci MS, Kircelli F et al. Increased arterial stiffness in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2013;79:1–6. doi: 10.5414/CN107760

24. Rahul I, Krishnamurthy S, Satheesh S et al. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima medial thickness in pediatric nephrotic syndrome: a cross-sectional case-control study. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:125–132. doi: 10.1007/s10157-014-0958-1

25. Hooman N, Isa-Tafreshi R, Otukesh H et al. Carotid artery function in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologia* 2013;33:650–656. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12036

26. Candan C, Canpolat N, Gökalp S et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:95–102. doi: 10.1007/s00467-013-2608-3

27. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA et al. Genetic association of albuminuria with cardiometabolic disease and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2018;103:461–473. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.08.004

28. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleymann TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:179–184. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.006

29. Andersen RF, Buhl KB, Jensen BL et al. Remission of nephrotic syndrome diminishes urinary plasmin content and abolishes activation of ENaC. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1227–1234. doi: 10.1007/s00467-013-2439-2

30. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleymann TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:179–184. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.006

31. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10 (Suppl. 1):76–80. doi: 10.1159/000168198

32. Peterson C, Madsen B, Perlman A, Chan AY, Myers BD. Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans. *Kidney Int*. 1988;34:825–831. doi: 10.1038/ki.1988.256

33. Polzin D, Kaminski HJ, Kastner C, Wang W, Krämer S, Gambaryan S, et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int* 2010;78:650–659. doi: 10.1038/ki.2010.197

34. Ni Z, Vaziri ND. Downregulation of nitric oxide synthase in nephrotic syndrome: role of proteinuria. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1638:129–137. doi: 10.1016/S0925-4439(03)00061-9

35. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res* 2017;66:167–180

36. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol* 2012;25:269–275. doi: 10.5301/jn.5000174

37. Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT, Woroniecki RP. Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:834–839. doi: 10.1007/s00467-006-0413-y

38. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281–287. doi: 10.1007/s00467-003-1370-3

39. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre

experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2433–2438. doi: 10.1093/ndt/gfi059

41. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens Res* 1996;19:1–8. doi: 10.1291/hyres.19.1

42. Kornel L, Prancan AV, Kanamarlapudi N et al. Study on the mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension: glucocorticoids increase transmembrane Ca<sup>2+</sup> influx in vascular smooth muscle in vivo. *Endocr Res* 1995;21:203–210. doi: 10.3109/07435809509030436

43. Whitworth JA. Studies on the mechanisms of glucocorticoid hypertension in humans. *Blood Press* 1994;3:24–32. doi: 10.3109/08037059409101518

44. Ong SL, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:393–407. doi: 10.1016/j.ecl.2011.01.010

45. Klepikov PV, Kutyrina IM, Tareyeva IE. Steroid-induced hypertension in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1988;48:286–290. doi: 10.1159/000184944

46. Савенкова НД. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. *Рос 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.). doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–43–48

47. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation. *Am J Nephrol* 2002;22:356–362. doi: 10.1159/000065227

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

49. Shapiro MD, Hasbargen J, Hensen J, Schrier RW. Role of aldosterone in the sodium retention of patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10:44–48. doi: 10.1159/000168052

50. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1132–1140. doi: 10.2215/CJN.01410210

51. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116–2123. doi: 10.1038/sj.ki.5001854

52. Trachtman H, Nelson P, Adler S et al. DUET: a phase 2 study evaluating the efficacy and safety of sparsentan in patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2745–2754. doi: 10.1681/ASN.2018010091

53. Duffy M, Jain S, Harrell N et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells* 2015;4:622–630. doi: 10.3390/cells4040622

54. Oxlund CS, Buhl KB, Jacobsen IA et al. Amiloride lowers blood pressure and attenuates urine plasminogen activation in patients with treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:872–881. doi: 10.1016/j.jash.2014.09.019

#### Конфликт интересов

**Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки.**

#### Conflict of interest:

**The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support.**

#### Сведения об авторах:

Проф. Каримджанов Ильхамджан Асамович, д-р мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2, нефрологическое отделение. Тел.: (+998) 90-351-53-46, 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, нефрологическое отделение. Тел.: (+998) 90-370-64-40, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com. ORCID:0000-0003-3577-499X

Асс. Исроилова Нигора Амануллаевна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 90-175-71-80, E-mail: Nigora99@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1234-9475

#### About the authors:

Prof. Ilkhamdzhan A. Karimdzhanov, MD, PhD, DMedSci 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2 and nephrology. Phone: (+998) 90-351-53-46, E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru ORCID: 0000-0002-9356-4870

Associate professor Gulshan Kh. Iskanova, MD, PhD 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2 and nephrology, Phone: (+998) 90-370-64-40, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com, ORCID:0000-0003-3577-499X

Assistant Nigora A. Isroilova, MD, PhD 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2 and nephrology. Phone: (+998) 90-175-71-80, E-mail: Nigora99@gmail.com ORCID: 0000-0002-1234-9475

Поступила в редакцию: 12.12.2020

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 12.12.2020

Accepted for publication: 26.03.2021

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2021  
УДК 616.64-007.17-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35

*Ж.Г. Левиашвили\**, *Н.Д. Савенкова*

## ОРФАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ – FRASER СИНДРОМ (ORPHA:2052) У ДЕТЕЙ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПА И ГЕНОТИПА

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

### РЕФЕРАТ

Fraser синдром (OMIM#219000; ORPHA:2052; МКБ-10: Q87.0) – орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется аномалиями развития глаз, почек, гортани, ушей, костной системы (криптофтальмом, синдактилией, аномалиями почек, урогенитального тракта, респираторной системы). В статье представлены современные данные литературы о фенотипических и генотипических особенностях Fraser синдрома, ведения пациентов с новыми возможностями генетической диагностики и лечения. Синдром, описанный D. Fraser в 1962 году, обусловлен мутациями в генах *FRAS1*, *FREM2* и *GRIP*. Диагноз фенотипа Fraser синдрома устанавливают при наличии основных критериев (криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной системы, гениталий, семейный анамнез, указывающий на близкородственный брак) и второстепенных (врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенения черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа и др.). Молекулярно-генетическое исследование доказывает редкое заболевание, требует генетического консультирования. Ведение пациентов осуществляется совместно с офтальмологом, отоларингологом, сурдологом, нефрологом, урологом, челюстно-лицевым хирургом и другими специалистами.

**Ключевые слова:** Орфанное заболевание, Fraser синдром, криптофтальм, синдактилия, почечная агенезия, Cakut

*J.G. Leviashvili\**, *N.D. Savenkova*

## ORPHA DISEASE – FRASER SYNDROME (ORPHA:2052) IN CHILDREN: PHENOTYPE AND GENOTYPE CHARACTERISTICS

Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Fraser syndrome (OMIM # 219000; ORPHA: 2052; ICD-10: Q87.0) is a rare, disease with an autosomal recessive type of inheritance is characterized by abnormalities in the development of the eyes, kidneys, larynx, ears, and bone systems (cryptophthalmos, syndactyly, abnormalities of the kidneys, urogenital tract, and respiratory system). The article presents current literature data on the phenotypic and genotypic features of Fraser syndrome, the management of patients with new opportunities for genetic diagnosis and treatment. The syndrome, described by D. Fraser in 1962, is caused by mutations in the *FRAS1*, *FREM2*, *GRIP* genes. The diagnosis of the Fraser syndrome phenotype is established in the presence of the main criteria (cryptophthalmos, syndactyly, abnormalities of the urinary and respiratory system, genitals, family history indicating a closely related marriage) and secondary (congenital malformations of the nose and ears, skull ossification defects, anorectal abnormalities, umbilical hernia, etc.). Molecular genetic testing proves a rare disease, requires genetic counseling. The management of patients is carried out jointly by an ophthalmologist, an otolaryngologist, an audiologist, a nephrologist, a urologist, a maxillofacial surgeon and other specialists.

**Key words:** Orphan disease, Fraser syndrome, cryptophthalmos, syndactyly, renal agenesis, Cakut

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Орфанное заболевание – FRASER синдром (ORPHA:2052) у детей: характеристика фенотипа и генотипа. *Нефрология* 2021;25(3):28-35. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Orpha disease – FRASER syndrome (ORPHA:2052) in children: phenotype and genotype characteristics. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):28-35 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35

Контактная информация:

\* Левиашвили Ж.Г. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Corresponding author:

\* Leviashvili Zh.G., 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya, d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone.: (812) 4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Fraser синдром (OMIM#219000; ORPHA:2052; МКБ-10:Q87.0) – орфанное заболевание, характеризующееся множественными пороками развития (криптофтальмом, синдактилией, аномалией почек и респираторной системы, урогенитального тракта) с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–5].

D. Fraser (1962) диагностировал и описал у членов двух неродственных семей криптофтальмию, связанную с другими отклонениями в развитии, в сочетании с синдактилией, пороками развития почек, половых органов, гипертелоризмом и другими пороками [6].

По данным опубликованной литературы, фенотип Fraser синдрома у детей и взрослых характеризуется широким клиническим полиморфизмом [6–14]. Fraser синдром может привести к летальному исходу до или вскоре после рождения ребенка. Частота Fraser синдрома колеблется в диапазоне 15–25% (примерно 1 из 200 000 новорожденных). Эпидемиологическое исследование с использованием данных EUROCAT среди европейского населения показало минимальную оценочную распространенность, 0,2 случая Fraser синдрома на 100 000 рождений, статистически в западной части Европе больше случаев по сравнению с остальной Европой ( $p=0,0003$ ) [1, 2, 15]. Частота близкородственных браков в семьях с Fraser синдромом оценивается от 15 до 30% [1–3, 15, 16]. Терминология синдрома представлена в табл. 1.

Fraser синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлен нарушением процессов апоптоза и эпителиально-мезенхимальных взаимодействий из-за дефектов эпидермальной

адгезии в период эмбрионального развития [1, 16].

#### **Характеристика генотипа Fraser синдрома**

Fraser синдром обусловлен мутациями в трех генах: *FRAS1*, *FREM2* и *GRIP1* (табл. 2) [1, 3, 16–19, 27]. Белки *FRAS1* и *FREM2* (кодируемые генами *FRAS1* и *FREM2*) являются частью группы белков, называемых комплексом FRAS/FREM. У эмбрионов комплекс Fraser, состоящий из семейства белков внеклеточного матрикса *FRAS1/FREM2*, обеспечивает взаимодействия эпителиально-соединительной ткани [1, 3]. Этот комплекс особенно важен в период эмбрионального развития до рождения. Одна из функций комплекса – закрепить верхний слой кожи, соединяя его базальную мембрану с нижним слоем кожи. Комплекс FRAS/FREM также участвует в правильном развитии других органов и тканей, включая почки. Мутации в любом из этих генов нарушают образование комплекса FRAS/FREM [1, 3, 16–20]. Отсутствие этого комплекса в базальной мембране кожи приводит к отслоению верхнего слоя кожи, в результате чего в процессе развития образуются волдыри, нарушающие правильное формирование определенных структур до рождения, что приводит к криптофтальму и кожной синдактилии. Мутации гена *FRAS1* являются наиболее частой причиной, составляющей около половины случаев Fraser синдрома. Мутации генов *FREM2* и *GRIP1* встречаются реже, в небольшом проценте случаев [1, 3, 16, 21–22]. Потеря экспрессии компонентов комплекса Fraser приводит к Fraser синдрому [1]. Белки *FRAS1/FREM2* обуславливают развитие почек, созревание клубочков [1, 20, 21].

Таблица 1 / Table 1

#### **Терминология синдрома Syndrome terminology**

Синдром синдактилии криптофтальма	Cryptophthalmos syndactyly syndrome
Синдром криптофтальма	Cryptophthalmos syndrome
Криптофтальм с другими пороками развития	Cryptophthalmos with other malformations
Синдром Фрейзера	Fraser's syndrome
Синдром Фрейзера–Франсуа	Fraser–Francois syndrome
Синдром Мейера–Швиккерата	Meyer–Schwickerath syndrom
Синдром Ульриха–Фейхтигера	Ullrich–Feichtiger syndrome

Таблица 2 / Table 2

#### **Генотипические варианты Fraser синдрома OMIM [3] Genotypic variants of Fraser syndrome according OMIM [3]**

Локализация	Фенотип	Тип наследования	Фенотип MIM номер	Ген/локус	Номер MIM ген/локуса
4q21.21	Fraser syndrome 1	AR	219000	FRAS1	607830
12q14.3	Fraser syndrome 3	AR	617667	GRIP1	604597
13q13.3	Fraser syndrome 2	AR	617666	FREM2	608945

**Fraser синдром 1 (FRASRS1)** обусловлен гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене *FRAS1*, картированном на хромосоме 4q21, кодирующем белок FRAS1 субъединицу 1 комплекса внеклеточного матрикса. Зарегистрировано 27 мутаций гена *FRAS1* [3, 14, 16, 23].

J.E. Pitera et al. (2008) указывают на то, что FRAS1 представлен в эпителии зачатка мочеточника и активируется в нефроне после мезенхимального/эпителиального перехода [20]. Дефицит FRAS1 нарушает экспрессию в формирующихся нефронах и подоцитах клубочков плода, вызывает дефектные взаимодействия между зачатком мочеточника и мезенхимой [3, 17–20].

**Fraser синдром 2 (FRASRS2)** обусловлен мутацией в гене *FREM2*, картированном на хромосоме 13q13, кодирующем белок 2 внеклеточного матрикса, связанный с FRAS1. Белок FREM2 экспрессируется в нервной трубке, глазах, эктодерме и мезенхиме конечностей, развивающихся почках, небе и легких, а также в производных энтодермы. Белок FREM2 обеспечивает субстрат для морфогенетической перестройки ткани во время эмбриогенеза [1, 3, 22].

**Fraser синдром 3 (FRASRS3)** вызван мутацией в гене *GRIP1*, картированном на хромосоме 12q14, кодирующем белок, взаимодействующий с глутаматным рецептором [3]. Белок GRIP1 необходим для нормальных взаимодействий клетка–матрица во время раннего эмбрионального развития, обеспечивает связывание и перемещение белков FRAS1 и FREM2 в нужную область клетки для образования комплекса FRAS/FREM. Мутации гена *GRIP1* приводят к нарушению формирования комплекса FRAS/FREM [1, 3]. Отсутствие комплекса FRAS/FREM в базальной мембране кожи приводит к отслоению верхнего слоя кожи, вызывая образование волдырей в период эмбрионального развития. Волдыри препятствуют правильному формированию определенных структур до рождения, что приводит к криптофтальму и кожной синдактилии [1, 3]. K. Takamiya et al. (2004) обнаружили, что потеря белка Grip1 ведет к образованию субэпидермальных геморрагических волдырей, агенезии почек, синдактилии или полидактилии и криптофтальму [21]. GRIP1 участвует в развитии нейронов [1, 3].

#### **Характеристика фенотипа Fraser синдрома у детей**

Фенотип Fraser синдрома вариабелен, чаще ассоциирован с пороками развития почек, глаз, уха, носа, гортани, скелета, реже с пороками сердца, дыхательной системы [1–5, 15, 19, 24–26]. Fraser

синдром характеризуется множественными пороками развития – односторонней или двусторонней криптофтальмией, синдактилией, односторонней или двусторонней почечной агенезией и генитальными аномалиями, аномалиями органов – уха, носа и горла.

**Аномалии органов глаз** чаще проявляются выраженным сужением глазной щели (криптофтальм) или полным отсутствием (анофтальм), недоразвитием (сужением) или полным отсутствием (атрезия) слезных протоков. Криптофтальм – наиболее частая аномалия у пациентов с Fraser синдромом. Оба глаза обычно полностью покрыты кожей, в некоторых случаях отмечается односторонняя или частичная криптофтальмия. При криптофтальмии глаза также отмечают деформацию глазных яблок (срастание с покрывающей их кожей) /или микрофтальмию / или анофтальмию. Патология глаз приводит к ухудшению или потере зрения. Также могут отсутствовать брови или ресницы [2, 3, 25–28].

В литературе описаны асимметрия лица, поднятые вверх глазные щели, гипертелоризм, низкий рост волос, широкий нос и / или переносица (8–84%), короткая шея, расщелина губы и неба (11%), высокое «готическое небо» (12%), неправильный прикус, скученность зубов, гипоплазия зубов, наддесневой камень, микродонтия, сохраненные молочные зубы, гиподонтия [1–4, 29–32].

**Аномалии почек и мочевой системы:** односторонняя /двусторонняя гипоплазия или агенезия почек. Сочетанные аномалии развития почек и мочевыводящих путей классифицируют как САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), который включает почечную гипоплазию или агенезию, кистозную дисплазию, кистоз почек, гидронефроз, удвоение, дистопию почек, пиелоуретральную или инфравезикальную обструкцию, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, задний клапан уретры [1–4, 15, 16, 24]. САКУТ сопровождается рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, прогрессированием в хроническую болезнь почек (ХБП) [1, 33, 34].

A.M. Slavotinek, C.J. Tiff (2002) оценили частоту пороков развития почек у 117 пациентов с Fraser синдромом [2]. Наиболее частые аномалии почек и мочевых путей при Fraser синдроме: одно/двусторонняя агенезия почек, одно/двусторонняя агенезия почек с агенезией мочеточника, кистозная дисплазия почек /кистоз почек, односторонняя или двусторонняя гипоплазия почек, мегауретер, агенезия мочевого пузыря, гипопластический мочевой пузырь с уретрой или без уретры [2].

Описаны при Fraser синдроме у детей единственная дистопированная почка, двусторонняя агенезия почечной артерии, удвоение левой почки, гидронефроз, дисплазия почек, гипертрофированный мочевой пузырь, экстрофия мочевого пузыря, атрезия передней уретры с деформацией мочевого пузыря, двусторонним гидронефрозом, мегауретер [1, 2, 24, 33, 34].

**Генитальные аномалии** включают крипторхизм и псевдогермафродитизм у мужчин и маскулинизацию наружных гениталий у женщин с гипертрофией клитора, атрезией влагалища, сращением малых половых губ, часто двурогую матку, аномалии развития и проходимости яичников, неоднозначные гениталии. Fraser синдром сопровождается гипогонадизмом [35, 36].

**Аномалии уха, носа и горла** включают снижение слуха за счёт врождённых дефектов ушной раковины, сужения/атрезии наружного слухового прохода, недоразвития барабанной полости среднего уха и ячеистой структуры клеток сосцевидного отростка (склеротический тип строения сосцевидного отростка). Другими редкими пороками являются аномальные и/или низко посаженные уши, диспластическая ушная раковина, гипопластические ноздри, стеноз или атрезия хоан [1, 3].

**Аномалиями верхних дыхательных путей** являются сужение просвета гортани, что провоцирует нехватку воздуха или удушье у детей. Сужение просвета гортани диагностируют в 21–83 % случаев [37, 38]. Подсвязочный стеноз и мембраны гортани или атрезия гортани и трахеи являются наиболее частыми аномалиями при Fraser синдроме [1–5, 38].

**Костно-мышечные аномалии** включают частичную синдактилию (сросшиеся пальцы), дефект окостенения черепа, диастаз – расхождение прямых мышц живота, лобковый симфиз, двустороннюю дисплазию тазобедренного сустава и коленной чашечки. Кожная синдактилия встречается на верхних и нижних конечностях (у большинства – сращение кожи между тремя средними пальцами) [1–5, 16, 19].

**Аноректальные аномалии** представлены атрезией/стенозом анального канала, атрезией толстой кишки [39]. У пациентов с Fraser синдром описаны диастаз лонного симфиза, смещение пупка, пупочная грыжа, аномалия развития брыжейки тонкой кишки, провоцирующая спаечную болезнь [1].

**Пороки сердца** при Fraser синдроме встречаются у пациентов в 6–13 % (коарктация аорты, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, дэкстрокardia и транспозиция сосудов, гипертрофия левого желудочка, гипертрофическое сердце, вариант Эбштейна аномалии) [1–3]. Пациенты с Fraser синдромом имеют предрасположенность к инфекционному эндокардиту [29].

#### **Критерии диагностики Fraser синдрома**

Диагноз Fraser синдрома основан на выявлении основных (криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной системы, гениталий, семейного анамнеза, указывающего на близкородственный брак) и второстепенных критериев (врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенения черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа) [1, 3–5, 24, 40].

Первыми авторами, которые сообщили о критериях диагноза Fraser синдрома, были I.T. Thomas et al. (1986). В дальнейшем M.M. Van Haelst et al. (2007) представили пересмотр диагностических критериев Fraser синдрома, добавлены аномалии дыхательных путей и органов мочевой системы к основным критериям, исключены умственная отсталость и расщелины губы/неба в качестве критериев (табл. 3) [1, 24].

#### **Пренатальная диагностика**

P.A. Boyd et al. (1988) предположили, что пренатальная диагностика с помощью ультразвукового исследования глаз, пальцев и почек должна выявлять тяжелую форму синдрома [41]. Диагностика Fraser синдрома с использованием ультразвукового исследования на 18-й неделе беременности

Таблица 3 / Table 3

### **Пересмотренные диагностические критерии Fraser синдрома [24]**

#### **Revised diagnostic criteria for Fraser syndrome**

Основные критерии	Major criteria
Синдактилия	Syndactyly
Криптофтальм	Cryptophthalmos spectrum
Аномалии органов мочевыводящего тракта	Urinary tract abnormalities
Аномалии гениталий	Ambiguous genitalia
Аномалии гортани и трахеи	Laryngeal and tracheal anomalies
Положительный семейный анамнез	Positive family history
Второстепенные критерии	Minor criteria
Аноректальные дефекты	Anorectal defects
Диспластические уши	Dysplastic ears
Дефекты окостенения черепа	Skull ossification defects
Пупочные аномалии	Umbilical abnormalities
Носовые аномалии	Nasal anomalies

\*Fraser синдром диагностируют при наличии трех основных критериев или двух основных и двух второстепенных, или одного основного и четырех второстепенных критериев [24].

ности возможна, если присутствуют 2 из следующих признаков: обструктивная уропатия, микрофтальмия, синдактилия и маловодие [1]. Пренатальная диагностика Fraser синдрома в основном основана на выявлении агенезии почек и атрезии гортани, семейного анамнеза с указанием на близкородственный брак [42–45].

Почечные аномалии, синдактилия и криптофтальм, присутствующие более чем в 90 % случаев пренатальной и постнатальной диагностики, могут редко обнаруживать при УЗИ при маловодии, которое препятствует пренатальному распознаванию основных диагностических критериев Fraser синдрома [41–45].

Прерывание беременности может быть рекомендовано при ранней диагностике, особенно при агенезии почек или атрезии гортани у плода [42]. В европейских странах до 82 % случаев беременностей в этой ситуации прерываются по медицинским показаниям. По показаниям проводится абдоминальная эхография для диагностики аномалий мочевой и половой систем [45]. Дефекты окостенения черепа оценивают с помощью рентгенографии и/или компьютерной томографии [1]. Во всех случаях диагностики Fraser синдрома необходима генетическая консультация [46].

#### **Молекулярно-генетическая диагностика**

Молекулярная диагностика Fraser синдрома методом целевого секвенирования панели генов *FRAS1*, *FREM2*, *GRIP1* устанавливает клинико-генетический диагноз [46].

#### **Лечение пациентов с Fraser синдромом**

Ведение пациентов осуществляется совместно педиатром, нефрологом, отоларингологом, сурдологом, челюстно-лицевым хирургом, офтальмологом, генетиком, анестезиологом.

#### **Офтальмологические пороки развития**

Криптофтальм представляет собой проблему при хирургической реконструкции и визуальной реабилитации [1]. Периокулярное хирургическое лечение включает рассечение спаек роговицы от ороговевшей роговицы, трансплантацию слизистой оболочки, переключаящего лоскута века с последующим разделением и дальнейшее увеличение нижнего века по мере необходимости. S. Lessa et al. (2011) представили двухэтапную хирургическую реконструктивную процедуру для коррекции аномалий верхнего века и глазной луковицы при криптофтальме (методика Мастарда с фиксацией транспонированного лоскута нижнего века на поднимающую мышцу) [47, 48]. Дисгенезия слезной системы и дакриоцистоцеле – врожденная непроходимость носослезного протока у

пациентов с Fraser синдромом встречается редко [25, 26]. Эндоскопическая эндоназальная оценка через носовую полость осуществляется с целью диагностики дакриоцистоцеле и при необходимости дренирования и марсупиализации [26].

#### **Пороки развития почек**

Согласно масштабным исследованиям NAPRTCS (2007), основными заболеваниями, приводящими к формированию ХБП, являются сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей САКУТ: обструктивные уропатии, гипоплазия и дисплазия почек, пузырно-мочеточниковый рнфлюкс, рефлюкс-нефропатия [24, 33, 34]. Диагностика САКУТ включает инструментальные методы исследования – УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторную урографию, микционную цистографию, статическую реносцинтиграфию, магнитно-резонансную и компьютерную томографию. Лабораторный скрининг выявляет у пациентов протеинурию, гипопропротеинемию, гипоальбуминемию [33].

Хирургическое лечение включает проведение эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса с имплантацией пластического материала под заднюю стенку подслизистой части мочеточника для создания адекватного клапанного механизма уретровезикального соустья; антирефлюксных операций, целью которых является создание адекватного клапанного механизма путем удлинения и фиксации подслизистой части пораженного мочеточника (операции Лиха–Грегуара, Коэна, Политано–Ледбеттера, уретероцистонеостомия и др.); пиелопластики и лапароскопической пиелопластики; урологической операции с формированием уретеропиелоанастомоза; уретероцистонеоанастомоза, лапароскопического уретероцистоанастомоза.

Ренопротективная терапия предусматривает восстановление адекватной уродинамики, ликвидацию микробно-воспалительного процесса, поддержание нормального артериального давления, назначение препаратов, осуществляющих перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q, янтарная кислота, цитохром C), кофакторов энзимных реакций энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, тиамин и др.), антиоксидантов и мембраностабилизаторов (витамины C, E, B<sub>6</sub>, B<sub>15</sub>, рибоксин).

В терминальной стадии ХБП осуществляют детям проведение заместительной почечной терапии гемодиализом или перитонеальным диализом и трансплантацией почки [33, 40].

При необходимости применения хирургического лечения у пациентов с Fraser синдромом могут возникнуть проблемы при интубации трахеи из-за стеноза голосовой щели. J.D. Mathers et al. (2014) сообщили о возникновении затруднения или невозможности интубации трахеи из-за стеноза голосовой щели (20%) у пациентов с Fraser синдромом [49]. Нарушения дыхательных путей представляют собой фактор риска смерти в младенчестве и раннем детстве, и надлежащее лечение может быть затруднено из-за высокой частоты рецидивов, особенно в случае перепонки гортани [1, 38, 49–50]. Трахеостомия при рождении может быть необходима для проходимости дыхательных путей и сохранения жизни пациента [49–51]. В других случаях следует исследовать ларинготрахеальные изменения, чтобы предвидеть трудную/невозможную интубацию. Прямая ларингоскопия и эндоскопическое измерение дыхательных путей проводятся для оценки степени тяжести голосовой перепонки в соответствии с классификацией Коэна и подвязочного стеноза по шкале Коттона–Майера [38, 49]. Крикотрахеальная резекция является адекватной альтернативой хирургическому лечению при стенозе голосового аппарата с нарушением подвязочного давления и наличии мембраны гортани [38].

Существует связь между наличием зубного налета, пародонтоза и хроническим заболеванием легких, особенно пневмонией. Важно соблюдать гигиену полости рта с целью уменьшения количества биопленок с применением хлоргексидина и повидон-йода [29–32], восстановления окклюзии путем установки зубных имплантатов [31, 32].

Таблица 4 / Table 4

**Выживаемость пациентов с Fraser синдромом по данным литературы [2]**  
**Survival of patients with Fraser syndrome according to the literature [2]**

Возраст выживания пациентов с Fraser синдромом	Количество пациентов
До 4 нед	5
До 1 года	16
1–10 лет	16
10–20 лет	8
<b>Старше 20 лет</b>	<b>2</b>
Возраст не указан, жив	18
Мертворожденный или самопроизвольный аборт	8
Прерывание беременности	15
Умерли на первой неделе жизни	24
Умер на первом году жизни	4

Прогноз Fraser синдрома у детей серьезный. Показатели выживаемости низкие, дети умирают в возрасте до одного года (25% в течение первого года жизни в большинстве случаев из-за аномалий органов дыхательной или мочевой системы) [1, 2, 15, 24]. В табл. 4 показана выживаемость пациентов с Fraser синдромом по данным А.М. Slavotinek, С.Ж. Tiffit (2002) [2].

Пациенты доживают до 20 лет и более, описаны 5 пациентов с Fraser синдромом старше 20 лет (см. табл. 4) [1, 2, 15, 24]. Самыми частыми причинами смерти детей, умерших в первую неделю жизни, были стеноз/атрезия гортани или респираторная недостаточность, обструктивная урпатия или двусторонняя почечная агенезия, или комбинация стеноза гортани и пороков развития почек. Выживаемость пациентов более 20 лет отмечена при отсутствии тяжелых пороков развития органов мочевой и дыхательной систем.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы указывают на полиморфизм клинического фенотипа редкого (орфанного ORPHA:2052) заболевания – Fraser синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, который у детей характеризуется сочетанными аномалиями глаз, почек, гортани, носа и ушей, гениталий, сердца, кишечника. В результате проведения молекулярно-генетических исследований получена информация о патогенезе Fraser синдрома, обусловленного мутациями генов *FRAS1*, *FREM2*, *GRIP*. Молекулярно-генетическое исследование доказывает редкое заболевание, требует генетического консультирования. Основными критериями диагностики фенотипа Fraser синдрома у детей являются: криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной систем, гениталий, семейного анамнеза, указывающего на близкородственный брак; второстепенными: врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенения черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа. Прогноз Fraser синдрома у детей серьезный. Показатели выживаемости детей первого года жизни с Fraser синдромом составляют 25%. Особую важность для прогноза исхода приобретают пренатальная и неонатальная диагностика Fraser синдрома, осуществление совместного лечения и ведения ребенка офтальмологом, отоларингологом, сурдологом, нефрологом, урологом, челюстно-лицевым хирургом и другими специалистами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES

1. Bouaoud J, Olivetto M, Testelin S, Dakpe S, Bettoni J, Devauchelle B. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case. *International J of Oral and Maxillofacial Surgery* 2020;49(10):1245–1253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.007>
2. Slavotinek AM, Tiffet CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002;39(9):623–633
3. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders # 219000 – Fraser syndrome [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2020; <https://www.omim.org/entry/219000>
4. ORPHA:2052 Fraser syndrome [Electronic resource]. 2020 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=2052](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2052)
5. Fraser GR. Our genetical 'load'. A review of some aspects of genetical variation. *Annals of Human Genetics* 1962;25(4):387–415. doi: [10.1111/j.1469-1809.1962.tb01774.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1962.tb01774.x)
6. Beylerian M, Hugo J, Hadjadj È, Beylerian H, Denis D. Fraser syndrome: Case report. *J Fr Ophthalmol* 2018;41(10):489–490. doi: [10.1016/j.jfo.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.04.006)
7. Brimo Alsaman MZ, Agha S, Sallah H, Badawi R, Kitaz MN, Assani A, Nawfal H. Bilateral anophthalmia and intrahepatic biliary atresia, two unusual components of Fraser syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):358. doi: [10.1186/s12884-020-03048-x](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03048-x)
8. Dumitru A, Costache M, Lazaroiu AM, Simion G, Secara D, Cirstoiu M, Emanoil A, Georgescu TA, Sajin M. Fraser Syndrome – a Case Report and Review of Literature. *Maedica (Bucur)* 2016;11(1):80–83. PMID: 28465758
9. Touré A, Diomandé IA, Nouraly H, Béréte R, Koffi KV, Kodjikian L. [Bilateral cryptophthalmos in Fraser syndrome: Case report and review of the literature]. *J Fr Ophthalmol* 2015;38(5):97–100. doi: [10.1016/j.jfo.2014.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.09.022)
10. BouSSION S, LYONNET S, VAN DER ZWAAG B, VOGEL MJ, SMOL T, MEZEL A, MANOUVRIER-HANU S, VINCENT-DELORME C, VANLERBERGHE C. Fraser syndrome without cryptophthalmos: Two cases. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103839. doi: [10.1016/j.ejmg.2020.103839](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103839)
11. Брюханова НО, Мещерякова ТИ, Жилина СС, Зинченко РА, Сидоренко ЕЕ, Климчук ОВ. Синдром Фрейзера (описание клинического случая). *Детская больница @ detskaya-bolnitsa* 2014;1(55) 41–44
12. Bryuhanova NO, Meshcheryakova TI, Zhilina SS, Zinchenko RA, Sidorenko EE, Klimchuk OV. Fraser Syndrome (case report). *Detskaya bol'nica @detskaya-bolnitsa* 2014;1(55) 41–44
13. Abdalla EM, Zayed LH, Issa NM, Amin AK. Fraser syndrome: Phenotypic variability and unusual findings in four Egyptian families. *Egypt J of Med Hum Genet* 2016;17(2):233–238. doi: [10.1016/j.ejmhg.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2015.10.004)
14. Mbonda A, Endomba FT, Kanmounye US, Nkeck JR, Tochie JN. Diagnosis of Fraser syndrome missed out until the age of six months old in a low-resource setting: a case report. *BMC Pediatr* 2019;19(1):292. doi: [10.1186/s12887-019-1673-6](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1673-6). PMID: 31438902
15. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Издательство «Левша», СПб., 2015. 103 с.
16. Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Handbook of hereditary syndromes with kidney pathology in children. Publishing house "Levsha", SPb., 2015. 103 p.
17. Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E et al. Fraser Syndrome: Epidemiological Study in a European Population. *Am J Med Genet Part A* 2013;161(5):1012–1018. doi: [10.1002/ajmg.a.35839](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35839)
18. van Haelst MM, Maiburg M, Baujat G, Jadeja S, Monti E, Bland E et al. Molecular study of 33 families with Fraser syndrome new data and mutation review. *Am J Med Genet A* 2008;146A(17):2252–2257. doi: [10.1002/ajmg.a.32440](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32440)
19. Midro AT, Stasiewicz-Jarocka B, Borys J, Hubert E, Skotnicka B, Hassmann-Poznańska E, Sierpińska T, Panasiuk B, Schanze D, Zenker M. Two unrelated families with variable expression of Fraser syndrome due to the same pathogenic variant in the FRAS1 gene. *Am J Med Genet A* 2020;182(4):773–779. doi: [10.1002/ajmg.a.61495](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61495)
20. Ozemri Sag S, Gorukmez O, Gorukmez O, Ture M, Sahinturk S, Topak A, Gulten T, Schanze D, Yakut T, Zenker M. A novel mutation in the FRAS1 gene in a patient with Fraser syndrome. *Genet Couns* 2015;26(1):21–27. PMID: 26043503
21. Hines EA, Verheyden JM, Lashua AJ, Larson SC, Branchfield K, Domyan ET et al. Syndactyly in a novel Fras1rdf mutant results from interruption of signals for interdigital apoptosis. *Developmental Dynamics* 2016;245(4):497–507. doi: [10.1002/dvdy.24389](https://doi.org/10.1002/dvdy.24389)
22. Pitera JE, Scambler PJ, Woolf AS. Fras1, a basement membrane-associated protein mutated in Fraser syndrome, mediates both the initiation of the mammalian kidney and the integrity of renal glomeruli. *Hum Mol Genet* 2008;17(24):3953–3964. doi: [10.1093/hmg/ddn297](https://doi.org/10.1093/hmg/ddn297)
23. Takamiya K, Kostourou V, Adams S, Jadeja S, Chalepakis G, Scambler PJ et al. A direct functional link between the multi-PDZ domain protein GRIP1 and the Fraser syndrome protein Fras1. *Nat Genet* 2004;36(2):172–177. doi: [10.1038/ng1292](https://doi.org/10.1038/ng1292)
24. Lloreda-Garcia JM, González-Rodríguez JD, Leante-Castellanos JL. Fraser syndrome caused by a new mutation in the FREM2 gene. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(3):207–208. doi: [10.1016/j.anpedi.2014.04.009](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.009)
25. Nayak SS, Salian S, Shukla A, Mathew M, Girisha KM. Variable presentation of Fraser syndrome in two fetuses and a novel mutation in FRAS1. *Congenital Anomalies* 2017;57(3):83–85. doi: [10.1111/cga.12188](https://doi.org/10.1111/cga.12188)
26. van Haelst MM, Scambler PJ, Fraser Syndrome Collaboration Group, Hennekam RCM. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):3194–203. doi: [10.1002/ajmg.a.31951](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31951)
27. Ali M, Gupta S, Patel A, Naik M. Lacrimal Drainage Anomalies in Fraser Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34(1):92–93. doi: [10.1097/IOP.0000000000001026](https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001026)
28. Falls ME, Rabinowitz MP, Carrasco JR, Rabinowitz MR. Endoscopic Management of Lacrimal System Dysgenesis and Dacryocystoceles in Fraser Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Allergy Rhinol (Providence)* 2018;9. doi: [10.1177/2152656718804905](https://doi.org/10.1177/2152656718804905)
29. Beylerian M, Hugo J, Hadjadj È, Beylerian H, Denis D. Fraser syndrome: Case report. *J Fr Ophthalmol* 2018;41(10):489–490. doi: [10.1016/j.jfo.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.04.006)
30. Brimo Alsaman MZ, Agha S, Sallah H, Badawi R, Kitaz MN, Assani A, Nawfal H. Bilateral anophthalmia and intrahepatic biliary atresia, two unusual components of Fraser syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):358. doi: [10.1186/s12884-020-03048-x](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03048-x)
31. Hassona Y, Kharoub H, Scully C. Oral healthcare in Fraser syndrome. *Spec Care in Dentist* 2017;37(5):263–266. doi: [10.1111/scd.12247](https://doi.org/10.1111/scd.12247)
32. Gallottini M, Llanos AH, Romito GA, Romano MM, de Oliveira FB, de Rezende NPM. Oral manifestations and rehabilitation in Fraser syndrome: A case report. *Spec Care Dentist* 2018;38(4):249–254. doi: [10.1111/scd.12297](https://doi.org/10.1111/scd.12297)
33. Keene EJ, Day PF. Case report: hypodontia and short roots in a child with Fraser syndrome. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011;12(4):216–218
34. de Oliveira TL, de Sant'Anna GR. Fraser Syndrome-Oral Manifestations and a Dental Care Protocol. *Case Reports in Dentistry* 2014; Article ID 486108, 5 pages. doi: [10.1155/2014/486108](https://doi.org/10.1155/2014/486108)
35. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017;21(3):69–74. doi: [10.24884/1561-6274-2017-3-69-74](https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-69-74)

Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nefrologiya* 2017;21(3):69–74 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74

34. Smith JM, Stablein DM, Munoz R et al. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11(4):366–373

35. Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10(8):476–487. doi: 10.1038/nrendo.2014.83

36. Mizuno K, Nakane A, Nishio H, Moritoki Y, Kamisawa H, Kurokawa S, Kato T, Ando R, Maruyama T, Yasui T, Hayashi Y. Involvement of the bone morphogenetic protein/SMAD signaling pathway in the etiology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract accompanied by cryptorchidism. *BMC Urol* 2017;17(1):112. doi: 10.1186/s12894-017-0300-9.PMID: 29197384

37. Izadi F, Ahmadi A, Zobairy H, Bakhti S, Hirbod H, Safdarian M. Fraser syndrome with laryngeal webs: Report of two cases and a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(11):1959–1962. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.08.043

38. Francom CR, Best CA, Eaton RG, Pepper V, Onwuka AJ, Breuer CK et al. Clinical validation and reproducibility of endoscopic airway measurement in pediatric aerodigestive evaluation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;116:65–69. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.004

39. Narang M, Kumar M, Shah D. Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. *Indian J Pediatr* 2008;75(2):189. doi: 10.1007/s12098-008-0030-9

40. Наследственные болезни почек у детей. Ред. НД. Савенкова. Левша. СПб., СПб., 2020; 440

Hereditary kidney disease in children. Edited by ND. Savenkova. Levsha SPb, SPb., 2020; 440 (In Russ.)

41. Boyd PA, Keeling JW, Lindenbaum RH. Fraser syndrome (cryptophthalmos-syndactyly syndrome): a review of eleven cases with postmortem findings. *Am J Med Genet* 1988;31(1):159–168. doi: 10.1002/ajmg.1320310119

42. Tuuli MG, Odibo AO. 128 – Fraser Syndrome. In: Copel JA, D'Alton ME, Feltovich H, Gratacós E, Krakow D, Odibo AO et al., editors. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care* (Second Edition). Elsevier; 2018. 547–549.e1

43. Tessier A, Sarreau M, Pelluard F, André G, Blesson S, Bucourt M et al. Fraser syndrome: features suggestive of prenatal diagnosis in a review of 38 cases. *Prenat Diagn* 2016;36(13):1270–1275. doi: 10.1002/pd.4971

44. De Bernardo G, Giordano M, Di Toro A, Sordino D, De Brasi D. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome: a matter of life or death? *Ital J Pediatr* 2015;41:86. doi: 10.1186/s13052-015-0195-6

45. Kornacki J, Sowińska-Seidler A, Socha M, Ropacka M, Jamsheer A. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome using routine ultrasound examination, confirmed by exome sequencing: Report of a novel homozygous missense FRAS1 mutation. *Congenital Anomalies* 2017;57(1):37–38. doi: 10.1111/cga.12177

46. Chen H. Fraser Syndrome. In: Chen H, editor. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Springer New York, New York, NY; 2017. p. 1143–1151

47. Lessa S, Nanci M, Sebastião R, Flores E. Two-stage reconstruction for eyelid deformities in partial cryptophthalmos. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011;27(4):282–286. doi: 10.1097/IOP.0b013e318201d627

48. Tran AQ, Lee BW, Alameddine RM, Korn BS, Kikkawa DO. Reconstruction of Unilateral Incomplete Cryptophthalmos in Fraser Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33(3S Suppl 1):73–75. doi: 10.1097/IOP.0000000000000450.PMID: 25811163

49. Mathers JD, Breen TM, Smith JH. Delivery of anaesthesia and complications for children with Fraser syndrome: a review of 125 anaesthetics. *Paediatr Anaesth* 2014; 24:1288–1294

50. Crowe S, Westbrook A, Bourke M, Lyons B, Russell J. Impossible laryngeal intubation in an infant with Fraser syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004;14(3):276–278

51. Alvaréz-Neri H, Morán VF, De La Torre C, Villamor P, Penchyna Grub J. Airway features in Fraser syndrome: Case report and literature review. *International J of Pediatr Otorhinolaryngology Extra* 2017;18:16–18. doi: 10.1016/j.pedex.2017.09.004

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, зав. кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID 0000-0002-9415-4785

#### About the authors:

Prof., Zhanna. G. Leviashvili MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics, professor. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Prof., Nadezhda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 15.01.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 15.01.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© С.В. Байко, 2021

УДК 616.63-008.6-036.22 : 579.842.15-099.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42

С.В. Байко\*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ШИГА-ТОКСИНОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

### РЕФЕРАТ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС), ассоциированный с шига-токсином *E. coli* (STEC), относится к наиболее частым причинам острого почечного повреждения у детей раннего возраста. Доля STEC-ГУС среди всех вариантов ГУС составляет до 90 %. Не все STEC являются патогенными для человека, а те, которые вызывают заболевание (геморрагический колит, ГУС), относятся к энтерогеморрагическим *E. coli* (EHEC). К основным патогенам, вызывающим STEC-ГУС, относится серотип *E. coli* O157:H7, реже серотипы O26, O80, O103, O121, O145. EHEC присутствуют в виде нормальной микрофлоры у крупного рогатого скота, но также может обнаруживаться у коз, овец, свиней, цыплят, собак, крыс. Заражение может произойти при употреблении недостаточно термически обработанного говяжьего фарша, непастеризованного молока, воды, включая водопроводную и из открытых водоемов и бассейнов, от инфицированного человека и при посещении ферм, зоопарков. Эпидемиологический анамнез должен тщательно оцениваться у каждого пациента с ГУС, учитывая ежегодные вспышки данного заболевания в различных регионах мира. В последние годы активно обсуждается вопрос о переносе шига-токсина (Stx) из кишечника в кровь и из крови к органам-мишеням в виде микровезикул, стенкой которых является наружная оболочка *E. coli* и клеток крови. Это позволяет Stx избежать ответа иммунной системы человека. В статье подробно изложены механизмы заражения и экспрессии генов патогенности EHEC, описано влияние Stx на эндотелиальные клетки, экспрессию молекул адгезии и воспалительных хемокинов, активацию альтернативного пути комплемента, которые обуславливают развитие ГУС.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсином *E. coli*, STEC-ГУС, эпидемиология, патофизиология

S.V. Baiko\*

## EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH SHIGA TOXIN (LITERATURE REVIEW)

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

### ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) associated with shiga toxin *E. coli* (STEC) is one of the most common causes of acute kidney injury in young children. The share of STEC-HUS among all HUS variants is up to 90%. Not all STECs are pathogenic to humans, and those that cause disease (hemorrhagic colitis, HUS) are referred to as enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC). The main pathogens causing STEC-HUS include the serotype *E. coli* O157: H7, less often serotypes O26, O80, O103, O121, O145. EHEC exist as normal microbiota in cattle, but can also be found in goats, sheep, pigs, chickens, dogs, and rats. Infection can occur when using undercooked ground beef, unpasteurized milk, water, including tap water and from open ponds and pools, from an infected person and when visiting farms and zoos. The epidemiological history should be carefully assessed in each patient with HUS, taking into account the annual outbreaks of this disease in different regions of the world. In recent years actively discussed the issue of the transfer of shiga toxin (Stx) from the intestine to the blood and from the blood to target organs in the form of microvesicles, the wall of which is the outer shell of *E. coli* and blood cells. This allows Stx to escape the response of the human immune system. The article describes in detail the mechanisms of infection and expression of pathogenic genes of EHEC, the effect of Stx on endothelial cells, on expression of adhesion molecules and inflammatory chemokines, activation of the alternative complement pathway, which determine the development of HUS.

**Keywords:** hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin *E. coli*, STEC-HUS, epidemiology, pathophysiology

Для цитирования: Байко С.В. Эпидемиология и патофизиология гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с шига-токсином (обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(3):36-42. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42

For citation: Baiko S.V. Epidemiology and pathophysiology of hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):36-42 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42

Контактная информация:

\*Байко С.В. 220016, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, профессор. Тел.: +375 (17) 250-37-61 E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5860-856X

Corresponding author:

\*Baiko S.V. 220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo Av. 83, Belarusian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)2503761 E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5860-856X

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается одной из лидирующих причин острого почечного повреждения в педиатрической практике. ГУС – это тромботическая микроангиопатия (ТМА) с тяжелой неиммунной (Кумбс-отрицательной) гемолитической анемией и тромбоцитопенией с преобладанием в клинической картине острого почечного повреждения [1].

Синдромы с признаками ТМА охватывают широкую группу различных заболеваний, патологическим признаком которых является артериольный и капиллярный тромбоз. Эти сосудистые тромбозы затем приводят к клиническим признакам микроангиопатического гемолиза, сопровождающегося шизоцитозом, повышением уровня лактатдегидрогеназы и снижением концентрации гаптоглобина крови, снижению количества тромбоцитов вследствие их потребления и повреждению органов, чаще почек и мозга [2].

В настоящее время нет общепризнанной классификации ТМА. Один из ее последних вариантов представлен V. Brocklebank и соавт. [2] (таблица).

Многие годы ГУС классифицировали на 2 варианта: постдиарейный (ГУС Д «+») и атипичный ГУС – при отсутствии в продроме диареи (ГУС Д «-»). С 2005 года ГУС стали разделять на две большие группы: ассоциированный с диареей и шига-токсином (Stx-ГУС), который включал ГУС, вызванный шигаподобным токсином *E. coli* (STEC-ГУС) или шига-токсином *Shigella dysenteriae type 1*, и ГУС, неассоциированный с

шига-токсином (non-Stx-ГУС), включавший атипичный ГУС, ГУС, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*, и вторичный ГУС [1, 3]. Последнее десятилетие термин Stx-ГУС заменен на типичный ГУС (тГУС).

Термин шига-токсин продуцирующий *E. coli* (STEC) относится к штаммам *E. coli*, которые приобрели способность вырабатывать шига-токсин вследствие переноса бактериофагами гена этого токсина в их геном. Однако не все STEC являются патогенными для человека, а та часть из них, которые вызывают заболевание (геморрагический колит, ГУС), называются энтерогеморрагическими *E. coli* (EHEC) [4]. Патогенность большинства EHEC обусловлена наличием участка хромосомы, который называется локусом энтероцитарного стирания (LEE) и кодирует систему секреции типа 3, адгезин, называемый интимином, и его рецептор (рисунок). Интимин, кодируемый геном *eae*, обеспечивает тесное прикрепление бактерии к эпителию кишечника, вызывая специфическое гистопатологическое повреждение «прикрепления и удаления» микроворсин энтероцитов. *Eae* является одним из генов, используемых в настоящее время для молекулярной диагностики энтеропатогенных *E. coli* (EPEC). EHEC, несущая LEE, относится к типичной, а без LEE – к атипичной STEC [5]. Атипичные EHEC обладают другими факторами адгезии, такими как аутоагглютинирующий адгезин (Saa) или регулятор транскрипции AggR, который характерен для энтероагрегацион-

Таблица / Table

**Классификация ТМА**  
**Classification of TMA (thrombotic microangiopathies)**

Категория	Варианты ТМА
Первичная: наследственная	Атипичный ГУС (аГУС) с мутацией генов компонентов системы комплемента Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) с мутацией гена <i>ADAMTS13</i> <sup>1</sup> <i>DGKE</i> <sup>2</sup> – ТМА с мутацией гена диацилглицеролкиназы-ε <i>cbiC</i> <sup>3</sup> – ТМА с генетически детерминированным дефицитом кобаламина С
Первичная: приобретенная	аГУС с антителами к фактору Н ТТП с антителами к <i>ADAMTS13</i> <sup>1</sup>
Вторичная	Ассоциированная с беременностью HELLP-синдром <sup>4</sup> На фоне злокачественной артериальной гипертензии <i>De novo</i> ТМА после пересадки солидных органов, красного костного мозга При приеме ряда лекарственных средств На фоне гломерулярных / аутоиммунных заболеваний Ассоциированная со злокачественными опухолями
ТМА, связанная с инфекцией	STEC-ГУС, индуцированный шига токсином <i>E. coli</i> SPA-ГУС, ассоциированный со <i>Streptococcus pneumoniae</i> ВИЧ-ассоциированная ТМА Другие инфекции
Неуточненная	–

Примечание. <sup>1</sup>ADAMTS13 – металлопротеаза, расщепляющая фактор фон Виллебранда; <sup>2</sup>DGKE – диацилглицеролкиназа-ε; <sup>3</sup>cbiC – кобаламин С; <sup>4</sup>HELLP-синдром включает гемолиз, повышение активности ферментов печени и тромбоцитопению.  
Notes: <sup>1</sup>ADAMTS13 – metalloprotease, cleaving factor von Willerbrand; <sup>2</sup>DGKE – diacylglycerol kinase-ε; <sup>3</sup>cbiC – cobalamin C; <sup>4</sup>HELLP syndrome includes hemolysis, increased liver enzyme activity and thrombocytopenia.

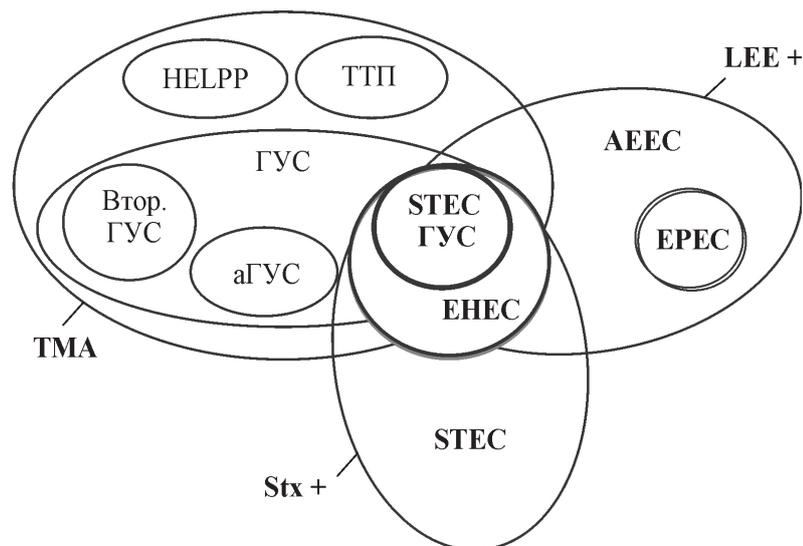


Рисунок. Номенклатура тромботических микроангиопатий и патогенных *E. coli* [5].

Figure. Nomenclature of thrombotic microangiopathies and pathogenic *E. coli* [5].

Примечание. STEC-ГУС: ГУС, ассоциированный с *Escherichia coli*, продуцирующими шига-токсин; Stx + : бактерии, продуцирующие шига-токсин; ЕНЕС: энтерогеморрагическая *E. coli* (представлена патогенными серотипами STEC для человека); LEE + : бактерии, экспрессирующие локус энтероцитарного стирания; *E. coli*, экспрессирующие гены *Stx* и *LEE* («типичный» STEC); АЕЕС: *E. coli* прикрепления и удаления микроворсин энтероцитов; ЕПЕС: энтеропатогенные *E. coli*

Notes: STEC-HUS: Shiga toxin *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome; Stx +: Shiga toxin-producing bacteria; ЕНЕС: enterohemorrhagic *E. coli* (represents STEC serotypes pathogenic to humans), LEE +: locus of enterocyte effacement-expressing bacteria, *E. coli* expressing both Stx and LEE genes ("typical" STEC); АЕЕС: attaching and effacing *E. coli*; ЕПЕС: enteropathogenic *E. coli*

ной кишечной палочке (ЕАЕС) и присущ штамму O104: Н4 ЕНЕС, приведшему к вспышке ГУС в Германии в 2011 году [5, 6].

Общая заболеваемость ГУС в Западной Европе составляет от 0,36 (0,51) в Австрии и 0,5 случаев в Финляндии и Норвегии до 0,71 (1,71) в Германии и 1,0 случая во Франции на 100 000 детей в возрасте <15 лет (<5 лет) [7–10]. В Восточной Европе таких крупномасштабных эпидемиологических исследований ранее не проводилось, за исключением Республики Беларусь, где, по данным 2005–2014 гг., определена заболеваемость ГУС – 1,5 (3,9) случая на 100 000 детского населения в возрасте <15 лет (<5 лет) [11].

STEC-ГУС составляет до 90% всех случаев ГУС и встречается, преимущественно, у детей в возрасте моложе 5 лет и пожилых, с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола [7–12]. Заболеваемость STEC-ГУС имеет сезонные колебания с пиком в летние месяцы [7–11]. Отмечаются также региональные различия заболеваемости в рамках одной страны, так, во Франции чаще ГУС болеют дети северо-западных и центральных регионов страны [8]. В большинстве случаев это спорадические случаи ГУС, но в ряде стран описаны эпидемические вспышки заболевания [6, 13, 14].

В Северной Америке и Западной Европе наиболее частой причиной STEC-ГУС является серотип *E. coli* – O157:H7, который выявляется у 20–65% пациентов [7, 12, 15, 16]. Другие серотипы *E. coli* встречаются реже, так, во Франции (2007–2016 гг.) и Финляндии (2000–2016 гг.) частота встречаемости серотипов *E. coli* у детей была следующая: O157 – 23% / 66,1%, O26 – 11% / 10,7%, O80 – 8% / –, O121 – / 7,1%, O145 – 1,5%

/ 3,6% и единичные случаи O10, O55, O111, O146 и др. [7, 8]. Специфический гибридный штамм *E. coli* O104:H4 с энтерогеморрагическими и энтероагрегационными свойствами был выделен во время эпидемической вспышки ГУС в Германии в 2011 году [6].

Выделяемые *E. coli* токсины обозначаются номерами: шига-подобный токсин-1 (Stx 1) практически идентичен шига-токсину, выделяемому *S. dysenteriae* типа 1 (различие в одной аминокислоте), и на 50% гомологичен шига-подобному токсину-2 (Stx2). Как Stx1, так и Stx2 относятся к АВ5 голотоксинам с молекулярной массой 70 кДа, состоящими из одной единицы А массой 32 кДа и пяти единиц В массой по 7,7 кДа [3]. Каждая В-субъединица содержит два функциональных домена: рецептор-связывающий домен, определяющий тропизм молекулы токсина к определенным клеткам, и транслокационный домен, доставляющий А-субъединицу через липидный слой на плазматическую мембрану или в эндосому клетки-мишени [15]. Несмотря на сходные последовательности, Stx1 и Stx2 повреждают ткани по-разному и в разной степени, что подтверждается более высокой патогенностью штаммов *E. coli*, образующих только Stx2 [3, 7]. Для того, чтобы стандартизировать номенклатуру Stx, F. Scheutz и соавт. (2012) создали классификацию, основанную на филогенетических особенностях последовательности аминокислот токсина [17]. Согласно этой классификации, термин Stx без порядкового номера применяется только к токсину, продуцируемому *Shigella dysenteriae* типа 1, а Stx-подтипы, выделяемые *E. coli*, обозначаются Stx1a, Stx1c, Stx1d и Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g [15, 17], семейство которых позже было до-

полнено Stx2h, Stx2k [18, 19]. Эта классификация интересна не только для биологической характеристики STEC, но и для клинических целей, поскольку от STEC-подтипа зависят особенности эпидемиологии, тяжесть течения инфекционного процесса и исход заболевания [15]. Например, присутствие Stx2 тесно связано с геморрагическим колитом и ГУС по сравнению с Stx1 или с наличием обоих генов [5]. Подтипы Stx2: Stx2a (ранее называемый Stx2), Stx2c и Stx2d активированный ассоциированы с высоким риском ГУС у человека [5, 20]. Несколько исследований выявили связь между Stx подтипом и эпидемиологическими особенностями. Было установлено, что от Stx-подтипа зависит степень выделения STEC во внешнюю среду и, следовательно, риск передачи инфекции человеку [15]. И хотя большинство подтипов Stx впервые были обнаружены у крупного рогатого скота и в продуктах из говядины, не все штаммы являются «коровьими и бычьими». Например, Stx1c часто обнаруживается в фекалиях овец, Stx2e частый вариант STEC, вызывающий отечную болезнь свиней, Stx2f был выявлен в испражнениях диких голубей, а новый подтип Stx2h выделен у диких гималайских сурков [5, 15, 18]. Считается, что подтипы Stx2e и Stx2f крайне редко вызывают заболевание у человека, тем не менее, Stx2f подтип ЕНЕС встречается чаще, чем ранее предполагалось. Во избежание гиподиагностики в настоящее время рекомендуется при определении STEC с помощью ПЦР охватывать все Stx подтипы [15].

После 4–7 дней инкубационного периода у инфицированных STEC пациентов появляется диарея (до 60 % гемоколит), и у около 10–15 % из них в последующие 2–10 дней развивается ГУС [21]. В недавнем исследовании E. Ylinen и соавт. (2020) заболеваемость STEC-ГУС составила 22 % от инфицированных STEC, а также установлено, что риск развития ГУС связан с возрастом младше 3 лет (OR 2,36, CI 1,40–3,99,  $p < 0,005$ ), выделением в стуле Stx2 [OR 9,74 (2,29–41,33),  $p = 0,002$ ], Stx2a [OR 16,64 (6,36–43,54),  $p < 0,001$ ] [7]. У 5–10 % со STEC-ГУС отсутствует предшествующая диарея в анамнезе, что обуславливает необходимость микробиологического исследования кала у всех пациентов с ГУС [15].

Энтерогеморрагические *E. coli*, продуцирующие шига-подобный токсин, представляют собой группу грамотрицательных бактерий, которые существуют в виде нормальной микрофлоры у жвачных животных, в основном у крупного рогатого скота, а также могут обнаруживаться у коз, овец,

свиней, цыплят, собак, крыс. Пациенты могут быть заражены при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса, невымытых овощей и фруктов, непастеризованного сока, молочных продуктов, воды, включая ее проглатывание при купании в открытых водоемах и бассейнах [5]. Передача STEC может быть от человека к человеку, учитывая необходимость небольшого количества *E. coli* O157: H7 для инфицирования – <700 бактерий [22], и встречалась в детских садах и учреждениях, где находятся пациенты, нуждающиеся в длительном уходе [5, 7]. Заражение также может произойти при контакте с животными, которые являются носителями патологических штаммов *E. coli*, или их выделениями (например, при посещении ферм, зоопарков) [21]. В литературе также описан клинический случай ГУС у новорожденного ребенка вследствие заражения от матери, которая была бессимптомной носительницей STEC-инфекции [23]. В странах, где потребление сырого мяса выше, STEC-инфекция является эндемичной с высокой заболеваемостью ГУС, например, достигая 12,2 случаев на 100 000 детского населения в возрасте <5 лет в Аргентине [21].

В крупном эпидемиологическом исследовании, включавшем 1215 детей со STEC-ГУС и проведенном во Франции (2007–2016 гг.), установлены предполагаемые причины инфицирования: употребление в пищу сырого молока (5 %) или сыра на основе сырого молока (22 %), говяжьего фарша (54 %), включая случаи недостаточной его термической обработки, купание в бассейне или открытых водоемах (19 %), контакт с сельскохозяйственными животными (20 %) [8]. По данным мета-анализа E. Kintz и соавт. (2017), включавшего 31 исследование, наиболее частой причиной инфицирования STEC является употребление в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса в 19 % случаев, передача от человека к человеку – в 15 %, реже вследствие контакта с животными – в 14 % или посещения фермерских хозяйств – в 12 % [24].

Штаммы ЕНЕС, продуцирующие шига-токсин, после приема внутрь с пищей или водой колонизируются в кишечнике. На начальном этапе происходит колонизация терминальных отделов подвздошной кишки, а затем бактерии опускаются в толстую кишку и специфически прикрепляются к энтероцитам, вызывая гистоморфологические повреждения «прикрепления и стирания» [5]. Взаимодействие мембраносвязанных гистициновых сенсорных киназ QseC и QseE энтерогеморраги-

ческих *E. coli* с бактериальным аутоиндуктором (AI-3), продуцируемым нормальной микрофлорой кишечника, и двумя гормонами (адреналином / норадреналином) хозяина приводит к увеличению их аутофосфорилирования с последующей передачей фосфора трем регуляторам ответа (RR): QseB, QseF и KdpE, которые контролируют экспрессию генов вирулентности ЕНЕС. QseB отвечает за экспрессию жгутиков и подвижность, KdpE – за экспрессию локуса LEE, а QseF – за экспрессию шига-токсина. Этот трехсторонний сигнальный путь должен строго контролироваться, поскольку жгутики и система секреции типа 3 (Т3SS) являются очень энергозатратными, а экспрессия шига-токсина приводит к лизису бактериальной клетки [5, 25].

Во время инфекции ЕНЕС отсутствуют инвазия тканей и бактериемия, и если не происходит экспрессии шига-токсина, то их патологический эффект становится идентичным энтеропатогенным *E. coli*, вызывающим водянистую диарею [4].

В случае активации ЕНЕС с экспрессией всех генов вирулентности происходит лизис бактериальной клетки с высвобождением свободного шига-токсина в просвет кишечника или заключенного в микровезикулы, оболочка которых представлена наружной мембраной *E. coli*. Для реализации патологических эффектов Stx необходимо связывание его В-субъединицы со специфическим рецептором – глоботриазилцерамидом (Gb3 / CD77). Нормальные энтероциты не экспрессируют Gb3. Считается, что Stx, включая Stx внутри микровезикул, транслоцируется через плотное соединение кишечного эпителия и связывается с Gb3-рецептором, экспрессированным на клетках Панета, которые находятся в глубоких криптах энтероцитов кишечника. Это осуществляется либо парацеллюлярным транспортом во время миграции нейтрофилов, или Gb3-независимого транцитоза и макропиноцитоза [5].

Stx, несмотря на отсутствие Gb3-рецепторов на эпителиальных клетках кишечника, косвенно способствует нарушению кишечного барьера, воздействуя на собственную пластинку слизи оболочки, а Stx2, а не Stx1, оказывает прямое повреждающее действие на крипты [26].

Из-за поврежденного эпителиального слоя, трансмиграции гранулоцитов и активных транспортных процессов, независимых от Gb3 / CD77-рецепторов, Stxs достигают субэпителиальных слоев кишечной стенки, индуцируя развитие тромботической микроангиопатии в капиллярах и артериолах [5, 7].

После повреждения кишечного эпителия и эндотелия Stx поступает в кровоток, где связывается с клетками крови и разносится к органам-мишеням. Из-за быстрого связывания Stx с клетками крови и тканей период его полураспада в сыворотке составляет менее 5 мин, поэтому к моменту развития ГУС он может уже не определяться в крови. Экспрессия Gb3-рецепторов у людей ограничена подоцитами, эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла (наибольшее количество в эндотелии почечных клубочков), тромбоцитами, В-лимфоцитами герминативного центра, эритроцитами (представлен Pk-антигеном) и нейронами [5, 21].

Шига-токсин связывается с Gb3-рецепторами на нейтрофилах, моноцитах, тромбоцитах и эритроцитах крови. *In vivo* такая связь продемонстрирована с тромбоцитами и нейтрофилами [7]. С одной стороны, Stx использует клетки крови для собственной транспортировки к клеткам-мишеням. С другой стороны – его прямое воздействие на эти клетки может индуцировать последующие звенья патогенеза [15]. Если нейтрофилы принимают самое непосредственное участие в переносе Stx и его передаче высокоаффинным рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток, то активированные моноциты демонстрируют повышенную секрецию двух важных провоспалительных медиаторов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), которые усиливают экспрессию Gb3-рецепторов в почечных клубочках, что делает их эндотелий еще более чувствительным к действию токсина [15]. Неблагоприятный исход ГУС ассоциирован с повышенным количеством нейтрофилов, которые могут переносить большее количество шига-токсина, а дополнительное повреждающее действие на клетки-мишени также оказывают протеазы, высвобождаемые из активированных нейтрофилов [3]. Большинство клеток крови, с которыми связывается Stx, резистентны к его цитотоксическому действию, а тромбоциты и лейкоциты активируются под его воздействием [21].

Токсин может высвобождаться из клеток крови в виде микровезикул, стенка которых представлена частью оболочек этих клеток, что позволяет Stx уклоняться от иммунного ответа хозяина [21]. После поглощения микровезикул эндотелиальными клетками почечных клубочков и перитубулярных капилляров происходит высвобождение Stx. Кроме того, Stx может высвобождаться из микровезикул до взаимодействия с эндотелиальными клетками органа-мишени, взаимодействуя в дальнейшем с Gb3-рецепторами.

Субъединица В шига-токсина связывается с Gb3 на поверхности клетки-мишени, и комплекс Stx-Gb3 индуцирует мембранную инвагинацию, которая способствует его эндоцитозу внутрь клетки. Далее Stx активируется путем расщепления фуриновыми протеазами субъединицы А на энзимически активный фрагмент А1 и А2, которые удерживаются дисульфидными связями в эндосоме. Stx избегает лизосомального пути метаболизма и направляется в эндоплазматическую сеть (ретроградный транспорт), где дисульфидные связи ослабевают. Субъединица А1 транслоцируется в цитоплазму (антеградный транспорт), где отщепляет остаток аденина от 28S РНК рибосомальной субъединицы 60S, тем самым ингибируя синтез белка и вызывая гибель клетки [7].

Сосудистая дисфункция является отличительной чертой патофизиологического действия шига-токсина и ранним предвестником неблагоприятного исхода ГУС. Повреждение клеток микроциркуляторного русла связано с прямым цитотоксическим действием Stx на эндотелий, нарушением гемостаза, усилением высвобождения хемокинов и активацией системы комплемента [27]. При воздействии сублетальных концентраций шига-токсина происходит ремоделирование экспрессии различных генов эндотелиальными клетками, а не их гибель [28]. Общий эффект заключается в том, что эндотелиальные клетки приобретают протромбогенный фенотип, экспрессируя повышенные уровни тканевого фактора, высвобождая повышенные уровни фактора Виллебранда и активируя тромбоциты через CXCR4/CXCR7 / SDF-1 путь. Кроме того, Stx стимулирует экспрессию молекул адгезии и воспалительных хемокинов, тем самым усиливая цитотоксичность Stx и способствуя адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что, в свою очередь, усугубляет тромбоз и повреждение тканей. При более высоких концентрациях Stx запускает эндотелиальный апоптоз и отслоение клеток, обнажая субэндотелиальное пространство, которое богато протромбогенным тканевым фактором и коллагеном. В результате Stx-опосредованных изменений эндотелиального фенотипа развивается протромбогенное состояние, о чем свидетельствуют более высокие концентрации в плазме фрагментов протромбина, тканевого активатора плазминогена и D-димеров у детей со STEC-ГУС в сравнении с пациентами с неосложненной инфекцией [5].

Активация альтернативного пути комплемента у пациентов с ЕНЕС-ГУС подтверждается выявлением низких уровней С3 [5, 7, 11, 29–31] и

увеличением количества продуктов деградации комплемента крови, таких как Вb, С3а и растворимого С5b–С9. Уровни Вb и С5b–С9 коррелировали с наличием олигурии [30]. У детей с ГУС во время острой фазы заболевания циркулирующие в крови микровезикулы, сформированные из наружной оболочки тромбоцитов и моноцитов, несли на своей поверхности С3 и С9, а на агрегатах тромбоцитов и моноцитов выявлялись С3 депозиты [31]. С3-депозиты также обнаружены на эритроцитах, а С3 и С9 – на микровезикулах, отделившихся от эритроцитов [32]. Отложения С5b–С9 определялись в нефробиоптатах при ЕНЕС-ГУС. Исследования *in vitro* показали, что Stx способен непосредственно активировать комплемент в дополнение к его цитотоксическим эффектам. Stx2 связывается с фактором комплемента Н и его регуляторами [5]. Кроме того, Stx2 индуцирует экспрессию Р-селектина на поверхности эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла, который связывает и активирует С3-комплемент альтернативного пути, что приводит к образованию тромбов в модели STEC-ГУС на мышцах [33].

Таким образом, обширное повреждение эндотелия и активация клеток крови у пациентов с ЕНЕС-ГУС приводят к вторичной активации комплемента, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему повреждению клеток и поддержанию склонности к тромбообразованию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1035–1050. doi:10.1681/ASN.2004100861
2. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(2):300–317. doi:10.2215/CJN.00620117
3. Байко СВ. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). *Нефрология и диализ* 2007;9(4):370–377  
Baiko SV. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinic, diagnostic, treatment (Part 1). *Nephrology and Dialysis* 2007;9(4):370–377 (In Russ.)
4. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity [published correction appears in *Nat Rev Microbiol* 2013;11(2):141]. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(1):26–38. doi:10.1038/nrmicro2265
5. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)* 2020;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067.
6. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):671–676. doi:10.1016/S1473-3099(11)70165-7
7. Yläinen E, Salminen S, Halkilahti J, et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol* 2020;35(9):1749–1759. doi:10.1007/s00467-020-04560-0

8. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill* 2019;24(8):1800068. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800068
9. Jenssen GR, Hovland E, Bjerre A et al. Incidence and etiology of hemolytic-uremic syndrome in children in Norway, 1999–2008—a retrospective study of hospital records to assess the sensitivity of surveillance. *BMC Infect Dis* 2014;14:265. doi:10.1186/1471-2334-14-265
10. Gerber A, Karch H, Allerberger F et al. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002;186(4):493–500. doi:10.1086/341940
11. Байко СВ, Сукало АВ, Судновская КА. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование). *Нефрология и диализ* 2016;18(3):282–299
- Baiko SV, Sukalo AV, Sudnovskaya KA. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study). *Nephrology and Dialysis* 2016;18(3):282–299 (In Russ.)
12. Byrne L, Jenkins C, Launder N et al. The epidemiology, microbiology and clinical impact of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in England, 2009–2012. *Epidemiol Infect* 2015;143(16):3475–3487. doi:10.1017/S0950268815000746
13. Allerberger F, Wagner M, Schweiger P et al. *Escherichia coli* O157 infections and unpasteurised milk. *Euro Surveill* 2001;6(10):147–151. doi:10.2807/esm.06.10.00379-en
14. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C et al. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982–2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11(4):603–609. doi:10.3201/eid1104.040739.
15. Эмирова XM, Толстова EM, Каган МЮ и др. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli*. *Нефрология* 2016;20(2):18–32
- Emirova K, Tolstova EM, Kagan OM et al. Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(2):18–32. (In Russ.)
16. Harkins VJ, McAllister DA, Reynolds BC. Shiga-Toxin *E. coli* Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. *Curr Pediatr Rep* 2020;8:16–25. doi: 10.1007/s40124-020-00208-7
17. Scheutz F, Teel LD, Beutin L et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J Clin Microbiol* 2012;50(9):2951–2963. doi:10.1128/JCM.00860-12.
18. Bai X, Fu S, Zhang J et al. Identification and pathogenomic analysis of an *Escherichia coli* strain producing a novel Shiga toxin 2 subtype. *Sci Rep* 2018;8(1):6756. doi: 10.1038/s41598-018-25233-x
19. Yang X, Bai X, Zhang J et al. *Escherichia coli* strains producing a novel Shiga toxin 2 subtype circulate in China. *Int J Med Microbiol* 2020;310(1):151377. doi: 10.1016/j.ijmm.2019.151377
20. Orth D, Grif K, Khan AB et al. The Shiga toxin genotype rather than the amount of Shiga toxin or the cytotoxicity of Shiga toxin in vitro correlates with the appearance of the hemolytic uremic syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(3):235–242. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2007.04.013
21. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Hemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(2):123–148. doi.org/10.1111/joim.12546
22. Tuttle J, Gomez T, Doyle MP et al. Lessons from a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections: insights into the infectious dose and method of widespread contamination of hamburger patties. *Epidemiol Infect* 1999;122(2):185–192. doi:10.1017/s0950268898001976
23. Stritt A, Tschumi S, Kottanattu L et al. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of a low-pathogenic stx2b harboring shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):114–116. doi: 10.1093/cid/cis851
24. Kintz E, Brainard J, Hooper L, Hunter P. Transmission pathways for sporadic Shiga-toxin producing *E. coli* infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220(1):57–67. doi:10.1016/j.ijheh.2016.10.011
25. Parker CT, Russell R, Njoroge JW et al. Genetic and Mechanistic Analyses of the Periplasmic Domain of the Enterohemorrhagic *Escherichia coli* QseC Histidine Sensor Kinase. *J Bacteriol* 2017;199(8):e00861-16. doi:10.1128/JB.00861-16
26. Pradhan S, Karve SS, Weiss AA et al. Tissue Responses to Shiga Toxin in Human Intestinal Organoids. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;10(1):171–190. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.02.006
27. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2010;25(11):2231–2240. doi: 10.1007/s00467-010-1522-1
28. Petruzzello-Pellegrini TN, Moslemi-Naeini M, Marsden PA. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence* 2013;4(6):556–563. doi:10.4161/viru.26143
29. Байко СВ, Сукало АВ, Бураковский АИ. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента C3 и C4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2017;21(3):39–46. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-39-46
- Baiko SV, Sukalo AV, Burackovski AI. Diagnostic value of blood NGAL, complement proteins C3 and C4, immunoglobulins in children with hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):39–46. (In Russ.)
30. Ferraris JR, Ferraris V, Acquier AB, et al. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Exp Immunol* 2015;181(1):118–125. doi: 10.1111/cei.12601
31. Ståhl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2011;117(20):5503–5513. doi:10.1182/blood-2010-09-309161
32. Arvidsson I, Ståhl AL, Hedström MM et al. Shiga toxin-induced complement-mediated hemolysis and release of complement-coated red blood cell-derived microvesicles in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2015;194(5):2309–2318. doi: 10.4049/jimmunol.1402470
33. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 2011;187(1):172–180. doi:10.4049/jimmunol.1100491

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

#### Сведения об авторе:

Проф. Байко Сергей Валерьевич, д-р мед наук  
220016, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского,  
д. 83. Белорусский государственный медицинский университет,  
1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375 (17) 250-37-61  
E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5860-856X

#### Information about author

Prof. Sergey V. Baiko MD, PhD, DMedSci  
220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo Av. 83, Belarusian  
State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone:  
+375(17)2503761 E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-  
0001-5860-856X

Поступила в редакцию: 01.11.2020

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 01.11.2020

Accepted for publication: 26.03.2021

© Е.В. Гунькова, А.А. Вялкова, И.В. Зорин, 2021  
УДК 616.63-008.6-053.2 : 616.34-008.314.4.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51

*Е.В. Гунькова, А.А. Вялкова\*, И.В. Зорин*

## ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИАРЕЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

### РЕФЕРАТ

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развиваются неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек. Гемолитико-уремический синдром является основной причиной острого повреждения почек у детей до 5 лет. Гемолитико-уремический синдром является одной из причин прогрессирования почечной дисфункции у детей с формированием хронической болезни почек. Клиническая картина гемолитико-уремического синдрома характеризуется мультиорганными проявлениями с симптомами острого повреждения почек, поражением желудочно-кишечного тракта, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и гемостаза. В статье представлены данные современной литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу и клинической картине ГУС у детей, собственные научные результаты по клинико-параклинической характеристике типичного гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, острое почечное повреждение, дети

*E. V. Gunkova, A. A. Vyalkova\*, I. V. Zorin*

## HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN CHILDREN, ASSOCIATED WITH DIARRHEA (LITERATURE REVIEW)

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

### ABSTRACT

Typical hemolytic-uremic syndrome (tGUS) is an acute disease in which non-immune microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal damage develop against the background of infection-related diarrhea in the prodromal period. Hemolytic-uremic syndrome is the main cause of acute kidney injury in children under 5 years of age. Hemolytic-uremic syndrome is one of the causes of the progression of renal dysfunction in children with the formation of chronic kidney disease. The clinical picture of hemolytic-uremic syndrome is characterized by multi-organ manifestations with symptoms of acute renal damage, damage to the gastrointestinal tract, nervous, cardiovascular, respiratory systems and hemostasis. The article presents the data of modern literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical picture of HUS in children, own scientific results on the clinical and paraclinical characteristics of a typical hemolytic-uremic syndrome in children of the Orenburg region.

**Keywords:** Hemolytic-uremic syndrome, acute kidney injury, children

Для цитирования: Гунькова Е.В., Вялкова А.А., Зорин И.В. Гемолитико-уремический синдром у детей, ассоциированный с диареей (обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(3):43-51. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51

For citation: Gunkova E. V., Vyalkova A. A., Zorin I. V. Hemolytic-uremic syndrome in children, associated with diarrhea (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):43-51 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-3-43-51

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из наиболее актуальных проблем педиатрии и нефрологии детского возраста в связи с тяжестью течения заболевания, склонностью к прогрессированию, высокой летальностью и нерешенными вопросами ранней диагностики и лечения.

Контактная информация:

\*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

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развиваются неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек (ОПП) [1].

Corresponding author:

\*A.A. Vyalkova. 460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875; E-mail: k\_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

ГУС является основной причиной острого почечного повреждения у детей в возрасте до 5 лет [2, 3]. У 70% детей, перенесших типичный ГУС, функция почек восстанавливается. Однако у 20–50% детей после перенесенного ГУС отмечаются долгосрочные последствия поражения почек с прогрессированием почечной дисфункции, при этом у 9–18% детей, перенесших ГУС, формируется хроническая болезнь почек (ХБП) [2, 4]. По данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA, 3–4,6% случаев терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) являются исходом ГУС [5, 6]. В Оренбургской области в структуре причин ХБП у детей с ГУС составляет 4,4% и в 3,5% случаях является причиной тХПН [7, 8] (рис.1). Летальность при ГУС в остром периоде составляет 3–12% [9, 10].

Частота типичного ГУС у детей составляет 1,5–2,1 случая, в возрасте до 5 лет – 6 случаев на 100 000 детского населения в год [12]. Известно, что в Москве частота заболеваемости ГУС составляет 2–3 случая, в Московской области – 4–5 случаев [13], в Самарской области – 1–2,5 случая на 100 000 детского населения в год [14]. В Республике Беларусь средняя ежегодная заболеваемость ГУС составляет 3,9 случая (2,7–5,3) на 100 000 детского населения в возрасте менее 5 лет и 1,5 (1–2) случая на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. Известны эндемичные районы типичного ГУС: Аргентина, Бангладеш, ЮАР, штат Калифорния в США, в которых частота ГУС достигает 10,5 случая на 100 000 человек в год [15].

Для ГУС характерны спорадические случаи. В мире зарегистрированы эпидемические вспышки в США, Японии, Канаде. Вспышка кишечной инфекции в Германии в 2011 году, вызванная *Escherichia coli* O104:H4, ассоциировала с ГУС у 19% заболевших [16]. В США ГУС развивался после перенесенной кишечной инфекции у детей до 5 лет в 12,9% случаев, в возрасте от 5 лет до 9,9 года – в 6,8%, у детей старше 10 лет – в 8% случаев [17]. В последние годы в различных регионах России отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости ГУС [18, 19].

Известно, что для типичного гемолитико-уремического синдрома характерна сезонность заболеваемости с ростом в период с июня по сентябрь, что связывают с активацией кишечной инфекции в этот период [20]. По данным многих исследований, четкой половой характеристики заболевших ГУС не прослеживается [9, 21].

В Оренбургской области за период с 2000 по 2020 год отмечается ежегодный рост заболеваемо-

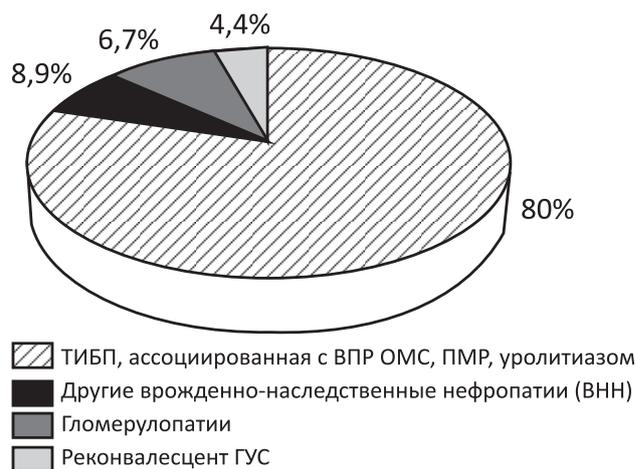


Рисунок 1. Структура хронической болезни почек у детей Оренбургской области (А.А. Вялкова, С.А.Чеснокова, 2020 г.) [11]

Figure 1. Structure of chronic kidney disease in children of the Orenburg region (A. A. Vyalkova, S. A. Chesnokova, 2020) [11]

сти ГУС: всего зарегистрировано 86 случаев ГУС у детей. При этом в 96,5% (n=83) диагностирован типичный вариант ГУС; в 4,4% (n=3) случаев верифицирован атипичный ГУС. Наиболее часто ГУС диагностирован у детей грудного – 10,5% (n=9) и раннего – 63% (n=54) возраста, реже (n=23) – в возрасте старше 3 лет, с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек (51,2%, n=44; 48,8%; n=42 соответственно, p>0,005). Средний возраст детей с ГУС составил 2,54±0,29 года. Заболеваемость ГУС в большинстве случаев имела спорадический характер. Эпидемические вспышки зарегистрированы в разных районах области и были малочисленные: в мае 2015 года зарегистрировано 5 случаев, в июне 2016 года – 6 случаев ГУС у детей. Выявлена сезонность заболеваемости ГУС у детей Оренбургской области с пиком заболеваемости в мае и июне.

В настоящее время известна этиологическая характеристика ГУС [22]. Большинство авторов определяют гемолитико-уремический синдром, преимущественно, инфекционного генеза, связанный с кишечной палочкой серотипа O157:H7 (STEC) [23]. Этот серотип обладает уникальным биохимическим свойством с отсутствием ферментации сорбитола, что позволяет отличать его от других фекальных *E.coli*.

Известно более 100 серотипов *Escherichia coli*. В качестве возбудителей ГУС выделяют *Escherichia coli* серотипы O111:H8; O103:H2; O121; O145; O26 и O113 [24, 25], которые имеют более тяжелое течение в отличие от серотипа O157:H7. Некоторые бактерии: *Salmonella typhi* murium, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *pseudomonas*, *bacteroides* не образуют шигоподоб-

ный токсин, но имеют этиологическую роль в развитии ГУС. Наряду с бактериальной инфекцией, причиной ГУС в 10% случаев является вирусная инфекция: Influenza, Epstein barr, Coxsackieviruses, Echoviruses, Adenoviruses, Rotoviruses, ВИЧ [26]. Вспышка кишечной инфекции, осложненная гемолитико-уремическим синдромом, в г. Омске была вызвана сочетанной инфекцией – энтерогеморрагической *E.coli* O157:H7 с ротавирусами и норовирусами, что формирует микст-патологию и увеличивает риск осложнений. В развивающихся странах Азии и Африки тГУС в 13% случаев возникает при инфекции, вызванной шига-токсин-продуцирующей *Shigella dysenteriae*, серотип 1 с высоким уровнем летальности до 36% [27].

Основным источником инфекции STEC является крупный рогатый скот, который считают природным резервуаром для *Escherichia coli*. Для возникновения заболевания достаточно 50–100 микроорганизмов *Escherichia coli* O157:H7 [28]. После перорального приема зараженной пищи или воды *E.coli* O157:H7 достигает кишечника, колонизирует его и вырабатывает токсин. При этом в отличие от *Sh.dysenteriae* не развивается токсинемия. Подавляющее большинство (80%) лиц с инфекцией, вызванной *Escherichia coli*, имеют признаки самоограничивающегося характера и не формируют ГУС [29]. Вместе с тем, в 5–15% случаев гастроэнтероколита, этиологическим фактором которого является энтерогеморрагическая кишечная палочка *E. coli*, развивается ГУС [30]. Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС недостаточно изучена, но имеются научные данные о зависимости прогрессирования болезни от микробиологических свойств *E. coli* [31]. Однако факторы, предрасполагающие к прогрессированию кишечной инфекции, вызванной энтерогеморрагической кишечной палочкой к ГУС, не определены [29]. По данным многофакторного исследования, установлены критерии неблагоприятного исхода ГУС у детей: лейкоцитоз – более  $20 \times 10^9$ /л, длительность анурии – более 8 сут, превышение уровня АлАТ – выше верхней границы нормы более чем в 3,5 раза [32].

Изучена структура основного фактора вирулентности кишечной палочки O157:H7 шиготоксина (веротоксин), который запускает каскад реакций, приводящих к развитию дисфункции эндотелия с потерей антикоагулянтных свойств и формированию тромботической микроангиопатии [28, 33].

Известны несколько подтипов шиготоксина, наиболее изученными из которых являются Stx-1

и Stx-2. (Stx-1<sub>a</sub>, Stx-1<sub>c</sub>, Stx-1<sub>d</sub>, Stx-2<sub>a</sub>, Stx-2<sub>b</sub>, Stx-2<sub>c</sub>, Stx-2<sub>d</sub>, Stx-2<sub>e</sub>, Stx-2<sub>f</sub>, Stx-2<sub>g</sub>) [34]. Различные штаммы *E. coli* выделяют один из двух видов токсина Stx, обладающих большей патогенностью, от которых зависит тяжесть течения ГУС. Доказано, что Stx-2a приводит к развитию ГУС, тогда как при воздействии Stx-1 чаще развивается энтероколит [35].

Шиготоксин состоит из двух субъединиц: субъединица А, которая обладает цитотоксическим эффектом, и субъединица В, которая отвечает за связывание токсина со специфическими рецепторами глоботриозилкерамид (Gb<sub>3</sub>). Шиготоксин-рецепторы обнаружены в эндотелии почек, кишечника, ЦНС, нейтрофилах, моноцитах и эритроцитах, но наибольшее скопление Gb<sub>3</sub>-рецепторов – в гломерулярных эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клетках и подоцитах [36].

Попадая в кишечник, *E. coli*, выделяя металлопротеазу StcE, расщепляет слизистый барьер и проникает к энтероцитам, фиксируется к эпителию с помощью рецептора Tir. После чего выделенный шиготоксин через субъединицу В фиксируется к рецепторам глоботриозилкерамид (Gb<sub>3</sub>) и, связываясь с ним, транспортируется в клетку [37, 38].

Шиготоксин проникает и распределяется в кровеносном русле в результате связи с полиморфно-ядерными нейтрофилами, с чем связывают неблагоприятное течение и прогноз ГУС у детей с выраженным лейкоцитозом периферической крови. Аффинитет Stx-рецепторов на поверхности полиморфно-ядерными нейтрофилами в 100 раз ниже, чем аффинитет рецепторов на поверхности эндотелия клубочков [39]. Связываясь со специфическими рецепторами и проникая в клетку, шиготоксин (субъединица А1) транспортируется в аппарат Гольджи, затем в эндоплазматический ретикулум клетки, блокирует синтез белка (риботоксический стресс) и вызывает деструкцию эндотелиоцитов сосудистого русла (цитотоксическое действие шиготоксина) [23, 40]. Кроме того, субъединица А1 запускает механизмы выработки провоспалительных цитокинов [29]. Моноциты продуцируют провоспалительные медиаторы: фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкин-8, провоцируют дисфункцию эндотелия [41]. Цитокины, которые способствуют увеличению числа эндотелиальных Gb<sub>3</sub>-рецепторов, потенцируют чувствительность клеток эндотелия к шиготоксину. Повреждение эндотелия ведет к ее дисфункции с образованием провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли), протром-

ботических (тромбин, фибриноген, фактор фон Виллебранда) агентов [42], активации тромбоцитов через CXCR4/CXCR7/SDF-1 путь [43]. Активация клеточного звена гемостаза характеризуется увеличением высокоактивированных и дегенеративно-измененных форм тромбоцитов. При этом, изменение морфометрических параметров тромбоцитов сохраняется в раннем катамнетическом периоде ГУС в виде снижения неактивных дискоцитов, увеличения активированных форм тромбоцитов [44]. В большом количестве вырабатывается ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который блокирует фибринолиз и ускоряет тромбоз [45], отмечается повышение протромботического маркера гиперкоагуляции D-димера крови [46].

Доказана роль системы комплемента в развитии тГУС [2]. До 22% пациентов имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента [47, 48]. Дополнительным повреждающим механизмом эндотелия считается индукция шиготоксином Р-селектина, который активирует С3-компонент альтернативного пути системы комплемента с его отложением на эндотелии сосудов с образованием тромбов [37]. Доказано, что наследственные тромбофилии являются predisposing фактором развития и тяжелого течения ГУС [49]. Выраженность клинических проявлений ГУС определяется «протромбогенным генотипом» генов *MTHFR C677T*, *ITGB3 C176T*, *FGBG455A* и *PAI-1 4G/5G 675* [50]. Показано снижение активности ADAMTS-13 у 86,7% пациентов со STEC-ГУС, которое ассоциировано с тяжестью течения заболевания. Развитие дефицита активности ADAMTS-13 свидетельствует о его повышенном потреблении из-за секреции мультимеров Виллебранда в условиях выраженной эндотелиальной дисфункции, обусловленной воздействием шигатоксина [51].

В результате активации микротромбообразования в микроциркуляторном русле происходит потребление тромбоцитов, фрагментирование эритроцитов с развитием микроангиопатической гемолитической анемии [31] и снижением почечной перфузии, приводящей к острому почечному повреждению [45].

ГУС – это системное заболевание с мультиорганным поражением [30]. Тромботическая микроангиопатия, развивающаяся при ГУС, характеризуется поражением сосудов почек, кишечника, головного мозга, легких, печени, сердца, что приводит к полиорганной недостаточности и нарушению витальных функций [22, 30].

Доказано, что для продромального периода тГУС характерна клиника кишечной инфекции. В продромальном периоде возможны выраженные боли в животе, сходные с клиникой острого живота, что приводит к диагностическим трудностям и проведению диагностических лапаротомий. Мочевина, выделяющаяся вместе с кишечным соком в просвет кишечника, усиливает симптомы гастроэнтероколита [23]. Выраженность энтероколита варьирует от незначительного учащения стула до профузного геморрагического колита. Известно, что в 50–70% случаев тГУС предшествует геморрагический колит [24, 31, 52]. Согласно данным R.C. Rahman et al., у пациентов с гемоколитом в продромальном периоде ГУС отмечаются высокая продолжительность анурии и частое развитие неврологической симптоматики, более высокий уровень летальности [53]. Однако гемоколит не является определяющим признаком STEC-HUS, у 20–30% пациентов он не развивается [54].

Для продромального периода ГУС у детей в 30–60% случаев характерен синдром рвоты, в 16–30% – лихорадка [54, 55]. тГУС, начавшийся на 1–8-й день от начала кишечного синдрома, характеризуется классической клинико-гематологической картиной: тромбоцитопенией в результате повышенного потребления с последующим образованием тромбов в различных органах, гемолитической анемией с образованием шизоцитов, острым повреждением почек.

Гемолитическая анемия в 70–75% случаев – тяжелая, не коррелирующая с тяжестью почечного повреждения. Корреляционная связь выраженности тромбоцитопении и степени почечного повреждения недостаточно изучена, тогда как степень нарушения почечных функций влияет на прогноз заболевания. Почки являются основным органом-мишенью для шигатоксина. У детей до 6 лет в 74,5% случаев ГУС является причиной ОПП [56]. Известно, что у детей, имеющих врожденные аномалии почек, при развитии ГУС отмечаются более тяжелое течение острого периода ГУС и неблагоприятные последствия заболевания. Поражения почек характеризуются различной степенью выраженности с развитием олигурии и анурии продолжительностью 6–7 сут [19].

Ультразвуковое исследование почек с оценкой ренальной гемодинамики, по данным доплерографии сосудов, является высокоинформативным методом диагностики структурных изменений при ГУС у детей. У 100% пациентов с ГУС выявлено увеличение размеров почек с усилением эхогенности интерстиция, отеком в области вер-

хушек пирамид. При доплерографии сосудов почек в стадии анурии отмечается отсутствие кровотока в кортикальном слое почек. Установлено, что по мере восстановления диуреза наблюдается нормализация размеров и экзогенности паренхимы почек, восстанавливается кровоток, в последнюю очередь в кортикальном слое [57].

Кишечник является первым органом воздействия инфекционного агента с последующим формированием патологического процесса. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с барием в острый период позволяет определить клиническую картину «отпечатков пальцев», указывающую на наличие отека и кровоизлияний в подслизистом слое кишечной стенки. Во всех органах желудочно-кишечного тракта развиваются выраженные микроциркуляторные расстройства. В большинстве случаев клинически это проявляется в виде энтероколита. По данным ретроспективного анализа, проведенного R. Rahman, показано, что чаще всего патологические структурные изменения происходят в восходящей и поперечной частях ободочной кишки, нередко с формированием некроза стенки [53]. Описаны случаи кишечной непроходимости, инвагинации кишечника, перфорации и некроза стенки толстой кишки у детей с ГУС [58]. Перфорация кишечника осложняет течение заболевания в 1–2% [59]. Стриктура толстой кишки является осложнением ГУС и встречается, примерно, у 3% пациентов. Варианты формирования стриктур в ранний и отдаленный периоды различны: стриктуры, которые возникают на ранней стадии (менее 1 года после перенесенного ГУС), гистологически характеризуются изъязвлением слизистой оболочки, образованием гранулем, отеком и фиброзом в подслизистом слое. Поздние стриктуры характеризуются рубцеванием и спайкообразованием в результате сохраняющихся воспалительных изменений кишечника [60].

У 20–40% взрослых пациентов с ГУС определяется гепатомегалия. Системность поражения ТМА доказывает развитие печеночного цитолиза с повышением ферментов печени. По данным С.В. Байко, повышение в крови уровня ферментов печени – АлАТ является предиктором неблагоприятного исхода ГУС у детей [61].

В 4–15% случаев ГУС у детей в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа [62]. Поражение поджелудочной железы варьирует от нарушения толерантности к глюкозе до панкреонекроза. Механизм развития панкреонекроза связан с тромботической окклюзией мелких

ветвей железы [22]. Вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы подтверждается наличием у 66% пациентов высокого уровня липазы и амилазы крови [54]. Описаны случаи транзитного сахарного диабета при типичном ГУС [61]. В острой фазе заболевания 3% пациентов с ГУС имеют гипергликемию [62].

Наиболее частым осложнением, развивающимся после перенесенного ГУС, является артериальная гипертензия [63], которая встречается в 50–70% и носит стойкий характер, трудно поддается медикаментозной коррекции. В начальной стадии ОПП артериальная гипертензия встречается у 10–25% детей, связана с гипергидратацией. Развитие артериальной гипертензии отмечается в стадии восстановления функции почек у 5–15% детей с ГУС, что связано с избыточным выбросом ренина в кровь [62]. Доказана высокая частота (29,6%) артериальной гипертензии у пациентов, получающих диализ в остром периоде ГУС, а также у детей с ГУС (20), не получавших диализную терапию [63].

У 25–75% детей с ГУС происходит поражение нервной системы в виде изменения поведения ребенка, выраженной вялости или гипервозбудимости, нарушения сознания различной степени (70–80%), развития судорожного синдрома (70%), нарушения зрения [55, 64]. Клинические проявления со стороны нервной системы могут быть первыми симптомами ГУС еще до развития ОПП. Тяжелые осложнения со стороны ЦНС остаются одной из основных причин летального исхода в острый период ГУС у детей [64]. Риск развития осложнений со стороны центральной нервной системы связан с исходным неврологическим статусом ребенка и чаще развивается у детей при неблагоприятном преморбидном фоне (гидроцефалия, внутричерепная гипертензия) [22]. Механизм поражения нервной системы ГУС у детей связан с гипергидратацией на фоне олигоанурии с развитием отека мозга и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу на фоне изменений системы гемостаза и артериальной гипертензии [64].

Сочетание гипергидратации, артериальной гипертензии, тяжелой анемии и уремии, токсического воздействия с развитием токсического миокардита является патогенетическим фактором формирования застойной сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, ишемии миокарда [65].

Проведенный нами анализ клинической картины типичного ГУС у детей (n=83) Оренбург-

ской области показал, что продолжительность продромального периода ГУС составила  $4,3 \pm 0,26$  сут. У всех детей с тГУС развитию заболевания предшествовал синдром диареи в виде гастроэнтероколита или энтероколита различной степени тяжести. В продромальном периоде ГУС синдром гемоколита наблюдался у 53% ( $n=44$ ) детей, рвота – у 77,1% ( $n=64$ ), гипертермия – у 73,5% ( $n=61$ ) детей (рис. 2).

Клинические симптомы тГУС в дебюте характеризовались признаками неиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении, острым почечным повреждением. Гемолитическая анемия имела тяжелое течение в 91,6% ( $n=76$ ) случаев, при которой требовалось проведение гемотрансфузии (от 1 до 5 трансфузий в течение острого периода ГУС).

Острое почечное повреждение с развитием анурии развилось у 41% ( $n=34$ ) детей с ГУС, олигоурия – у 59% детей ( $n=49$ ). Средняя продолжительность анурии составила  $14,9 \pm 1,2$  сут, олигоурии –  $10,4 \pm 1,3$  сут. При анализе эхографических показателей структурного состояния почек выявлено, что в остром периоде ГУС у детей в 100% отмечались повышение эхогенности паренхимы почек, увеличение размеров почек (71%;  $n=53$ ). Допплерографическое исследование выявило отсутствие внутривисцерального кровотока при сохранении магистрального кровообращения (43,2%;  $n=32$ ).

В остром периоде ГУС у детей отмечалось поражение печени: синдром гепатомегалии (49,4%;  $n=41$ ) со структурными изменениями печени в виде нарушения эхогенности паренхимы (10,8%;  $n=9$ ), снижением показателей функции печени в остром периоде с повышением уровня ферментов АлАТ и АсАТ (66,3%;  $n=55$ ), билирубина (14,5%;  $n=12$ ). Поражение поджелудочной железы подтверждалось эхографическими данными в виде увеличения ее размеров, нарушения эхогенности паренхимы (19,3%;  $n=16$ ), развития синдрома гипергликемии, требующей назначения инсулинотерапии (2,4%;  $n=2$ ).

В остром периоде ГУС развивались осложнения со стороны сердечно-сосудистой (32,5%,  $n=27$ ), центральной нервной (ЦНС) (38,6%,  $n=32$ ), дыхательной (15,7%,  $n=13$ ) систем, гемостаза (29%,  $n=24$ ). Наиболее частым осложнением ГУС у детей в остром периоде было развитие артериальной гипертензии (32,5%;  $n=27$ ). Поражение ЦНС характеризовалось нарушением сознания (29%;  $n=24$ ), развитием судорожного синдрома (27,7%;  $n=23$ ), острым нарушением

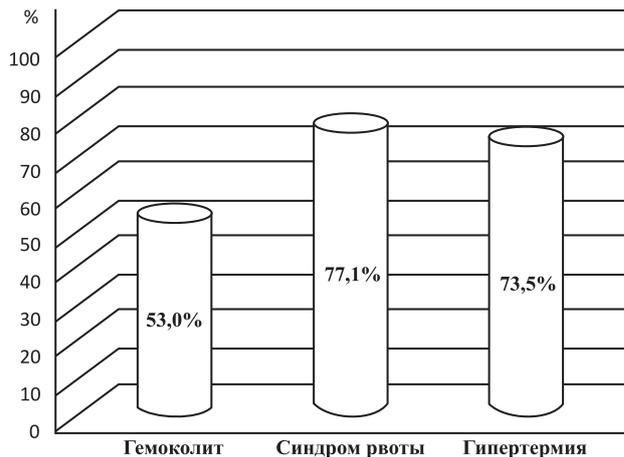


Рисунок 2. Характеристика клинической картины продромального периода тГУС у детей Оренбургской области.

Figure 2. Characteristics of the clinical picture of the prodromal period of tGUS in children of the Orenburg region.

мозгового кровообращения (4,8%;  $n=4$ ). У 15,7% ( $n=13$ ) детей на фоне тяжелого течения ГУС развилась дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ. Нарушения системы гемостаза у пациентов с ГУС проявлялись изменениями свертывающей системы крови (гипокоагуляция, развитие ДВС-синдрома, 29%;  $n=24$ ).

Летальность детей с ГУС за период 2000–2020 гг. составила 11,6% ( $n=10$ ). У 38 (45,8%) пациентов с типичным ГУС сформировалась ХБП.

Таким образом, по данным современной литературы, ГУС занимает ведущее место среди причин ОПП в детском возрасте. Клиническая картина ГУС характеризуется мультиорганными проявлениями с симптомами ОПП, поражением желудочно-кишечного тракта, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и гемостаза. Степень экстраренального повреждения различна и может утяжелять течение и исход ГУС. Перспективным является дальнейшее изучение особенностей ГУС у детей в различные возрастные периоды, что позволит оптимизировать раннюю диагностику ГУС в детском возрасте.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации МЗ РФ. Типичный гемолитико-уремический синдром <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Tipichnyj-gemolitiko-uremicheskij-sindrom-tGUS-1.pdf>  
Scientific Society of Nephrologists of Russia. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Typical hemolytic uremic syndrome. <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Tipichnyj-gemolitiko-uremicheskij-sindrom-tGUS-1.pdf>
2. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are diseases of complement activation. *Nature Reviews Nephrology* 2012;8(11):662–633. doi: 10.1038/nrneph.2012.195
3. Байко СВ, Сукало АВ. Факторы риска неблагоприятного

исхода гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ* 2016;18(4):404–414

Boyko SV, Sukalo AV. Risk factors for an unfavorable outcome of hemolytic-uremic syndrome in children. *Nephrology and dialysis* 2016;18(4):404–414 (In Russ.)

4. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2013;28(11):2097–2105. doi: 10.1007/s00467-012-2383-6

5. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatric Nephrology* 2014;29(12):2403–2410. doi: 10.1007/s00467-014-2884-6

6. ESPN/ERA-EDTA Website (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) 2013 Available at: <http://www.espn-reg.org>

7. Вялкова АА, Зорин ИВ, Чеснокова СА, Плотникова СВ. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология* 2019;23(5):29–46. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

Vyalkova AA, Zorin IV, Chesnokova SA, Plotnikova SV. Chronic kidney disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):29–46 (In Russ.)

8. 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.)

9. Панков ЕА, Савенкова НД, Папаян КА. Гемолитико-уремический синдром у детей. Ред: Н.Д. Савенкова. СПбГПМУ, СПб., 2016;32

Pankov EA, Savenkova ND, Papayan KA. Red: ND Savenkova. Hemolytic-uremic syndrome. SPSPMU, SPb, 2016:32 (In Russ.)

10. Gunkova E, Vyalkova A, Zorin I. HUS in children in Orenburg region. *Pediatric Nephrology* 2017.32:1685–1686

11. Вялкова АА. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей в практике врача-педиатра и нефролога: информационно-методическое письмо под общ. редакцией д-ра мед. наук проф. А.А.Вялковой / А.А.Вялкова, С.А.Чеснокова. Оренбург, 2020; 25

Vyalkova AA. Early diagnosis and prevention of the progression of chronic kidney disease in children in the practice of a pediatrician and nephrologist: information and methodological letter under the title. edited by Prof. AA Vyalkova, MD / AA Vyalkova, SA Chesnokova. Orenburg, 2020; 25 (In Russ.)

12. Trachtman H. HUS and TTP in children. *Pediatric Clinical North Am* 2013;60:1513–1526. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.007

13. Зверев ДВ Гемолитико-уремический синдром у детей; эффективность перитонеального диализа. *Нефрология и диализ* 2000;2(1,2):95–96

Zverev DV. Hemolytic-uremic syndrome in children; effectiveness of peritoneal dialysis. *Nephrology and dialysis* 2000;2(1,2):95–96 (In Russ.)

14. Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Гасилина ЕС и др. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек. *Педиатрия* 2011;90(30):6–12

Makovetskaya GA, Mazur LI, Gasilina ES et al. Monitoring the health of children with hemolytic-uremic syndrome as a factor in preventing the development and progression of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;90(30):6–12 (In Russ.)

15. Байко СВ, Сукало АВ, Судновская КА. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико- лабораторного течения, лечение и исходы (Одноцентровое исследование). *Нефрология и диализ* 2016;18(3):282–299

Boyko SV, Sukalo AV, Chudnovskaya KA. Hemolytic-uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory features, treatment and outcomes (single-Center study). *Nephrology and dialysis* 2016;18(3):282–299 (In Russ.)

16. Frank C, Werber D, Cramer JP et al. HUS Investigation

Team. Epidemic profile of Shigatoxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. *New England Journal Medicine* 2011;365:1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1106483

17. Molbak K, Mead PS, Griffin PM. Antimicrobial therapy in patients with Escherichia coli O157:H7 infection. *JAMA* 2002;288(8):1014–1016. doi: 10.1001/jama.288.8.1014

18. Макарова ТП, Эмирова ХМ, Зверев ДВ, Осипова НВ. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Практическая медицина* 2012;7(62):57–61

Makarova T P, Emirova KM, DV Zverev, Osipova NV. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Practical medicine* 2012;7(62):57–61 (In Russ.)

19. Гунькова ЕВ, Вялкова АА, Зорин ИВ. Гемолитико-уремический синдром у детей Оренбургской области. *Лечащий врач* 2017.1:49–51

Gun'kova S, Vyalkov AA, Zorin EVE. Hemolytic-uremic syndrome in children of the Orenburg region. *Attending physician* 2017.1:49–51 (In Russ.)

20. Байко СВ, Сукало АВ, Бегун АН. Гемолитико-уремический синдром у детей в Республике Беларусь: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, исходы. *Нефрология и диализ* 2013;15(4):378–378

Boyko SV, Sukalo AV, Runner AN. Hemolytic-uremic syndrome in children in the Republic of Belarus: epidemiology, features of clinical and laboratory course, outcomes. *Nephrology and dialysis* 2013;15(4):378–378 (In Russ.)

21. Гунькова ЕВ. Экстраренальные проявления гемолитико-уремического синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(4):306–309

Gun'kova EV. Extrarenal manifestations of hemolytic-uremic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(4):306–309 (In Russ.)

22. Булатов ВП, Макарова ТП, Самойлова НВ, Эмирова ХМ. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016;144

Bulatov VP, Makarova TP, Samojlova NV, Emirova HM. Gemolito-uremicheskij sindrom u detej. Kazan': Medicina, 2016;144

23. Карпукхина ОА, Крамарь ЛВ, Арова АА, Невинский АБ. Гемолитико-уремический синдром как осложнение инфекционных заболеваний у детей: принципы диагностики и лечения. *Лекарственный вестник* 2015;9№1(57):10–15

Karpukhina O A, Kramar L Varova A A, Nevinsky A B. Hemolytic-uremic syndrome as a complication of infectious diseases in children: principles of diagnosis and treatment. *Medicinal Bulletin* 2015;9№1(57):10–15 (In Russ.)

24. Loos S, Ahlenstiel Th, Krany B et al. An outbreak of shiga toxin-producing E.coli 0104:H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children. *Clinical Infectious Disease* 2012;55(6):753–759. doi: 10.1093/cid/cis531

25. Zimmerhackl LB, Rposales A et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli O26H11 -Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Bacteriology and Clinical Presentation. *Semin Tromb Hemost* 2010;36(6):586–593. doi: 10.1055/s-0030-1262880

26. Игнатова МС. Детская нефрология: Руководство для врачей. Ред. Игнатова МС. 3-е изд. перераб и доп. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011:696

Ignatova MS. Pediatric Nephrology: a guide for doctors. Ed. Ignatova MS. 3rd ed. pererab and additional. LLC "Medical information Agency", M., 2011:696 (In Russ.)

27. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hyg* 2012;106(7):395–399. doi: 10.1016/j.trstmh.2012.04.001

28. Краснова ЕИ, Лоскутова СА, Гайнц ОВ. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей. *Лечащий врач* 2010;10:45–47

Krasnova EI, Loskutova SA, Gaitsov. Hemolytic-uremic syndrome as a complication of acute intestinal infection in children. *Attending physician* 2010;10:45–47 (In Russ.)

29. Nester CM. Multifaceted Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatrics. *Blood Purification* 2013;35(1-3):86–92. doi: 10.1159/00034648648

30. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *International Journal Nephrology Renovasc Dis* 2014;231–239. doi: 10.2147/IJNRD.S41837
31. A Joseph, A Cointe, P Mariani et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins* 2020;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067
32. Байко СВ. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия* 2019;98(5):8–13
- Bayko SV. Key predictors of adverse outcome postduring hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatrics* 2019; 98(5):8–13 (In Russ.)
33. Mayer CL, Parello CSL, Lee BC et al. Pro-coagulant endothelial dysfunction results from EHEC Shiga toxins and host damage-associated molecular patterns. *Frontiers Immunology* 2015;6:165. doi: 10.3389/fimmu.2015.00155
34. Scheutz F, Teel LD, Beutin L et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *Journal Clinical Microbiology* 2012 50:2951–2963. doi: 10.1128/JCM.00860-12
35. Persson S, Olsen KE, Ethelberg S, Scheutz F. Subtyping method for *Escherichia coli* shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations. *Journal Clinical Microbiology* 2007;45(6):2020–2024. doi: 10.1128/JCM.02591-06
36. Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney International* 1998;53, 66:54–57. doi: 10.3345/kjp.2007.50.10.931
37. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *Journal Internal Medicine* 2017.281(2):123–148. doi: 10.1111/joim.12546
38. Sheerin N, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000 Research* 2019.8:1690. doi: 10.12688/f1000research.19957.1
39. te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;95:3396–3402. doi: 10.1100/tsw.2007.172
40. Sandvig K, Bergan J, Dyve AB et al. Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. *Toxicon* 2010;56:1181–510. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.11.021
41. Lee MS, Jeong DG, Tesh VL. Shiga Toxins as Multi-Functional Proteins: Induction of Host Cellular Stress Responses, Role in Pathogenesis and Therapeutic Applications. *Toxins* 2016;8:77
42. Huang J, Haberichter SL, Sadler JE. The B subunits of Shiga-like toxins induce regulated WWF secretion in a phospholipase D1-dependent manner. *Blood* 2012; 120:1143–1149. doi: 10.1182/blood-2012-01-408096
43. Petruzzello-Pellegrini TN, Yuen DA et al. The CXCR4/CXCR7/SDF-1 pathway contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in humans and mice. *Journal Clinical Investigation* 2012;122:759–776. doi: 10.1172/JCI57313
44. Толстова ЕМ, Эмирова ХМ, Василенко ИА, Зайцева ОВ и др. Витальная компьютерная морфометрия тромбоцитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Педиатрия* 2013;92(5):53–58
- Tolstova EM, Emirova HM, Vasilenko IA, Zaitseva OV, etc. Vital computer morphometry of platelets in children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 2013; 92(5):53–58 (In Russ.)
45. Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics. *Curr Opin Nephrology Hypertens* 2012;21:433–440. doi: 10.1097/MNH.0b013e328354a62e
46. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal Medicine* 2002;346:23–32. doi: 10.1056/NEJMoA011033
47. Козловская НЛ, Прокопенко ЕИ, Эмирова ХМ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242–264
- Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova HM et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2015;17(3):242–264 (In Russ)
48. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children *Pediatric Nephrology* 2016;31(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
49. Панков ЕА, Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020;24(3):90–94. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94
- Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND. Features of distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology* 2020;24(3):90–94
50. Эмирова ХМ, Попа АВ, Козловская НЛ, Толстова ЕМ и др. Наследственная тромбофилия как фактор риска тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия* 2013;92(5):11–19
- Emirova KhM, Popa AV, Kozlovskaya NL, Tolstova EM, Makulova AI, Pankratenko TE, Abaseeva Tyu, Zaitseva OV. Hereditary thrombophilia as a risk factor for severe hemolytic-uremic syndrome in children. *Pediatrics* 2013.92(5):11–19 (In Russ.)
51. Орлова ОМ, Эмирова ХМ, Толстова ЕМ, Авдонин ПВ. Активность ADAMTS13 при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016;4:216–217
- Orlova OM, Emirova HM, Tolstova EM, Avdonin PV. Activity of ADAMTS13 in hemolytic-uremic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016;4:216–217 (In Russ.)
52. Пучкова НВ, Сукало АВ. Гемолитико-уремический синдром у детей: течение и исходы (Обзор литературы, часть 2). *Медицинская панорама* 2012;8(346):23–32
- Puchkova NV, Sukalo AV. Hemolytic-uremic syndrome in children: course and outcomes (literature Review, part 2). *Medical panorama* 2012;8(346):23–32 (In Russ.)
53. Rahman RC, Cobenas CJ, Drut R et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: Retrospective analysis of 54 children. *Pediatric Nephrology* 2012;27:229–233. doi: 10.1007/s00467-011-1973-z
54. Mody RK, Gu W, Griffin PM et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: Clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *Journal Pediatric* 2015;166:1022–1029. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.064
55. Гунькова ЕВ, Вялкова АА, Зорин ИВ. Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области. *Лечащий врач* 2018.8:48–52
- Gun'kova E, Vyalkov A, Zorin V. Clinical characteristics of hemolytic uremic syndrome in children in Orenburg region. *Attending physician* 2018.8:48–52 (In Russ.)
56. Музуров АЛ, Буров АА, Эмирова ХМ, Попа АВ и др. К вопросу об остром почечном повреждении у детей. Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии материалы IV Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств (29–30 сентября 2016), СтройМедиаПроект, Минск, 2016: 108
- Mazurov AL, Burov A, Emirova HM, Popa B et al. On the issue of acute kidney injury in children. Multidisciplinary approach and differentiation of modern Nephrology directions Proceedings of the 4th Congress Of the Association of nephrologists of the new independent States (September 29–30, 2016), Strimagepath, Minsk, 2016:108 (In Russ.)
57. Судновская КА, Байко СВ. Особенности ультразвуковых изменений почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом. Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии: материалы IV Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств. Науч. ред. Н.А.Колесник. СтройМедиаПроект, Минск, 2016:111–112

Chudnovskaya KA, Boyko With V. Features of ultrasound changes in the kidneys in children with hemolytic-uremic syndrome. Multidisciplinary approach and differentiation of modern Nephrology: proceedings of the IV Congress Of the Association of nephrologists of the new independent States. NA Kolesnik. Strimagpath, Minsk, 2016: 111–112 (In Russ.)

58. Crabbe D, Brocletbank JT, Spicer R. Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome. *Korean Journal Pediatric* 2014;57(2):96–99. doi: 10.3345/kjp.2014.57.2.96

59. Verweyen HM, Karch H, Brandis M, Zimmerhackl LB. Enterohemorrhagic Escherichia coli infections: following transmission routes. *Pediatric Nephrology* 2000;14:73–83. doi: 10.1007/s004670050018

60. Sebbag H, Lemelle JL, Moller C et al. Colonic stenosis after hemolytic-uremic syndrome. *European Journal Pediatric Surgery* 1999;9:119–120. doi: 10.1055/s-2008-1072226

61. Байко СВ, Сукало АВ. Прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия* 2017; 96(5):15–21

Boyko S V, Sukalo A V. Predicting the risk for development of adverse outcomes postduring hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatrics* 2017; 96(5):15–21 (In Russ.)

62. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment and outcome. *Current Opinion in Pediatrics* 2005;17:200–204. doi: 10.1097/01.mop.0000152997.66070.e9

63. Сукало СВ, Сукало АВ, Абросимова НН. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром. *Нефрология и диализ* 2017;19(2):271–279

Sukalo SV, Sukalo AV, Abrosimova NN. Arterial hypertension in children who have undergone hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2017;19(2):271–279 (In Russ.)

64. Шпикалова ИЮ, Панкратенко ТЕ, Эмирова ХМ и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2014;16(3):328–338

Shpikalova Yu, Ponkratenko TE, Emirova HM et al. CNS lesion in patients with Shiga-toxin-associated hemolytic-uremic syndrome (STEC-HUS): current aspects of pathogenesis, clinic, and treatment strategies (literature Review). *Nephrology and dialysis* 2014;16(3):328–338 (In Russ.)

65. Jenssen GR, Vold L, Bangstad HJ et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: A nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7

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

#### Сведения об авторах:

Гунькова Елена Викторовна  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, ассистент кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(987)119-33-90; e-mail: gunkova.e.v@mail.ru. ORCID:0000-0003-4971-5042

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

Проф. Зорин Игорь Владимирович, д-р мед. наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (факс)+7 (3532) 354236; E-mail: zorin2000@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7948-6661

#### About the authors:

Assistant Elena V. Gunkova, MD  
460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6.Orenburg State Medical University, Department of faculty pediatrics. Tel.8 (987) 119-33-90; E-mail: gunkova.e.v@mail.ru. ORCID:0000-0003-4971-5042

Prof. Albina A. Vyalkova, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya 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

Prof. Igor V. Zorin MD, PhD, DMedSci  
460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6, Orenburg State Medical University, Department of faculty Paediatrics. Phone +7 (3532) 354236; E-mail: zorin2000@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7948-6661

Поступила в редакцию: 14.01.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 14.01.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, О.В. Любимова, Н.Л. Леви, М.О. Амирян, Т.В. Карпова, 2021  
УДК 616.391-056.7-053.2 : 616.613-003.7]-02 : 575.224.22

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60

*Ж.Г. Левиашвили\**, *Н.Д. Савенкова*, *О.В. Любимова*, *Н.Л. Леви*,  
*М.О. Амирян*, *Т.В. Карпова*

## ОРФАННЫЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ, НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА *SLC34A3* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

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

### РЕФЕРАТ

Орфанный наследственный гипофосфатемический рахит (ГР) с гиперкальциурией (OMIM: 241530; ORPHA:157215) с аутомно-рецессивным типом наследования встречается с распространенностью предположительно 1:250 000 детского населения. Наследственный ГР с гиперкальциурией впервые описан M.Tieder et al. (1985). Синдром обусловлен гетерозиготной или гомозиготной мутациями в гене *SLC34A3*, картированном на хромосоме 9q34.3, кодирующим натрий-фосфатный котранспортер II типа (NaPi-IIc). Мутации приводят к потере функции NaPi-IIc и нарушению реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона почек. Наследственный ГР с гиперкальциурией характеризуется снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах нефронов, проявляется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижением циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), остеомалацией, задержкой роста, низкорослостью. В статье представлены характеристики фенотипа и генотипа наследственного ГР с гиперкальциурией, критерии диагностики и стратегия лечения. Приведено описание клинического случая наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации гена *SLC34A3*.

**Ключевые слова:** гипофосфатемический рахит, гиперкальциурия, нефрокальциноз, ген *SLC34A3*, дети

*Zh.G. Leviashvili\**, *N.D. Savenkova*, *O.V. Lyubimova*, *N.L. Levi*,  
*M.O. Amiryanyan*, *T.V. Karpova*

## ORPHANIC HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIC RACHIT WITH HYPERCALCIURIA, NEPHROCALCINOSIS ON ACCOUNT OF MUTATION GENE *SLC34A3* (REVIEW AND CASE REPORT)

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Orphan Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH) (OMIM: 241530; ORPHA: 157215) with an autosomal recessive mode of inheritance occurs with an estimated prevalence of 1: 250,000 in the child population. HHRH was first described by M. Tieder, et al. (1985). The syndrome is caused by heterozygous or homozygous mutations in the *SLC34A3* gene mapped to chromosome 9q34.3, which encodes a type II sodium phosphate cotransporter (NaPiIIc). Mutations result in loss of NaPi-IIc function and impairment of phosphate reabsorption in the proximal renal nephron. HHRH is characterized by a decrease in phosphate reabsorption in the proximal nephron tubules, manifested by hyperphosphaturia, hypercalciuria, hypophosphatemia, an increase in the concentration of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , a decrease in parathyroid hormone (PTH) circulating in the blood, osteomalacia, inhibition of growth, low corrosiveness, low corrosiveness. The article presents the characteristics of

### Контактная информация:

\* Левиашвили Ж.Г. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-66; E-mail Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

### Corresponding author:

\*Leviashvili Zh.G., 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

the phenotype and genotype of HHRH, diagnostic criteria and treatment strategy. A description of a clinical case of HHRH with hypercalciuria, nephrocalcinosis and urolithiasis due to mutation of the *SLC34A3* gene is presented.

**Keywords:** hypophosphatemic rickets, hypercalciuria, nephrocalcinosis, *SLC34A3* gene, children

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Любимова О.В., Леви Н.Л., Амирян М.О., Карпова Т.В. Орфанный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом вследствие мутации гена *SLC34A3* (Обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология* 2021;25(3):52-60. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Lyubimova O.V., Levi N.L., Karpova T.V. Orphanic hereditary hypophosphatemic rachit with hypercalciuria, nephrocalcinosis on account of mutation gene *SLC34A3* (Review and case report). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):52-60 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60

## ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ГР с гиперкальциурией Hereditary Hypophosphatemic Rickets with hypercalciuria (HHRH), OMIM: 241530; ORPHA:157215 – является орфанным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования с распространенностью 1:1 000 000 детского населения [1–3].

Наследственный ГР с гиперкальциурией обусловлен чаще сложной гетерозиготной или комбинированной мутациями в гене *SLC34A3*, картированном на хромосоме 9q34.3, кодирующим натрий-фосфатный ко-транспортёр (NaPi-Iic) в проксимальном отделе нефрона. Эти мутации приводят к потере функции NaPi-IIIc [1–3]. Мутация в гене *SLC34A3*, кодирующем NaPi-IIIc, обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов и повышение экскреции фосфатов с мочой [2, 3, 4]. В почках экспрессируются три класса натрий-фосфатных ко-транспортёров: ко-транспортёр I типа NaPi-I (SLC17A1), ко-транспортёры II типа: NaPi-IIa (SLC34A1), NaPi-IIc (SLC34A3) и ко-транспортёр III типа PiT2 (SLC20A2). NaPi-IIa и NaPi-IIc экспрессируются исключительно на щеточной каемке проксимальных канальцев почек, где реабсорбируется основная часть отфильтрованного фосфата [3–5]. NaPi-IIIc ко-транспортёр является одним из трех известных транспортёров фосфата в проксимальных канальцах (NaPi-IIa, NaPi-IIc и PiT2), экспрессируется в проксимальных канальцах нефрона, реабсорбирует двухвалентный фосфат ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) из фильтрата в обмен на ионы натрия, его дисфункция приводит к нарушению фосфатного гомеостаза [6–8]. Гомозиготная делеция в *SLC34A3*, c.228delC приводит к полной потере функции кодируемого ко-транспортёра NaPi-IIIc [3, 8]. Идентифицировано, по крайней мере, 40 отдельных патогенных вариантов мутаций гена *SLC34A3* [2, 3, 8]. Носители одного варианта *SLC34A3* обнаруживают промежуточный фенотип с повышенной частотой почечных конкрементов по сравнению с общей популяцией [6]. D. Dasgupta et al. (2014) [6] установили, что

лица с мутациями, затрагивающими оба аллеля *SLC34A3*, имели значительно повышенный риск образования конкрементов или медуллярного нефрокальциноза, 46% по сравнению с 6% здоровых членов семьи, несущих только *SLC34A3* аллель дикого типа ( $p = 0,005$ ). Аллельные гены (от греч. *allelon* – взаимно) – это гены, занимающие одинаковые локусы в гомологичных хромосомах и отвечающие за развитие альтернативных признаков. Аллельные гены представляют собой разные формы одного и того же гена. Обычно аллельных генов два: один – ген «дикого типа», доминантный и второй – его мутантная форма, рецессивный. Кальцификации почек чаще встречались у гетерозиготных носителей (16%;  $p = 0,003$  по сравнению с общей популяцией) и с большей вероятностью – у компаунд-гетерозиготных или гомозиготных носителей со сниженным уровнем фосфата в сыворотке, сниженной канальцевой реабсорбцией фосфата и повышенным  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [6]. Наследственный ГР с гиперкальциурией был впервые описан в бедуинском племени M. Tieder et al. (1985) [1, 3, 9, 10]. Эпидемиологически наследственный ГР с гиперкальциурией поражает все расы, хотя большинство зарегистрированных случаев имеют кавказское и ближневосточное происхождение [3, 8]. Патогенез наследственного ГР с гиперкальциурией вследствие мутации гена *SLC34A3* представлен на рисунке [3].

Наследственный ГР с гиперкальциурией в результате нарушения реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах нефронов проявляется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижением циркулирующего в крови ПТГ, остеопорозом, задержкой роста, низкорослостью [1–3, 11, 12].

Высокие уровни  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  обуславливают повышенную абсорбцию кальция в кишечнике, преходящую гиперкальциемию, снижение ПТГ и компенсаторную гиперкальциурию. Снижение зависимой от уровня ПТГ реабсорбции кальция

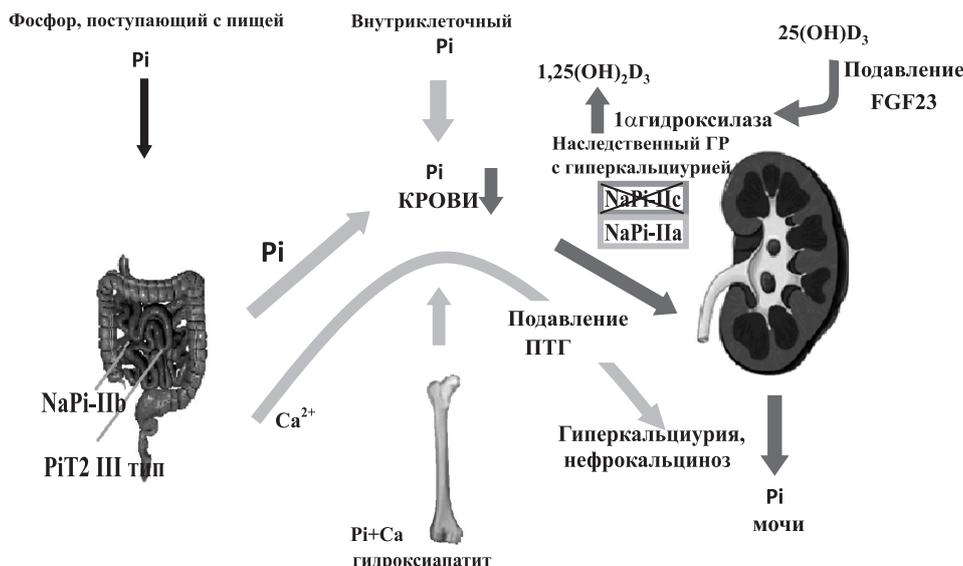


Рисунок. Патофизиология [3]: фосфор, поступивший с пищей, всасывается в кишечнике. Фосфор накапливается вместе с кальцием в виде гидроксиапатита в костях. Баланс определяется концентрацией фосфора, циркулирующего в крови. Ко-транспортер II типа NaPi-IIb (SLC34A2) и ко-транспортер III типа PiT2 (SLC20A2), представленные в тонком кишечнике, участвуют в трансцеллюлярной кишечной абсорбции фосфора из пищи (30%), которая регулируется 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Потеря функции NaPi-IIc в проксимальном отделе нефрона приводит к гипофосфатемии, что соответственно приводит к подавлению FGF23 и повышению 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, который увеличивает абсорбцию фосфата из пищи в кишечнике. Избыток 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> вызывает абсорбтивную гиперкальциурию, характерную для наследственного ГР с гиперкальциурией [3]

Figure. Pathophysiology [3]: Phosphorus ingested with food is absorbed in the intestine. Phosphorus accumulates with calcium as hydroxyapatite in bones. The balance is determined by the concentration of phosphorus circulating in the blood. The type II cotransporter NaPi-IIb (SLC34A2) and the type III cotransporter PiT2 (SLC20A2), are present in the small intestine and are involved in the transcellular intestinal absorption of Pi from food (30%), which is regulated by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Loss of NaPi-IIc function in the proximal nephron leads to hypophosphatemia, which consequently leads to suppression of FGF23 and an increase in 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, which increases the absorption of phosphate from food in the intestine. An excess of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induces the absorptive hypercalciuria characteristic of HHRH [3]

в дистальных почечных канальцах приводит к формированию нефрокальциноза и конкрементов в почках примерно у половины пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией [6, 8, 13–16].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) секретируется остеоцитами при повышении уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Физиологической функцией FGF23 является регулирование концентрации фосфата в крови. FGF23 действует на почки, снижая экспрессию NaPi-IIc, реабсорбцию фосфата, вызывая потерю фосфата с мочой [17]. Низкий уровень FGF23 в крови отличает наследственный ГР с ги-

перкальциурией от других гипофосфатемий, связанных с мочевой потерей фосфатов [17].

Характеристика генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной (AR) гипофосфатемии представлена в табл. 1.

В первые годы жизни у пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией обычно отмечаются рахит, боли в костях, задержка роста и деформации нижних конечностей. У пациентов с этой тубулопатией также может развиваться рецидивирующий нефролитиаз и/или медуллярный нефрокальциноз. Однако у гетерозиготных носителей мутаций гена *SLC34A3* рахитическая

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной (AR) гипофосфатемии [по 1, 2]**  
**Characterization of the genotype and phenotype of autosomal recessive (AR) hypophosphatemia [by 1, 2]**

Фенотип	Ген-дефект	OMIM	ORPHA	Продукт гена	FGF23	Клиника
АРГР тип I (ARHR type I)	<i>DMP1</i>	241520	289176	<i>DMP1</i>	↑/ N	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, ПТГ N /↑, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> – N/↓, рахит
АРГР тип II (ARHR type II)	<i>ENPP1</i>	613312	289176	<i>ENPP1</i>	↑/ N	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия ПТГ N/↑, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> – N/↓, рахит
Наследственный ГР с гиперкальциурией (HHRH)	<i>SLC34A3</i>	241530	157215	NaPi-IIc	↓/N	Гипофосфатемия, ПТГ↓, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ↑, рахит, гиперфосфатурия, гиперкальциурия
Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия тип 2	<i>SLC34A1</i>	616963	300547	NaPi-IIa	↓/ N	Гипофосфатемия, уролитиаз, остеопороз

деформация нижних конечностей обычно отсутствует, заболевание может проявляться только нефрокальцинозом и /или нефролитиазом [3, 8].

В детском возрасте наследственный ГР с гиперкальциурией проявляется рахитом, задержкой роста, низкорослостью, деформацией нижних конечностей с рецидивирующим нефролитиазом и /или медуллярным нефрокальцинозом [3, 18–21]. Клинические проявления рахита (деформация нижних конечностей) могут быть умеренными либо полностью отсутствовать у детей раннего возраста и манифестировать в более старшем возрасте [3, 8, 18].

У пациентов зрелого возраста наиболее частыми симптомами наследственного ГР с гиперкальциурией являются нефролитиаз и боли в костях. Наличие почечных кальцификатов встречается реже и часто объясняется неправильным лечением с использованием препаратов витамина D. Диагностика редкого наследственного ГР с гиперкальциурией имеет важное значение для адекватной терапии [3, 8, 18].

Гипофосфатемия, обусловленная изолированным дефектом транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, является характерной при X-сцепленном ГР (XLH), аутосомно-доминантном ГР (ADHR), наследственном ГР с гиперкальциурией (HHRH), гипофосфатемической болезнью, аутосомно-рецессивном ГР без гиперкальциурии, а также опухолевой остеомалиции (ТЮ) с повышением FGF23. Мутации генов при XLH, ADHR, HHRH идентифицированы как *PHEX*, *FGF23*, *SLC34A3* [22]. В отличие от других форм ГР при наследственном ГР с гиперкальциурией вследствие мутации гена *SLC34A3* назначение только препаратов фосфатного буфера длительно, не менее 6 мес, может привести к полной ремиссии заболевания [3, 8, 10, 14]. С целью диагностики наследственного ГР с гиперкальциурией и нефрокальцинозом у педиатрических и взрослых пациентов показано молекулярно-генетическое исследование [10–15].

Приводим клиническое наблюдение мальчика (7 лет 2 мес) с наследственным ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных физиологических родов, масса тела при рождении 4200 г, длина 53 см, грудное вскармливание до 1 года, рос и развивался соответственно возрасту. В семейном анамнезе рахит или другие метаболические заболевания костей отсутствуют. Мальчик в возрасте 5 лет 11 мес го-

спитализирован в клиническую больницу по месту жительства с приступом почечной колики, при обследовании диагностирован конкремент в мочевом пузыре, выполнена эпицистолитотомия. На амбулаторном этапе получал курсы антибиотиков, уросептиков, фитотерапии, витаминов группы В. При обследовании в 6 лет 3 мес выявлены конкременты в правом мочеточнике, назначена консервативная терапия, установлен уретральный катетер. В возрасте 6 лет 4 мес экстренно госпитализирован с приступом почечной колики, проведена уретеролитотомия, эпицистолитотомия.

Впервые поступил в специализированное нефрологическое отделение клиники СПбГПМУ в возрасте 6 лет 5 мес с целью уточнения причин рецидивирующего нефроуролитиаза и лечения. При обследовании констатировано: физическое развитие гармоничное, соответствующее возрасту, рахитических деформаций не отмечено, тонус мышц удовлетворительный.

Динамика основных клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 2.

У ребенка выявлены умеренная гипофосфатемия (0,8–1,21 ммоль/л), кальций, щелочная фосфатаза, электролиты К, Na, Cl, Mg в пределах нормальных значений. Значительно сниженными были уровни ПТГ (3,5–6,6 пг/мл) и 25(OH)D<sub>3</sub> (12–29 нг/мл), повышенным 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (0,023 при норме 0,015–0,021 мкг/мл), кислотно-основное состояние в пределах нормы (рН 7,38; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23,5 ммоль/л; BE –0,8 ммоль/л). СКФ по формуле Schwartz 111 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Расчет реабсорбции фосфатов показал снижение максимальной реабсорбции фосфатов (МКРФ) – 1,08; соотношения МКРФ/СКФ (TmP/GFR) – 0,99 ммоль/л; канальцевая реабсорбция фосфатов (КРФ %), фракционная экскреция фосфатов (ФЭФ) в пределах нормы, суточная экскреция кальция повышена – 7,3–10,1 мг/кг/сут (при норме до 5 мг/кг/сут), фосфатурия в пределах допустимой нормы – 15,3–21,6 мг/кг/сут (при норме до 20 мг/кг/сут). Мочевые индексы Ca/Cr (1,5–2,1 ммоль/ммоль) P/Cr (2,41–5,0 ммоль/ммоль) повышены. Костный возраст по рентгенографии кисти соответствует паспортному, признаков остеопороза не выявлено. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря выявлено расширение чашечно-лоханочной системы почек с обеих сторон, стенки уплотнены, деформированы, расширен левый мочеточник, двусторонняя уретеропиелокаликоэктазия. Почки увеличены в объеме (УЗ-метрический объем почек – 93,6x34,6x29,5 мм; 50,63 см<sup>3</sup> – правая; 86,6x34,3x34 мм, 53,53 см<sup>3</sup>

Таблица 2 / Table 2

**Динамика основных клинико-лабораторных показателей у пациента**  
**Dynamics of the main clinical and laboratory parameters in a patient**

Единица измерения	Референс. значения	I госп, 6 лет 5 мес	II госп, 6 лет 10 мес	III госп, 7 лет 2 мес
Длина тела (см)	110–120	114	117	119
Масса тела (кг)	18,3–20,6	18	19	20
Кальций крови (ммоль/л)	2,2–2,7	2,27	2,50	2,44
Фосфор крови (ммоль/л)	1,3–2,3	<b>0,8</b>	<b>1,21</b>	1,36
Щелочная фосфатаза (ед/л)	156–369	169	295	284
Креатинин (ммоль/л)	0,027–0,062	0,046	0,052	0,052
25(ОН)D <sub>3</sub> (нг/мл)	25–80	<b>12</b>	29	<b>19</b>
1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (мкг/мл)	0,015–0,021	–	–	0,025
ПТГ (пг/мл)	12,0–95,0	<b>6,6</b>	<b>3,5</b>	<b>4,8</b>
Ca/Cr индекс (ммоль/ ммоль)	0,04–0,08	–	2,1	1,5
P/Cr индекс (ммоль/ ммоль)	1,2–3,6	–	2,41	5,0
<b>КРФ</b> (%)	80–85	–	89,63	80,85
<b>МКРФ</b> (ТмР ммоль/л)	1,98–1,64	–	<b>1,08</b>	<b>1,10</b>
<b>МКРФ/СКФ</b> (ТмР/GFR) ммоль/л	1,15–2,44	–	0,95	<b>0,99</b>
<b>ФЭФ</b> (%)	16,8	–	10,37	<b>19,15</b>
<b>СКФ</b> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	133,0 ± 27,0	120,00	115,00	111,00
Суточная экскреция Са (мг/сут)		<b>132,0</b>	<b>150,0</b>	<b>202,2</b>
Суточная экскреция Са (мг/кг/сут)	<5	<b>7,3</b>	<b>7,9</b>	<b>10,11</b>
Суточная экскреция Рi (г/сут)		0,18		0,41
Суточная экскреция Рi (мг/кг/сут)	<20,0	16,7	15,3	21,6
Суточная экскреция белка (г/л)	–	0,1	0,41	0,04
Суточная экскреция оксалатов (мг/кг)		1,9	5,3	0,81
Суточная экскреция оксалатов мг/сут		34,0		16,2
Суточная экскреция уратов (мг/кг)		11,1	17,05	10
Суточная экскреция уратов мг/сут		0,2		0,2
Диурез (мл/сут)		780	760	500
Состав мочевого конкремента (%)	<b>№1</b> вевеллит 10, карбонатапатит фосфат 30, вевделлит 60		<b>№2</b> вевеллит 10, брушит 50, вевделлит 40	

– левая), синдром гиперэкзогенности пирамид. Микролиты – в полостной системе. Признаки нефрокальциноза, двусторонний медулярный нефрокальциноз – мозговое вещество представлено гиперэкзогенными пирамидками, на фоне которых визуализируются гиперэкзогенные мелкоочечные включения. Периферия пирамидки свободна от включений, уплотнений, формируя гипоекзогенный ободок. Кровоток в почках не изменен.

Учитывая гиперкальциурию, гиперфосфатурию, оксалурию, умеренную преходящую гипофосфатемию, отсутствие рахитических костных деформаций, нормальный уровень щелочной фосфатазы, наличие конкрементов, потребовавших проведения эпицистолитотомии/уретеролитотомии, результаты анализа удаленного конкремента, представленного кристаллами оксалата кальция и ассоциацией: карбонатапатитфосфата 30%, вевеллита 10%, вевделлита 60%, характерных для оксалатного уролитиаза, установленный ранее диагноз первичная гипероксалурия 1–2-го типа (?) признан неубедительным. Для дифферен-

циального диагноза первичной гипероксалурии с наследственным ГР с гиперкальциурией, идиопатической инфантильной гиперкальциемии 2-го типа проведено молекулярно-генетическое исследование. Назначены блемарен, гипотиазид 12,5 мг/сут, панангин, витамин В<sub>6</sub>, магний В<sub>6</sub>.

По результатам биоинформативного анализа данных секвенирования ДНК, обнаружена гетерозиготная мутация с.1382G>A (p.Trp461Ter) в 13-м экзоне и с.1094-3C>T в 10-м интроне гена *SLC34A3*. Выявленная гомозиготная мутация в гене *SLC34A3* является наиболее вероятной причиной заболевания наследственным ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом с аутосомно-рецессивным типом наследования (NHRH 241530).

Результат исследования ДНК методом клинического секвенирования позволил верифицировать диагноз: наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации в гене *SLC34A3* с аутосомно-рецессивным типом

наследования с сохранной функцией почек (СКФ 111 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Хронический вторичный пиелонефрит, рецидивирующее течение.

Клинико-генетический диагноз орфанного заболевания позволил получить новую информацию о патогенезе, обосновать стратегию терапии.

Назначена диета с высоким содержанием фосфатов. Рекомендованы отруби пшеничные, овсяные, орехи, кунжут, сыры, кисломолочные продукты, творог, фасоль, бобовые, рыба (селедка, скумбрия, лосось, палтус, осетр, минтай, мойва, треска, кальмар), мясо (говядина, баранина, индейка), желток, печень, почки (говяжьи), продукты, богатые магнием (арбуз, крупы – овес, гречка).

Препараты фосфатного буфера – «Reducto speciale» 30 мг/кг/сут, блемарен, нефропротективная терапия – коэнзим Q в возрастных дозах.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

У ребенка ведущими симптомами орфанного наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации гена *SLC34A3*, кодирующего NaPi3c ко-транспортёр, являются гиперфосфатурия, гиперкальциурия, гипофосфатемия, повышение концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, снижение циркулирующего в крови ПТГ. У пациента с двусторонним медулярным нефрокальцинозом, рецидивирующим нефро- и уролитиазом, проведено оперативное лечение (уретеролитотомия, эпицистолитотомия) в возрасте 5 лет 11 мес и 6 лет 3 мес.

В отечественной литературе С.В. Папиж, З.Х. Баширова, 2018 [21] описали клиническое наблюдение пациента (10 лет) с наследственным ГР с гиперкальциурией. По данным литературы, эпидемиологически большинство зарегистрированных случаев имеют кавказское и ближневосточное происхождение [3, 8]. Мальчик в нашем клиническом наблюдении имеет кавказское происхождение.

Отличительной особенностью аутосомно-рецессивного ГР с гиперкальциурией является повышение в плазме кальцитриола и экскреции кальция с мочой, это свидетельствует о необходимости измерения уровня в плазме кальцитриола и экскреции кальция с мочой всем пациентам до начала медикаментозного лечения [1–3, 14]. Избыточная продукция 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, гиперкальциурия, низкий ПТГ и гипофосфатемия являются диагностическими признаками наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом [1–3,

14]. Дефицит витамина D может маскировать эти данные, поэтому требуется определение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [8]. По современным данным, высокий 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> предполагает наличие FGF23-независимого дефекта, ведущего к аномальным уровням фосфатов в сыворотке, позволяет исключить FGF23-зависимые формы ГР [17, 22].

Выявленные у мальчика гиперкальциурия, гиперфосфатурия, оксалурия, преходящая гипофосфатемия, отсутствие рахитических костных деформаций, нормальный уровень щелочной фосфатазы, а также результаты химического состава конкремента (кристаллы оксалата кальция, ассоциация карбонатапатит фосфата 30%, вевеллита 10%, ведделлита 60%), соответствующие оксалатному уролитиазу, не позволили установить диагноз первичная гипероксалурия.

Дифференциальный диагноз проводился с идиопатической инфантильной гиперкальциемией (ОММ 616963) вследствие мутации гена *SLC34A1*, кодирующего NaPi-1a ко-транспортёр, обуславливающего нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия характеризуется гипофосфатемией, фосфатурией, гиперкальциемией, высоким 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и низким уровнем ПТГ в крови, гиперкальциурией и нефрокальцинозом, повышением мочевого P/Cr индекса [24–28]. У мальчика наследственный ГР с гиперкальциурией обусловлен потерей функции NaPi-1c ко-транспортёра вследствие мутации в гене *SLC34A3*, подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием, что исключает идиопатическую инфантильную гиперкальциемию 2-го типа вследствие мутации гена *SLC34A1*, кодирующего NaPi-1a ко-транспортёр.

Образование нефрокальциноза обусловлено высоким 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, что приводит к повышенной абсорбции кальция в кишечнике, подавлению ПТГ и компенсаторной гиперкальциурии. Снижение зависимой от уровня ПТГ реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах приводит развитию конкрементов в почках и/или нефрокальцинозу, примерно, у половины пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией [3, 6, 18–21, 26]. Кристаллы гидроксиапатита способны индуцировать гетерогенную нуклеацию кристаллов оксалата кальция, способствуя, тем самым, дальнейшему росту кристаллов и камнеобразованию. Ассоциация карбонатапатит-веделлит (ведделлит) косвенно указывает на оксалатный уролитиаз [3, 26].

Для объективной оценки у детей с кальциурией, нефрокальцинозом следует определять неорганический фосфат, кальций в крови, активность щелочной фосфатазы, костного возраста по рентгенограмме кистей, активных метаболитов  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ПТГ, КОС, суточную экскрецию кальция и фосфатов с мочой, ФЭФ, КРФ, МКРФ, расчет кальций/креатининового и фосфор/креатининового индексов в биохимическом анализе мочи (разовой порции), отношения МКРФ/СКФ (самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфата и потерь фосфата с мочой является МКРФ/СКФ) [29, 30].

По данным литературы, случайно обнаруженная гиперкальциемия требует расширения исследований, включая молекулярно-генетическое тестирование, для точной диагностики наследственного ГР с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [31–34].

Детям с наследственным ГР с гиперкальциурией проводится основная терапия только фосфатами, без назначения активных метаболитов витамина D – кальцитриола и препаратов кальция [3, 8, 10, 14, 17]. Терапия фосфатами (Reducto Spezial 602 мг/360 мг в дозе 30 мг/кг/сут) у мальчика привела к нормализации сывороточного фосфата,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и снижению гиперкальциурии. Оценка эффективности проводимой терапии будет продолжена в динамическом наблюдении.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы описали орфанный синдром – наследственный ГР с гиперкальциурией нефрокальцинозом и уролитиазом (ОМIM: 241530; ORPHA:157215) с аутосомно-рецессивным типом наследования вследствие мутации гена *SLC34A3*.

Исследование клинического фенотипа и генотипа является стандартом диагностики наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом нефроуролитиазом с сохранной функцией почек. Отличительной особенностью наследственного аутосомно-рецессивного ГР с гиперкальциурией является повышение в плазме кальцитриола  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и экскреции кальция с мочой, что диктует необходимость измерения уровня в крови  $25(\text{OH})\text{D}$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и экскреции кальция с мочой всем пациентам до начала медикаментозного лечения. Гипофосфатемия, повышенный  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и низкий ПТГ, гиперкальциурия, нефрокальциноз являются фенотипическими признаками наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом. Клинические проявления рахита с деформацией нижних конеч-

ностей могут быть умеренными либо полностью отсутствовать у детей раннего возраста и манифестировать в более старшем возрасте. Генотип определяется молекулярно-генетическим исследованием, установившим мутацию гена *SLC34A3*, ответственного за развитие орфанного синдрома ORPHA:157215. Назначение пациентам терапии только фосфатами (Reducto Spezial 602 мг/360 мг) с исключением активных метаболитов витамина D и препаратов кальция предотвращает прогрессирование нефрокальциноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. ORPHA [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=15721](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=15721) [Electronic resource]. 2021
2. OMIM <https://www.omim.org/entry/241530> [Electronic resource] 2021
3. Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch* 2019;471(1):149–163. doi: 10.1007/s00424-018-2184-2
4. Miyamoto K, Segawa H, Ito M, Kuwahata M Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Jpn J Physiol* 2004; 54 (2): 93–102. doi: 10.2170/jjphysiol.54.93
5. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredano-Osti JC et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):179–192. doi: 10.1086/499409
6. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(10):2366–2375. doi: 10.1681/ASN.2013101085
7. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatr Nephrol* 2019;34(4):549–559. doi: 10.1007/s00467-017-3873-3
8. Colazo JM, Reasoner SA, Holt G, Faugere MCM, Dahir KM. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH) Presenting with Genu Valgum Deformity: Treatment with Phosphate Supplementation and Surgical Correction. *Case Rep Endocrinol* 2020 9; 2020:1047327. doi: 10.1155/2020/1047327
9. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985 7; 312 (10): 611–617. doi: 10.1056/NEJM198503073 121003
10. Савенкова НД, Левиашвили ЖГ. Наследственные тубулопатии с ведущим синдромом нефрокальциноза В: НД Савенкова, ред. Наследственные болезни почек у детей Левша. СПб, СПб, 2020; 207–223
11. Savenkova ND, Leviashvili ZhG. Tubulopathy with the leading rickets syndrome: hypophosphatemic rickets in children B: N.D. Savenkova ed. Hereditary kidney disease in children. Levsha. SPb (Saint-Petersburg). 2020; 207–223 (In Russ.)
12. Chen A, Ro H, Mundra VRR, Joseph K et al. Description of 5 Novel SLC34A3/NPT2c Mutations Causing Hereditary Hypophosphatemic Rickets With Hypercalciuria. *Kidney Int Rep*. 2019 17; 4(8):1179–1186. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.004
13. Tang AR, Hinz LE, Khan A, Kline GA. Phosphate matters when investigating hypercalcemia: a mutation in SLC34A3 causing HHRH. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019 26; 2019(1):1–6. doi: 10.1530/EDM-19-0058
14. Ichikawa S, Tuchman S, Padgett LR, Gray AK et al. Intronic deletions in the SLC34A3 gene: a cautionary tale for mutation analysis of hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Bone* 2014; 59:53–56. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.018.
15. Левиашвили ЖГ. Тубулопатии с ведущим синдромом

рахита: гипофосфатемический рахит у детей В: НД Савенкова, ред. Наследственные болезни почек у детей. Левша. СПб, 2020; 90–133

Leviashvili ZhG. Tubulopathy with the leading rickets syndrome: hypophosphatemic rickets in children В: N.D. Savenkova ed. Hereditary kidney disease in children. Levsha. SPb (Saint-Petersburg). 2020; 90–133 (In Russ.)

15. Liu L, Gao X, Ma Y, Jia S et al. [Clinical feature and variant analysis of a case with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2020 10; 37(6):637–640. *Chinese*. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.06.010.

16. Dreimane D, Chen A, Bergwitz C. The Description of a novel SLC34A3.c.671delT mutation causing hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria in two adolescent boys and response to recombinant human growth hormone. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020 12;12:1759720X20912862. doi: 10.1177/1759720X20912862

17. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2):125–36. doi: 10.1530/EJE-15-0515

18. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):429–435. doi: 10.1359/JBMR.0301264

19. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G, Rasoulpour M, Estrada E. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis-identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet A* 2011;155A(3):626–633. doi: 10.1002/ajmg.a.33832

20. Pesta DH, Tsigotis DN, Befroy DE, Caballero D et al. Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB J* 2016;30(10):3378–3387. doi: 10.1096/fj.201600473R

21. Папиж СВ, Баширова ЗР. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (клиническое наблюдение). *Нефрология* 2018;22(2):88–96. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-88-96>

Papizh SV, Bashirova ZR. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (case report). *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2018; 22(2):88–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-88-96>

22. Acar S, BinEssa HA, Demir K, Al-Rijjal RA et al. Clinical and genetic characteristics of 15 families with hereditary hypophosphatemia: Novel Mutations in PHEX and SLC34A3. *PLoS One* 2018 5;13(3):e0193388. doi: 10.1371/journal.pone.0193388

23. Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Pediatr Endocrinol Rev* 2019;17(1):17–34

24. Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic Risk Factors for Idiopathic Urolithiasis: A Systematic Review of the Literature and Causal Network Analysis. *Eur Urol Focus* 2017;3(1):72–81. doi: 10.1016/j.euf.2017.04.010

25. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol* 2014;40(6):499–506. doi: 10.1159/000369833

26. Rodriguez Cuellar CI, Wang PZT, Freundlich M, Filler G. Educational review: role of the pediatric nephrologists in the work-up and management of kidney stones. *Pediatr Nephrol* 2020;35(3):383–397. doi: 10.1007/s00467-018-4179-9

27. Папиж СВ. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология* 2020; 24(2):42–51. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

Papizh S.V. Hypercalcemia in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(2):42–51 (In Russ.). doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

28. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Левша, СПб., 2015. [www.levshaprint.ru](http://www.levshaprint.ru) с 104

Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Spravochnik po nasledstvennym sindromam s patologiej почек u detej. Levsha, SPb, 2015.

[www.levshaprint.ru](http://www.levshaprint.ru) с 104

29. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 16:2(7929):309–310. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92736-1

30. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Мусаева АВ, Белов ДЮ. Показатели неорганического фосфата, паратиреоидного гормона крови и почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей с наследственным гипофосфатемическим рахитом. *Нефрология* 2014; (18) 3: 45–56

Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Musaeva AV, Belov DYU. Indicators of inorganic phosphate, blood parathyroid hormone and renal tubular phosphate reabsorption in children with hereditary hypophosphatemic rickets. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2014; (18) 3: 45–56 (In Russ.)

31. Haito-Sugino S, Ito M, Ohi A, Shiozaki Y et al. Processing and stability of type IIc sodium-dependent phosphate cotransporter mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012 1;302(9):C1316–1330. doi: 10.1152/ajpcell.00314.2011

32. Dhir G, Li D, Hakonarson H, Levine MA. Late-onset hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) due to mutation of SLC34A3/NPT2c. *Bone* 2017; 97:15–19. doi: 10.1016/j.bone.2016.12.001

33. Daga A, Majmudar AJ, Braun DA, Gee HY et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2018;93(1):204–213. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.025

34. Chi Y, Zhao Z, He X, Sun Y et al. A compound heterozygous mutation in SLC34A3 causes hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria in a Chinese patient. *Bone* 2014;59:114–121. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.008

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

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)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Любимова Ольга Викторовна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, нефрологическое отделение клиники университета, врач-ординатор. E-mail: ovl1312@mail.ru. ORCID:0000-0003-0518-0445

Леви Нази Львовна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, старший медицинский лаборант. E-mail: nazilevi@gmail.com. ORCID:0000-0002-86162849

Амирян Маргарита Оганесовна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии,

старший медицинский лаборант. Тел.:+7(812)416-52-86; E-mail: Ritysic@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Карпова Татьяна Викторовна  
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, нефрологическое отделение клиники университета, зав. отделением. E-mail: Tatmed19@ya.ru. ORCID: 0000-0001-6723-247X

**About the authors:**

Prof. Leviashvili Zhanna Gavrilovna, MD, PhD, PROF.DMedSci  
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: (812) 4165286; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Prof. Savenkova Nadezhda Dmitrievna, 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

Lyubimova Olga Viktorovna, MD  
Head of the Nephrology Department of the University Clinic  
Affiliations:194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str.,

2. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: ov11312@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0518-0445

Levi Nazi Lvovna Senior  
Affiliations: 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Medical Laboratory Assistant. E-mail: Nazi-levi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-86162849

Amiryan Margarita Oganegovna, MD  
Affiliations: 194100, Russia, St.Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Senior Medical Laboratory Assistant. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Ritysic@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Karpova Tatiana Victorovna, MD  
194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Nephrology Unit of the University Clinic, head. E-mail:Tatmed19@ya.ru. ORCID: 0000-0001-6723-247X

Поступила в редакцию: 27.01.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 27.01.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© И.А. Козыро, А.В. Сукало, 2021  
УДК 612.017.1 : 616.61]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-61-67

*И.А. Козыро\**, *А.В. Сукало*

## IgA-НЕФРОПАТИЯ: АНАЛИЗ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

1-я кафедра детских болезней, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

### РЕФЕРАТ

Целью исследования явился анализ темпов прогрессирования IgA-нефропатии (IgAN) в детском возрасте и факторов, влияющих на прогноз. В исследование включено 54 ребенка с морфологически верифицированным диагнозом IgAN (36 – мальчиков, 18 – девочек) в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2013 по 2020 г. Показано участие deGal-IgA1, маркеров активации T- и B-лимфоцитов, провоспалительных и профибротических молекул в развитии болезни. АГ зарегистрирована у 18 из 54 (33,3%) детей, ночная АГ – у 11/43 (23,4%), признаки кардиоремоделирования – у 10/49 (20,4%). Снижение уровня адипонектина, витамина D, повышение обестатина в сравнении со здоровыми детьми позволяет отнести пациентов с IgAN в группу риска развития сердечно-сосудистых нарушений, что предполагает необходимость своевременного контроля и коррекции. В большинстве случаев в детском возрасте IgAN характеризуется доброкачественным течением без признаков прогрессирования. Показана прогностическая значимость высокоактивного нефрита, нарушения функции почек в дебюте болезни, T1 (тубулярной атрофии/интерстициального фиброза в 25–50%) по MEST, протеинурии и свыше 0,8 г/сут как факторов риска прогрессирования.

**Ключевые слова:** IgA-нефропатия, прогрессирование, дети

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

## IgA NEPHROPATHY: ANALYSIS OF PROGRESSION IN PEDIATRIC PATIENTS

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

### ABSTRACT

The aim of the study was to analyze the rate of progression of IgA nephropathy (IgAN) in childhood and factors affecting prognosis. The study included 54 children with a morphologically verified diagnosis of IgAN (36 boys, 18 girls) aged 2 to 17 years, who were under observation in the nephrology department of the "2nd Children's City Clinical Hospital" of the National Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement therapy in Minsk in the period from 2013 to 2020. The participation of deGal-IgA1, markers of T- and B-lymphocyte activation, pro-inflammatory and pro-fibrotic molecules in the development of the disease has been shown. AG was registered in 18 of 54 (33,3%) children, nocturnal AG in 11/43 (23,4%), signs of cardiac remodeling in 10/49 (20,4%). A decrease in the level of adiponectin, vitamin D, an increase in obestatin in comparison with healthy children makes it possible to attribute patients with IgAN to the risk group for the development of cardiovascular disorders, which implies the need for timely monitoring and correction. In most cases in childhood IgAN is characterized by a benign course without signs of progression. The prognostic significance of highly active nephritis, impaired renal function at the onset of the disease, T1 (tubular atrophy / interstitial fibrosis in 25–50%) by MEST, proteinuria over 0,8 g/24 hours as risk factors for progression was shown.

**Keywords:** IgA nephropathy, progression, children

Для цитирования: Козыро И.А., Сукало А.В. IgA-нефропатия: анализ темпов прогрессирования в детском возрасте. *Нефрология* 2021;25(3): 61-67. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-61-67

For citation: Kazyra I.A., Sukalo A.V. IgA nephropathy: analysis of progression in pediatric patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):61-67 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-61-67

### Контактная информация:

\*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

### Corresponding author:

\*Kazyra I.A. 220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

## ВВЕДЕНИЕ

IgA-нефропатия характеризуется мезангио-пролиферативным воспалением с отложением IgA-содержащих иммунных комплексов. Несмотря на то, что в детском возрасте имеет доброкачественное течение, у взрослых занимает I место среди гломерулопатий как причина терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в молодом возрасте [1, 2]. Основным диагностическим критерием служит выявление депозитов IgA в клубочках почек в качестве доминантной или кодоминантной экспрессии по отношению к другим иммуноглобулинам (Ig) при оценке иммуногистологии (ИГ), с интенсивностью сигнала выше умеренной ( $\geq 2+$ ). Кроме этого, в 30–100 % возможно также выявление депозитов C3-комплемента и «следовое» свечение Ig других классов [3].

Целью нашего исследования явился анализ темпов прогрессирования IgAN в детском возрасте и факторов, влияющих на прогноз.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 ребенка с морфологически верифицированным диагнозом IgAN (36 – мальчиков, 18 – девочек) в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2013 по 2020 г. Гистологическое описание образцов почечной ткани проводилось с использованием MEST+C классификации 2016 г. [3]. Длительность наблюдения составила от 13 мес до 10 лет. Проанализированы: клинический вариант поражения почек, биохимические данные крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевины, мочевая кислота, холестерин, липидограмма), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле Шварца, характер мочевого синдрома (гематурия, протеинурия), суточная экскреция белка с мочой, суточный мониторинг (СМАД) и разовые офисные измерения артериального давления, результаты ЭХО-кардиографии с расчетом массы миокарда, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), морфологические изменения в почечной ткани, а также схемы лечения.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производителей «Invitrogen» (Австрия), «DRG» (Германия) в сы-

воротке крови определена концентрация факторов сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого роста TGF $\beta$ 1. Провоспалительные медиаторы TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , caspase 1, молекулы активации Т- и В-лимфоцитов BAFF, RANTES в сыворотке крови исследованы с помощью ИФА тест-систем «R&D Systems Quantikine» (США), уровень адипонектина «DRG» (Германия), лептина и обестатина Fine Test (Китай), витамина D «Euroimmun» (Германия). Концентрация дегалактозилированного иммуноглобулина A1 в сыворотке крови с использованием «Human Galactose-Deficient IgA1» Fine Test (Китай). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями, учет результатов на ИФА-анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны 450 нм. Группу контроля составили 36 условно здоровых детей с диагнозом вегетативная дисфункция, находившихся на обследовании в кардиологическом отделении.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0», Microsoft Excell, SPSS. Рассчитаны медиана (Me) с межквартильным размахом (25%–75%), для выявления межгрупповых различий использовали 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

Медиана возраста дебюта IgAN составила 13,5 лет (от 2 до 17 лет). 10 детей до проведения нефробиопсии получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Показаниями для проведения нефробиопсии были: наличие у пациента симптомокомплекса нефротического или сочетания нефритического и нефротического синдромов, высокоактивного нефрита (нарастание креатинина, мочевины сыворотки крови в динамике, АГ, снижение СКФ), персистирующей протеинурии ненефротического уровня с гематурией.

### *Клинические и лабораторные данные*

У большинства пациентов ( $n=22$ ) клиническая презентация IgAN отмечалась в виде минимального мочевого синдрома – эпизодической макрогематурии с и/или незначительной протеинурией до 0,2 г/сут. У 16 детей гематурия с протеинурией в диапазоне от 0,2 до 0,5 г/сут. У 11 детей протеинурия – свыше 0,5 г/сут. У 5 развился симптомокомплекс нефротического синдрома с гематурией

и/или АГ. У одного мальчика отмечалось 11 эпизодов макрогематурии, при этом суточная экскреция белка с мочой не превышала 0,2 г/сут, но отмечалась АГ. Нарушение функции почек в дебюте заболевания отмечалось у 5 детей, острое повреждение почки – у 1 пациента. На момент последнего исследования прогрессирование (снижение рСКФ менее 60 мл/мин) отмечено в 2 случаях (по ранее использовавшейся классификации ХПН, СКФ – менее 80 в 3 из 54 детей с IgAN).

Артериальная гипертензия по результатам СМАД зарегистрирована у 18 (33,3%) детей. Ночная АГ – у 11 (23,4%). Признаки ремоделирования миокарда – у 10 /49 (20,4%).

#### *Морфологические изменения: MEST+C*

M1-мезангиальная гиперклеточность в более чем 50% клубочков отмечена у 39 пациентов; E1-эндокапиллярная гиперклеточность – у 2; S1-сегментарный склероз – у 34; T1-тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз – в 25–50% у 6; C1-полулуния менее чем в 25% клубочков – у 6 пациентов. Наиболее частой находкой иммуногистологии было присутствие депозитов IgA в комбинации с C3-компонентом комплемента (38 случаев), реже изолированная экспрессия IgA (16/54). Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) выявлена в 11,1% (6/54) и ассоциировалась с депозитами C3-комплемента в комбинации с IgA.

#### *Концентрация дегалактозилированного иммуноглобулина А в сыворотке крови*

Ряд исследователей в последние годы описывают общность патогенеза IgAN и IgA васкулита Шенлейна–Геноха (ШГ), предполагая участие aberrантного IgA в развитии заболеваний [4, 5]. У детей с IgAN (n=53) концентрация deGal-IgA оказалась значимо выше в сравнении с условно здоровыми детьми группы госпитального контроля (n=35, пациенты кардиологического отделения с диагнозом ВД) (U=495,5, p<0,001). Диапазон колебания концентрации deGal-IgA при IgAN: 0–220,0 нг/мл, Me (25%–75%) 6,4 (0,8–23,6), у здоровых:

0–6,9 нг/мл, Me (25%–75%): 1,0 (0,4–2,5). В качестве групп сравнения deGal-IgA исследован у детей с наследственным нефритом (n=43), где Me (25%–75%): 4,4 (2,8–6,9) и IgA-васкулитом ШГ (n=30): 4,6 (1,0–19,7), значимых различий между группами не получено.

Нами также проведен анализ связи уровня deGal-IgA с общим сывороточным IgA у пациентов с IgAN. Общий IgA сыворотки варьировал в диапазоне 0,95–4,57 г/л (норма 0,44–3,95 г/л), Me 2,25 (ДИ 1,59–2,8). Только у 2 пациентов отмечалось повышение как общего IgA 4,1 и 4,57 г/л, так и deGal-IgA 190,5 и 81,6 соответственно. Связи между высоким уровнем deGal-IgA1 и повышением общего сывороточного IgA в группе детей с IgAN нами не выявлено.

Полученные данные позволяют предположить возможное участие deGal-IgA1 в иммунопатогенезе IgA-нефропатии у детей.

#### *Концентрация отдельных иммунных молекул в сыворотке крови у детей с IgA-нефропатией*

Результаты определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации T- и B-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ ), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 $\beta$ ) у детей с IgAN и условно здоровых приведены в табл. 1.

Концентрация маркеров активации T- и B-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF $\alpha$ ), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 $\beta$ ) у детей с IgAN оказалась значимо выше в сравнении со здоровыми, что отражает их вклад в развитие заболевания.

#### *Исследование отдельных показателей метаболического статуса у детей с IgAN*

Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса (адипонектина,

Таблица 1 / Table 1

### **Результаты исследования иммунных молекул у детей с IgAN и условно здоровых** **The results of the study of immune molecules in children with IgAN in comparison with healthy children**

Показатели	Группа 1, n=53	Группа 2, n=36	Статистическая значимость различий
VEGF, пг/мл	146,0 (105,0–200,0)	125,0 (122,5–205,0)	U=924,5, p=0,69
TGF1 $\beta$ , пг/мл	349,3 (104,2–856,4)	140,0 (120,0–150,0)	U=219,0, p<0,001
RANTES, нг/мл	518,4 (443,2–750,0)	460,0 (365,0–480,0)	U=529,0, p<0,001
BAFF, пг/мл	474,7 (316,0–747,8)	150,0 (125,0–250,0)	U=144,0, p<0,001
Caspase 1, пг/мл	148,5 (110,0–180,0)	50,0 (45,0–70,0)	U=124,0, p<0,001
IL1 $\beta$ , нг/мл	11,75 (4,9–19,0)	13,8 (7,3–16,3)	U=920,5, p=0,67
TNF $\alpha$ , нг/мл	20,3 (12,6–31,2)	40,0 (31,2–42,5)	U=409,5, p<0,001

Таблица 2 / Table 2

**Сравнение показателей адипоцитокинового статуса группы детей с IgAN  
и условно здоровых детей, Me (25 %–75 %)**

**The results of the study of adipocytokines in children with IgAN  
in comparison with healthy children**

Показатели	Группа 1, n=53	Группа 2, n=30	Статистическая значимость различий
Адипонектин, нг/мл	37,0 (29,5–52,4)	83,9 (44,3–177,6)	U=465,0, p=0,002
Лептин, пг/мл	1144 (637,0–1587,0)	1289,8 (506,0–1799,3)	U=757,0, p=0,7
Обестатин, пг/мл	281,0 (242,3–325,5)	69,3 (48,4–252,0)	U=198,5, p<0,001
Витамин D, нг/мл	13,4 (9,6–17,6)	20,9 (12,7–30,4)	U=430,5, p<0,001

лептина, обестатина, витамина D 25(OH)D в сыворотке крови детей с IgAN и условно-здоровых (n=30) представлены в табл. 2.

Значимое снижение уровня адипонектина, витамина D и повышение обестатина отмечено у пациентов с IgAN в сравнении со здоровыми.

Признаки структурной перестройки миокарда по результатам расчётных индексов массы миокарда (ИММЛЖ) и относительно толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) выявлены у 10 человек: ремоделирование миокарда ЛЖ концентрическое – у 5, гипертрофия миокарда ЛЖ дилатационная – у 4, врожденный порок сердца (ВПС, ДМПП) – у одного, в то время как по УЗИ результатам только у двоих обнаружены изменения – ВПС у одного и размер полости правого желудочка свыше 95 центили у одного ребенка. Расчет массы миокарда, ИММЛЖ и ОТСЛЖ считается ранним предиктором начальных признаков ремоделирования миокарда в сравнении с описанием УЗИ сердца. У

детей с IgA толщина КИМ в мм: Me (25%–75%) справа – 0,4 (0,4–0,5), слева – 0,45 (0,4–0,5) без значимых различий в сравнении со здоровыми.

*Лечение*

Целью лечения пациентов с IgAN является купирование активных проявлений болезни и предупреждение прогрессирования [6]. За время наблюдения все наши пациенты пришли к назначению лечения иАПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА) с антипротеинурической и ренопротективной целью с учетом наличия протеинурии. Дети с изолированной гематурией в дебюте болезни находились под динамическим наблюдением врача-нефролога и медикаментов не получали, с момента появления протеинурии назначались иАПФ или БРА. Рыбий жир курсом до двух лет был назначен 8 детям. 15 человек получили преднизолон, ГКС в комбинации с цитостатиком – 11 детей.

*Анализ темпов прогрессирования*

Прогрессирование отмечено в 2 случаях (по ранее использовавшейся классификации ХПН в 3) из 54 детей с IgAN. Распределение пациентов с IgAN с прогрессированием в зависимости от наличия факторов риска приведено в табл. 3.

Риск прогрессирования у пациентов с IgAN в зависимости от наличия негативного фактора (0 – отсутствует, 1 – имеется) представлен в табл. 4.

Полученные результаты подтверждают данные литературных источников о медленном прогрессировании IgAN в детском возрасте. Однако, если сравнить результаты 10-летней «почечной выживаемости» при IgAN и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), то можно отметить отсутствие существенных различий в прогрессировании между этими болезнями. Так, однолетняя «почечная выживаемость» [выживаемость, % (SE%)] у детей с ФСГС составляет 98,1 % (1,8%), в то время как с IgAN 100 % (-), 3-летняя – 89,3 % (4,6%) против 100 % (-), 5-летняя – 89,3 % (4,6%) против 100 % (-), а 10-летняя – 67,4 % (11,5%) против 61,9 % (18,5%) при IgAN.

Таблица 3 / Table 3

**Распределение пациентов с IgAN с прогрессированием в зависимости от наличия факторов риска**

**Distribution of patients with IgAN with progression depending on the presence of risk factors**

Фактор		Прогрессирование		Всего
		нет	есть	
Лечение до нефробиопсии	0	42	1	43
	1	9	1	10
Нарушение функции почек в дебюте болезни	0	48	1	49
	1	4	1	5
Т (MEST) (тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз)	0	47	1	48
	1	5	1	6
Протеинурия >0,8 г/сут	0	41	0	41
	1	11	2	13
pСКФ <105 мл/мин	0	46	0	46
	1	6	2	8
ЛПОНП <0,5 ммоль/л	0	15	0	15
	1	6	1	7

Таблица 4 / Table 4

**Риск прогрессирования у пациентов с IgAN в зависимости от наличия негативного фактора**  
**Risk of progression in patients with IgAN depending on the presence of a negative factor**

Фактор		Риск прогрессирования	95% ДИ AP	p	OP
Лечение до нефробиопсии	0	0,024	0,001–0,123	0,345	4,2
	1	0,100	0,003–0,445		
Нарушение функции почек в дебюте болезни	0	0,020	0,001–0,109	0,178	10,0
	1	0,200	0,005–0,716		
Т (тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз) по классификации MEST	0	0,021	0,001–0,111	0,218	8,0
	1	0,167	0,004–0,164		
Протеинурия >0,8 г/сут	0	0,000	0,000–0,086	0,055	–
	1	0,154	0,019–0,455		
pСКФ < 105 мл/мин	0	0,000	0,000–0,077	0,020	–
	1	0,250	0,032–0,651		
ЛПОНП < 0,5 ммоль/л	0	0,000	0,000–0,218	0,318	–
	1	0,143	0,004–0,479		

### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда авторов, неблагоприятный прогноз IgAN ассоциируется с АГ, нарушением почечной функции, выраженной протеинурией в дебюте болезни, тяжелым гистопатологическим поражением и персистирующей протеинурией в динамике [1–6]. В целом, в детском возрасте IgAN характеризуется доброкачественным течением, что также демонстрируют полученные нами данные. У большинства наших пациентов (70,4%) клиническая презентация IgAN отмечалась в виде невыраженного мочевого синдрома – эпизодической макрогематурии с персистирующей микрогематурией в сочетании с незначительной протеинурией до 0,5 г/сут, что также согласуется с данными исследований крупных центров [7–9]. Менее чем у трети пациентов выявляется АГ, морфологически M1, назначения иммуносупрессивной терапии не требуется. Несмотря на 11 эпизодов макрогематурии и наличие АГ у одного из пациентов, уровень протеинурии не превышал 0,2 г/сут, и в течение периода детства признаков прогрессирования ХБП не отмечалось.

У 16 детей (включая 5 пациентов с НС и гематурией) протеинурия превысила 0,5 г/сут, АГ выявлена у половины, M1, S1 отмечались практически у всех, T1 – у 30%. У пациентов этой подгруппы отмечено прогрессирование ХБП. Описываем течение IgAN у «прогрессоров». У девочки И. манифестация IgAN случилась с минимального мочевого синдрома в 9-летнем возрасте. В течение периода наблюдения (8 лет) сохранялась протеинурия не нефротического уровня (до 1 г/сут), АГ не отмечалось, морфологически M1E0S1T1, получала только иАПФ с антипротеинурической и ренопротективной целью без иммуносупрессивной терапии.

У мальчика Л. – дебют IgAN с гематурией с протеинурией в 10-летнем возрасте, прогрессирование протеинурии до нефротического уровня. Морфологически – ФСГС, M1E1S1T1, клинически гормонорезистентный НС с АГ, гематурией, сопутствующий метаболический синдром, гиперурикемия. В терапии – преднизолон в сочетании с циклоспорином А, иАПФ с положительной динамикой.

У мальчика К. – дебют гематурии с протеинурией в 11-летнем возрасте, прогрессирование до гормонорезистентного НС с гематурией, АГ и нарушением функций почек, морфологически ФСГС, M1E0S1T1, фиброзное полулуние. Получал преднизолон в сочетании с циклоспорином А, иАПФ с положительной динамикой.

Наличие протеинурии более 0,5 г/сут, АГ, снижения pСКФ ниже 60 мл/мин, сегментарного склероза, тубулярной атрофии (интерстициального фиброза), эндокапиллярной гиперклеточности, фиброзных полулуний, высокоактивного нефрита, нарушение почечных функций, гормонорезистентности позволяет отнести таких пациентов в группу высокого риска прогрессирования болезни.

Среди наших пациентов преобладающими гистопатологическими изменениями были мезангиальная гиперклеточность M1 и сегментарный склероз S1, в отличие от взрослых, где ведущими являются хронические тубулоинтерстициальные и сосудистые патологии. По данным ряда работ, эндокапиллярная гиперклеточность (E1) коррелирует с уровнем протеинурии и необходимостью в ИС-терапии, что отмечалось у одного из наших пациентов. Наиболее частой находкой иммуногистологии было присутствие депозитов IgA в комбинации с C3-компонентом (68%), реже только

IgA (32%), достаточно редко (11,1%) встречались C1. ЭП ассоциировалась с депозитами C3-комплемента в комбинации с IgA у всех детей, что соответствует данным большинства исследователей [1–3, 7, 8]. Гистологическое исследование почечной ткани показано для определения не только степени тяжести поражения, но и прогнозирования течения заболевания. Собственные результаты показывают прогностическую значимость наличия у пациента T1 (тубулярной атрофии, интерстициального фиброза в 25–50%).

Повышение в сыворотке крови концентрации deGal-IgA1 у детей с IgAN позволяет предположить его участие в иммунопатогенезе заболевания. На сегодняшний день определение концентрации deGal-IgA1 выглядит довольно многообещающим в плане диагностики, однако наличие deGal-IgA1 у здоровых родственников пациента без клинических проявлений болезни не позволяет использовать только уровень deGal-IgA крови, а диктует необходимость поиска дополнительных неинвазивных биомаркеров. Дефект гликозилирования IgA может быть генетически опосредован, а реализация болезни случится под влиянием других факторов. Определение антител к aberrантному deGal-IgA1 также в ряде случаев может прояснить клиническую ситуацию. Нами выявлено повышение концентрации deGal-IgA1 в сыворотке крови у детей с IgAN и показана корреляция с уровнем протеинурии. По данным R. Sorro и соавт., депозиты, содержащие deGal-IgA1, главным образом локализуясь в мезангии и капиллярах, помогают в дифференциальной диагностике IgAN и нефрита ШГ от других вариантов гломерулопатий [4, 7, 8].

Полученные собственные результаты позволяют рекомендовать исследовать концентрацию deGal-IgA1, маркеров активации лимфоцитов RANTES, BAFF, провоспалительных молекул (caspase 1, TNF $\alpha$ ), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (TGF1 $\beta$ ) в сыворотке крови у детей с IgAN в качестве дополнительных критериев диагностики болезни.

Своевременное выявление маркеров быстрого прогрессирования и неблагоприятного течения болезни является ключевым звеном в выборе метода терапии и дальнейшей тактики ведения пациентов, что на практике нередко представляет значительные трудности. По мнению R. Sorro, IgAN у детей больше не относится к редким и «доброкачественным» заболеваниям, а считается нефритом с различными проявлениями и исходами. Решение о начале и выборе лечения зависит

от индивидуального риска прогрессирования. В клиническом руководстве KDIGO 2012 г. указано, что факторы риска прогрессирования IgAN одинаковы как у детей, так и у взрослых, и предлагается следовать рекомендациям для взрослых [5]. Однако в 2017 г. KDIGO не включает обновленную информацию для детей с IgAN из-за низкого уровня доказательности. R. Sorro выносит на обсуждение: почему рекомендации KDIGO плохо подходят для лечения детей с IgAN, и есть необходимость в разработке новых моделей прогнозирования прогрессирования IgAN для определения тактики в детском возрасте. Выявление различных уровней риска у детей с IgAN может персонализировать выбор доступных лекарств и способствовать использованию новых таргетных методов лечения [10].

Прогрессирование ХБП утяжеляет прогноз пациента в отношении рисков кардиоваскулярных (КВ) осложнений. Частой причиной смертности детей с терминальной ХБП являются сердечно-сосудистые болезни. Поражение сердечно-сосудистой системы обусловлено ранним формированием как традиционных (АГ, дислипидемия), так и нефрогенных факторов (характер почечной патологии, нарушение функций почек и пр.). АГ, ремоделирование миокарда, метаболические нарушения (снижение уровня адипонектина, витамина D, повышение обесатина) относят пациентов с IgAN в группу риска раннего развития КВ-нарушений [11].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В детском возрасте в большинстве случаев IgAN имеет низкие темпы прогрессирования и не приводит к полной утрате функции почек. Риск быстрого прогрессирования и наступления терминальной стадии ХБП повышается у пациентов с высокоактивным нефритом, нарушением функции почек в дебюте болезни, протеинурией свыше 0,8 г/сут, при наличии T1 (тубулярной атрофии, интерстициального фиброза в 25–50%) в биоптате. Показано возможное участие deGal-IgA1, факторов активации T- и B-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (TNF $\alpha$ , caspase 1), маркеров эндотелиальной дисфункции (TGF $\beta$ ) в развитии заболевания. АГ (зарегистрированная в 33,3% случаев, ночная АГ – в 23,4%, признаки кардиоремоделирования – в 20,4%), а также снижение уровня адипонектина, витамина D, повышение обесатина позволяют отнести пациентов с IgAN в группу риска раннего развития КВ-нарушений, что определяет необходимость

своевременной диагностики и коррекции для предупреждения прогрессирования изменений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES

1. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81: 833–843
2. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1795–803
3. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22
4. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011 Jul;80(1):79–87. doi: 10.1038/ki.2011.16. Epub 2011 Feb 16
5. Сукало АВ, Козыро ИА. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA-васкулитом Шенлейна–Геноха у детей. *Нефрология* 2020;24(3):64–71. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71>
6. Sukalo AV, Kazyra IA. Characteristics of the course of nephritis associated with Iga-vasculitis Henoch-Schoenlein in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71>
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10: immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2: S209–S217. doi:10.1038/kisup.2012.23
8. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017 May;32(5):725–731. doi: 10.1007/s00467-016-3390-9
9. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *J Nephrol* 2017 Jun;30(3):339–346. doi: 10.1007/s40620-016-0360-z
10. Cambier A, Gleeson P, Flament H, Le Stang M, Monteiro R. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2021;36(3):497–506. doi: 10.1007/s00467-020-04475-w
11. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatr Nephrol* 2021;36(3):491–496. doi: 10.1007/s00467-020-04486-7

11. Lalan S, Jiang S, Derek K Ng, Kupferman F, Warady B, Furth S, Mitsnefes M. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children. *J Pediatr* 2018;202:163–170. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.007

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

**Сведения об авторах:**

Доц. Козыро Инна Александровна, канд. мед. наук  
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

Академик Национальной Академии Наук Беларуси Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук  
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней, зав. кафедрой. Тел.: +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0003-3434-5392

**Information about authors:**

Associate Professor Ina Kazyra MD, PhD  
220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

Academician of National Academy of Sciences Alexander Sukalo MD, PhD, DMedSci  
220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0003-3434-5392

Поступила в редакцию: 23.02.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 23.02.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2021  
УДК 616.61-003.4-053.31-06 : 616.395

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-68-74

Э.Ф. Андреева\*, Н.Д. Савенкова

## ПОЧЕЧНОЕ МАЛОВОДИЕ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** описать причины, патогенез, клинику и исход Поттер-последовательности при кистозах почек у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** изучен катамнез 23 новорожденных с кистозами почек, у которых пренатально по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) подтверждено ренальное (почечное) маловодие. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** из 155 детей с аутосомно-доминантным поликистозом почек (АДПП) у 8 (5,2%) пренатально после 30-й недели гестации установлено ренальное маловодие, кисты в почках при УЗИ – на 26–32-й неделе гестации, из них у 2 – маловодие подтверждено одновременно с выявлением кист в почках плода, у 6 – после обнаружения почечных кист. Из 8 новорожденных с очень ранним выявлением АДПП, пренатально развивавшихся в условиях маловодия, у 2 (25%) в неонатальном периоде диагностирован Поттер-фенотип. Из 20 детей с аутосомно-рецессивным поликистозом почек (АРПП) у 12 (60%) пренатально, по результатам УЗИ, установлено ренальное маловодие после 18-й недели гестации, из них у 8 (67%) в неонатальном периоде диагностирован Поттер-фенотип. Из 12 новорожденных с АРПП, развивавшихся в условиях маловодия, у 5 (42%) кисты в почках выявлены пренатально по результатам УЗИ на 32–37-й неделе гестации, у 7 (58%) – в неонатальном периоде. Ренальное маловодие и Поттер-фенотип встречаются чаще при АРПП у плода, чем при АДПП. Среди детей с АРПП и АДПП, перенесших ренальное маловодие, не получено статистически значимых различий в частоте летальных исходов в неонатальном и грудном периодах. Описаны особенности течения и исхода Поттер-последовательности в неонатальном и грудном периодах у мальчика с кистозом почек при делеции 12р. Ренальное маловодие у 2 детей с кистозом почек и колобомой диска зрительного нерва не привело к формированию Поттер-фенотипа. У 15 детей с мультикистозом почки пренатально по УЗИ маловодие не отмечено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** представлены результаты катамнестического исследования детей после перенесенного ренального маловодия и особенности течения Поттер-последовательности при различных кистозах почек у детей.

**Ключевые слова:** Поттер-фенотип, Поттер-последовательность, ренальное маловодие, кистозы почек, дети

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

## PRENATAL RENAL OLIGOHYDRAMNION AND RENAL FUNCTION IN NEWBORNS AND INFANTS WITH CYSTIC KIDNEY DISEASES

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**THE AIM:** to describe the causes, pathogenesis, clinical course and outcome of Potter sequence in children with cystic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS:** the follow-up study of 23 newborns with cystic kidney disease was studied, in which renal oligohydramnios (ROH) was confirmed prenatally by ultrasound (US). **RESULTS:** Of the 155 children with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), 8 (5,2%) prenatal after 30 weeks of gestation established ROH, at 26-32 weeks of gestation – cyst in the kidney by US, in 2 of them ROH confirmed simultaneously with the detection of cysts in kidneys of a fetus, 6 – late detection of kidney cysts. Of the 8 newborns with a very early onset ADPKD, prenatal developed in ROH conditions, in 2 (25%) in the neonatal period diagnosed the Potter phenotype. Of the 20 children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), 12 (60%) prenatally revealed ROH after 18 weeks of gestation prenatally, of these, 8 (67%) in the neonatal period diagnosed the Potter phenotype. Of the 12 newborns with ARPKD, that developed in ROH conditions, in 5 (42%) kidney cysts were detected prenatally by US at 32-37 weeks of gestation, in 7 (58%) in the neonatal period. ROH and the Potter phenotype are more common with ARPKD in the fetus than with ADPKD. Among children with ARPKD and ADPKD undergoing ROH, no statistically significant differences in the frequency of deaths in the neonatal and infancy. The characteristics of course

Контактная информация:

\*Андреева Э.Ф. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

Corresponding author:

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

and outcome of the Potter sequence in the neonatal and infant periods in a boy with deletion of 12p and cystic kidney disease are described. ROH in 2 children with cystic kidneys and coloboma of the optic nerve disc did not lead to the formation of the Potter phenotype. In 15 children with multicystic kidney prenatal US showed no ROH. **CONCLUSION:** the results of a follow-up study of children after ROH and the course of the Potter sequence for different cystic kidney disease in children are presented.

**Keywords:** Potter phenotype, Potter sequence, renal oligohydramnios, cystic kidney disease, children

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Почечное маловодие в пренатальном периоде и функция почек у новорожденных и грудных детей с наследственными кистозными болезнями почек. *Нефрология* 2021;25(3):68-74. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-68-74  
For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Prenatal renal oligohydramnios and renal function in newborns and infants with cystic kidney diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):68-74 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-68-74

Ренальное маловодие с формированием у плода Поттер-фенотипа является общей проблемой акушеров, неонатологов, педиатров-нефрологов. Кистозы почек со снижением или отсутствием функции обеих почек у плода являются причиной почечного (ренального) маловодия и развития Поттер-фенотипа [1–5].

Актуальность проблемы Поттер-синдрома при кистозах почек обусловлена особенностями развития ренального (почечного) маловодия. Четыре гистологических типа почечных кист включены в клинические классификации кистозных нарушений почек К. Zerres (1996), R.M.A. Nared и соавт. (1998), их принято считать синонимами клинических диагнозов [6–9]. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП, OMIM 263200, ORPHA:731, кисты Поттер I типа) является наиболее частой причиной фенотипа Поттер-последовательности среди кистозов почек, обуславливая высокую частоту мертворождений, летальных исходов при рождении, в грудном и раннем возрасте. Одним из проявлений Поттер-последовательности при кистозах почек в неонатальном периоде является острое повреждение почек, которое определяет исход основного заболевания. Увеличение обеих почек плода при АРПП и маловодие приводят к вторичной гипоплазии легких, которая является одной из причин летальных исходов при рождении по нашим данным [5, 10, 11] и работам других авторов [1, 3, 4, 7, 12].

**Цель исследования:** описать особенности течения и исход Поттер-последовательности при кистозах почек у детей.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучен анамнез 194 детей с кистозом почек, среди них 20 детей – с АРПП, 155 – с АДПП, 1 – с 12p делецией, 3 – с кистозами почек и колобомой диска зрительного нерва, 15 – с мультикистозом почки. У детей с кистозами почек сведения о перенесенном пренатально маловодии подтвержда-

ли по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) из медицинской документации: выписка из истории развития новорожденного (выписка из формы №097/у) и истории развития ребенка (форма №112/у). Оценены особенности течения перинатального, неонатального и грудного периода развития детей, результаты ЭХО-КГ, рентгенографии органов грудной клетки. После исключения других причин подтверждали ренальное (почечное) маловодие.

У пробанда диагностировали АРПП (Q61.1) и АДПП (Q61.2) в соответствии с общепринятыми критериями диагностики [9, 13, 14]. «Очень ранним выявлением АДПП» (VEO-АДПП или «very early onset ADPKD») считали случаи выявления кист в обеих почках по УЗИ у детей в возрасте до 18 мес из семьи с 50% риском АДПП. При кистозах почек с колобомой диска зрительного нерва из 3 детей у 1 (девочка) при мультикистозной дисплазии почки по гипопластическому типу подтвержден колобома-ренальный синдром (RCS, OMIM 120330) с мутациями в гене *PAX2* (IVS6-1-g->c, сплайсинг-мутация в гетерозиготном состоянии); колобома диска зрительного нерва, хориоидеи и нистагм сочетаются с кистозной гипоплазией обеих почек, гипоплазией почечной артерии у мальчика и с поликистозом почек, фиброзом печени, гипоплазией червя мозжечка, органическим поражением ЦНС, гидроцефалией у девочки, что требует молекулярно-генетической расшифровки между RCS и нефронофтиз-ассоциированными синдромами. У мальчика с поликистозом почек, уменьшением объема почек с неонатального периода подтверждена интерстициальная делеция короткого плеча 12-й хромосомы. Мультикистоз диагностировали при кистозном изменении паренхимы почки по УЗИ с доплерографией, КТ или МРТ почек, после подтверждения отсутствия функции почки по результатам динамической скинтиграфии, внутривенной урографии и отсутствии кист в контралатеральной почке и других паренхиматозных органах. Проведены генеало-

гический анализ семей, клинико-лабораторное обследование, УЗИ (и/или МРТ/КТ) почек и органов брюшной полости, оценка функции почек. Общий объем почек (ООП) вычисляли по формуле: длина, см × ширина, см × толщина, см × 0,52 (С.В. Капустин, 2017), сравнивали с нормальными значениями (А.А. Трефилов и соавт., 2011). Состояние функции почек оценены с учетом возраста и срока гестации к моменту рождения. Критериями стратификации тяжести острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных считали (в соответствии с AKIN, 2007) уровень и нарастание креатинина в крови [15]. У всех детей оценено наличие критериев Поттер-фенотипа.

Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического ± ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот –  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Достоверными считали различия сравниваемых показателей при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ренальное маловодие пренатально по результатам УЗИ подтверждено у 12 (60%) из 20 детей с АРПП, у 8 (5,1%) – из 155 с АДПП, у 1 – с делецией короткого плеча 12-й хромосомы, у 3 – с кистозами почек и колобомой диска зрительного нерва. У 15 детей с мультикистозом почки (почечные кисты типа Potter II) в пренатальном периоде не выявлено признаков маловодия, в неонатальном и грудном периодах у 15 (100%) детей функция контралатеральной почки сохранна.

### Поттер-последовательность у детей с АРПП (кисты типа Potter I)

Согласно классификации S.M. Bongsib (2010) [8], у 9 (45%) из 20 детей диагностирован «классический» АРПП у новорожденных и детей грудного возраста, у 11 (55%) – «детский» АРПП с фиброзом и кистами печени. У 12 (60%) из 20 детей с АРПП по результатам УЗИ пренатально установлено маловодие, из них у 6 (50%) – на 18–20-й неделе гестации (с нарастанием степени тяжести маловодия к моменту родов), у 6 (50%) – на 30–34-й неделе гестации.

Выявлены особенности пренатального периода при маловодии у 12 детей с АРПП: у 8 (67%) – настоящая беременность матери протекала на фоне анемии, у 7 (58%) – на фоне угрозы прерывания

на 32–35-й неделе, у 1 (8,3%) – преэклампсии. Из 12 новорожденных, перенесших ренальное маловодие при АРПП, 6 (50%) родились доношенными с массой  $3011 \pm 68$  г и длиной  $46,9 \pm 3,1$  см и 6 (50%) – недоношенными с массой  $2072 \pm 59$  г и длиной  $45,7 \pm 1,6$  см. У 3 новорожденных (по ЭХО-КГ) подтверждено функционирующее открытое овальное окно, у 1 (по КТ) в возрасте 19 дней – стенозы внутренней подвздошной артерии справа и аномалия отхождения правой диафрагмальной артерии. У 3 новорожденных с АРПП по результатам УЗИ подтверждена гепатомегалия, у 2 – кисты в печени. Один ребенок в возрасте 1 мес перенес генерализованную вирусную инфекцию с поражением сердца (кардит), легких (левосторонняя пневмония), печени (гепатит), поджелудочной железы (панкреатит) с серологическим подтверждением краснухи.

У 7 (58%) из 12 детей с АРПП, пренатально развивавшихся в условиях маловодия, при рождении отмечены признаки дыхательной недостаточности (ДН) II–III степени тяжести, по результатам рентгенографии органов грудной клетки подтверждена гипоплазия легких, из них у 1 – осложненная спонтанным пневмотораксом. Из 7 новорожденных с АРПП у 1 (14,3%) гипоплазия легких диагностирована пренатально по УЗИ на сроке 30 нед. После рождения оценка по шкале Апгар у 7 детей с гипоплазией легких составила 3–5 баллов на 1-й минуте и 4–6 баллов на 5-й минуте. Кислородозависимость сохранялась у 4 (33%) из 12 новорожденных с АРПП, которым в раннем неонатальном периоде проводилась искусственная вентиляция легких.

У 12 новорожденных с АРПП, перенесших ренальное маловодие, пренатально по УЗИ на 18–20-й неделе гестации отмечены гиперэхогенность паренхимы обеих почек и снижение корково-мозговой дифференцировки паренхимы почек. У 5 (42%) из 12 детей множественные кисты диаметром 1–2 мм в паренхиме обеих почек выявлены по результатам УЗИ пренатально на 32–37-й неделе гестации, у 7 (58%) – в неонатальном периоде. У всех детей с АРПП пренатально и при рождении увеличен объем живота вследствие нефромегалии, гепатомегалии. Увеличение ООП отмечено при УЗИ у 12 (100%) детей с АРПП на 30–34-й неделе, ООП при рождении у 5 мальчиков, перенесших ренальное маловодие, составляет  $62,3 \pm 19,6$  см<sup>3</sup> (норма –  $25,9 \pm 0,82$  см<sup>3</sup>), у 7 девочек –  $83,1 \pm 43,2$  см<sup>3</sup> (норма –  $25,2 \pm 0,56$  см<sup>3</sup>) и имеет статистически незначимые различия с нормой ( $p = \text{NaN}$ ). Из 12 новорожденных с АРПП,

перенесших ренальное маловодие, у 8 (67%) отмечены типичное лицо Поттер и дряблая складчатая кожа, у 3 (25%) – деформации конечностей (согнутые ноги с подворотом стоп внутрь, косолапость). У 5 (42%) из 12 новорожденных с АРПП, перенесших ренальное маловодие, установлено развитие ОПП 3 стадии (тяжелая), из них у 3 – с исходом в терминальную уремию. Отеки лица, конечностей, передней брюшной стенки, поясничной области, снижение почасового диуреза, артериальная гипертензия отмечены у 4, гидроперикард – у 1 новорожденного с ОПП при АРПП. У 3(25%) из 12 детей с АРПП, перенесших ренальное маловодие, констатирован летальный исход по причине ДН и ОПП, из них у 2 – в периоде новорожденности, у 1 – в грудном возрасте. Дети с летальным исходом в неонатальном и грудном периодах имели «классический» АРПП согласно классификации S.M. Vonsib (2010). У 1 из 5 детей с АРПП после перенесенного ОПП в неонатальном периоде констатировано формирование ХБП С3 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по расчетной формуле Schwartz=32 мл/мин) к 3 годам, у 1 – не привело к восстановлению функции почек в возрасте 1 года.

Таким образом, у 12 (60%) из 20 новорожденных АРПП явился причиной ренального маловодия, что привело у 8 (67%) из 12 новорожденных к формированию Поттер-фенотипа в структуре Поттер-последовательности.

#### **Поттер-последовательность у детей с АДПП (кисты типа Potter III)**

У 25 (16%) из 155 детей с АДПП кисты в паренхиме обеих почек выявлены в пренатальном и неонатальном периоде (очень раннее выявление АДПП / very early onset ADPKD). Во всех семьях до обнаружения почечных кист у детей известен отягощенный анамнез по АДПП. У 8 (32%) из 25 детей с очень ранним выявлением АДПП по результатам УЗИ после 30-й недели гестации установлено маловодие, из них у 2 (25%) – ренальное маловодие подтверждено одновременно с выявлением кистоза почек на 30–31-й неделе гестации, у 6 (75%) – на момент подтверждения маловодия (на 36–38-й неделе) уже известно о наличии АДПП у плода. Из 8 новорожденных, перенесших ренальное маловодие при АДПП, 4 (50%) родились доношенными с массой 3250±52 г и длиной 51,8±1,1 см и 4 (50%) – недоношенными с массой 2240±71 г и длиной 47,2±0,9 см. Кист в других паренхиматозных органах у новорожденных с АДПП не выявлено.

Гипоплазия легких пренатально выявлена по результатам УЗИ (на сроке 30 нед) и подтвержде-

на по рентгенографии органов грудной клетки у 2 (25%) из 8 новорожденных с АДПП. В этих 2 случаях родоразрешение проведено путем кесарева сечения на сроке 34 и 35 нед в связи с нарушением фетоплацентарного кровотока и риском гипоксии плода. У 2 (25%) из 8 детей с АДПП, пренатально развивавшихся в условиях маловодия, при рождении отмечены признаки ДН II–III степени тяжести, синдром дыхательных расстройств. После рождения оценка по шкале Апгар у 2 детей составила 4–5 баллов на 1-й минуте и 5–7 баллов на 5-й минуте. Кислородозависимость сохранялась у 2 (25%) из 8 новорожденных с АДПП, которым в раннем неонатальном периоде проводилась искусственная вентиляция легких. Увеличение ООП при рождении выявлено при УЗИ у всех детей с VEO-АДПП, перенесших маловодие. Из 8 новорожденных с АДПП, перенесших маловодие, у 2 (25%) отмечено типичное лицо Поттер и дряблая складчатая кожа, у 2 (25%) – деформации конечностей (согнутые ноги с подворотом стоп внутрь, косолапость). У 1 из 8 новорожденных с АДПП, перенесших маловодие, установлено развитие ОПП 1 стадии (легкая) с восстановлением функции почек в неонатальном периоде в результате проводимой консервативной терапии, однако в возрасте 2 мес зарегистрирована нефрогенная артериальная гипертензия с поражением органа-мишени – гипертрофией миокарда левого желудочка. У 1 (12,5%) из 8 новорожденных с АДПП, перенесших маловодие, установлено развитие ОПП 3 стадии (тяжелая) с исходом в терминальную уремию; несмотря на проводимую с 9-го дня жизни заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом перитонеального диализа, в позднем неонатальном периоде констатирован летальный исход по причине ДН и ОПП.

Таким образом, у 8 (5,1%) из 155 новорожденных с АДПП пренатально подтверждено ренальное маловодие. Все дети с ренальным маловодием имели АДПП с очень ранним выявлением. У 2 (25%) из 8 с АДПП, перенесших ренальное маловодие, подтвержден Поттер-фенотип в структуре Поттер-последовательности, у 1 – с летальным исходом в неонатальном периоде. Оба случая очень раннего выявления АДПП с формированием Поттер-фенотипа у новорожденного имели наследование АДПП по материнской линии.

#### **Поттер-последовательность у ребенка с кистозом почек при делеции короткого плеча 12-й хромосомы (del 12p)**

Поттер-фенотип диагностирован у мальчика (2016 г.р.) с поликистозом уменьшенных в объеме

почек при интерстициальной делеции в коротком плече 12-й хромосомы. Кариотип – аномальный мужской: 46XY, del(12) de novo. Беременность матери протекала на фоне маловодия, с 32-й недели – задержка внутриутробного развития плода, роды на 41-й неделе (кесарево сечение), при рождении – лицевое вставление плода, масса 2300 г, длина 49 см, ООП=9,1 см<sup>3</sup> (норма 23,0±0,52 см<sup>3</sup>). Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов, кожные покровы складчатые, морщинистые, пяточные стопы, мышечная гипотрофия, гипотония, типичное лицо Поттер. При рентгенографии убедительных данных за гипоплазию легких не отмечено, выявлен лакунарный остеопороз костей черепа. В неонатальном периоде установлено развитие ОПП. В 1 мес выявлены почечные кисты множественные 2–3,5 мм в диаметре, ООП=11,24 см<sup>3</sup> (норма 25,9±0,82 см<sup>3</sup>). К 2 годам ребенок отстает в физическом (микросомия, белково-энергетическая недостаточность III степени) и психомоторном развитии, диагностированы сходящееся косоглазие, дефект межпредсердной перегородки, ларингомалиция, микрогlossия, микрогнатия, кривошея, ООП=13,2 см<sup>3</sup> (норма 45,6±1,14 см<sup>3</sup>), почечные кисты множественные 5–7 мм в диаметре, констатировано формирование ХБП С3 (СКФ по формуле Schwartz=39,3 мл/мин, почечный канальцевый ацидоз, гиперпаратиреоз, лабильная артериальная гипертензия, анемия, отставание в росте и развитии).

#### **Исход ренального маловодия у детей с кистозами почек и колобомой диска зрительного нерва**

У 2 из 3 детей с кистозами почек и колобомой диска зрительного нерва пренатально диагностировано ренальное маловодие. В этих 2 случаях беременность матери протекала на фоне угрозы прерывания, роды срочные. Новорожденные при рождении имели оценку по шкале Апгар 7–9 баллов. У девочки поликистоз почек выявлен пренатально по УЗИ на 22–24-й неделе, ренальное маловодие подтверждено на 34–35-й неделе гестации. У мальчика пренатально на 15-й неделе гестации диагностировано маловодие, в неонатальном периоде установлены резкое уменьшение ООП и кисты обеих почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. В неонатальном периоде в обоих случаях развилось ОПП. Поттер-фенотип в обоих случаях не подтвержден. В анамнезе у мальчика в 5,5 лет с кистозом обеих почек, ООП=19,5 см<sup>3</sup> (норма 66,3±0,28 см<sup>3</sup>) диагностированы двусторонний ПМР II степени, гипоплазия почечной артерии, колобома дисков зрительных нервов и ретинопатия

обоих глаз, констатирован исход в ХБП С4 (СКФ по формуле Schwartz=23 мл/мин). У девочки с поликистозом почек, колобомой зрительного нерва справа, гипоплазией и деформацией зрительного нерва слева, органическим поражением головного мозга с единичным очагом в белом веществе правой лобной доли, смешанной гидроцефалией в возрасте 5,5 лет, состояние функции почек соответствует ХБП С2 (СКФ по формуле Schwartz=72 мл/мин).

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

При кистозах почек с формированием кист в паренхиме обеих почек существует риск рождения ребенка с Поттер-последовательностью [1, 3, 16–20]. В нашем исследовании достоверно чаще Поттер-фенотип диагностирован у детей с АРПП, чем с АДПП ( $p<0,001$ ). Описана ключевая роль маловодия (по почечным или внепочечным причинам), являющегося ранним диагностическим критерием риска формирования Поттер-последовательности у плода [5, 19, 21, 22], в нашем исследовании ренальное маловодие достоверно чаще встречается при АРПП, чем при АДПП ( $p<0,001$ ). По результатам нашего наблюдения маловодие у детей с АРПП отмечено по данным УЗИ у 6 (50%) на 18–20-й неделе гестации (с нарастанием степени тяжести маловодия к моменту родов), у 6 (50%) – на 30–34-й неделе гестации. Нами отмечено, что маловодие при АРПП диагностировано до обнаружения почечных кист в отличие от более позднего выявления маловодия (после 30-й недели гестации) при АДПП у плода; в большинстве случаев (75%) на момент подтверждения маловодия (на 36–38-й неделе) известно о наличии АДПП у плода, в остальных случаях (25%) ренальное маловодие подтверждено одновременно с выявлением АДПП у плода на 30–31-й неделе гестации. В прогнозе выживаемости новорожденного, перенесшего маловодие, указывают на решающую роль зрелости (дошенности) к моменту рождения и массы тела [2, 21]. В нашем наблюдении получены статистически значимые различия в массе тела у доношенных новорожденных, перенесших ренальное маловодие, при АДПП и АРПП ( $t=2,79$ ;  $p=0,03$ ). В массе тела у недоношенных, длине тела у доношенных и недоношенных при АДПП и АРПП различия статистически незначимы. По нашим данным, Поттер-последовательность зарегистрирована у 78% новорожденных с «классическим» АРПП (по классификации S.M. Bonsib, 2010), у которых течение заболевания и исход соответствуют пе-

ринатальной и неонатальной формам АРПП (по классификации Н. Blyth и В.Г. Ockenden, 1971). С 13-й недели гестации возможно оценить характер развития легких, однако, по мнению других авторов, диагностическая точность пренатальной УЗИ-диагностики врожденной гипоплазии легких низкая (19%), что не позволяет считать данный критерий значимым и надежным [23]. Нами у 1 (14%) из 7 новорожденных гипоплазия легких при АРПП диагностирована по УЗИ пренатально на 30-й неделе гестации, у 6 (86%) – по результату рентгенографии после рождения.

В отличие от АРПП (кисты почек типа Поттер I), при АДПП (кисты почек типа Поттер III) пренатально реже развивается маловодие, что объясняет низкую частоту встречаемости Поттер-последовательности при АДПП [4]. У 8 (32%) из 25 детей с очень ранним выявлением АДПП подтверждено ренальное маловодие, что достоверно чаще, чем у 155 детей с АДПП ( $p < 0,001$ ). Таким образом, наличие ренального маловодия у плода из семьи с 50% риском АДПП повышает вероятность очень раннего выявления АДПП. Поттер-фенотип нами описан у 2 (8%) из 25 новорожденных с очень ранним выявлением АДПП. Отсутствие признаков маловодия у 15 детей с мультикистозом почки (почечные кисты типа Potter II) в пренатальном периоде объясняется сохранной структурой и функцией контралатеральной почки. У 2 детей с ренальным маловодием при кистозах почек с колобомой диска зрительного нерва в неонатальном периоде развилось ОПП с исходом в ХБП С4 (у мальчика 5, 5 лет с кистозом обеих уменьшенных в объеме почек, двусторонним ПМР II степени) и в ХБП С2 (у девочки в возрасте 5,5 лет с поликистозом почек), однако Поттер-фенотип в неонатальном периоде у них не подтвержден.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование Поттер-последовательности при ренальном маловодии определяет тяжесть течения, прогноз и исход основного заболевания почек в неонатальном периоде. Среди кистозов почек ренальное маловодие и признаки Поттер-фенотипа установлены чаще при АРПП. Среди детей с АДПП ренальное маловодие и Поттер-фенотип чаще развиваются при очень раннем выявлении АДПП.

Маловодие (по почечным и внепочечным причинам) является центральным звеном патогенеза Поттер-последовательности, исход которой при кистозах почек зависит от срока гестации и сте-

пени выраженности ренального маловодия на момент выявления, темпов его прогрессирования к моменту родов, тяжести сформировавшихся критериев Поттер-фенотипа и уровня оказания медицинской помощи в пренатальном и неонатальном периодах.

При подтверждении ренального маловодия при кистозах почек на всех этапах вынашивания плода и выхаживания новорожденного требуется системный подход акушеров, неонатологов, педиатров-нефрологов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Husain AN, Pysker ThJ. The kidney and lower urinary tract. In: Husain AN, Stocker JTh, Dehner LP (ed.). Stocker and Dehner's pediatric pathology, 4th ed. Wolters Kluwer/LWW, 2016:780–836
- Vogt BA, Springel T. The kidney and urinary tract of the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (ed.). Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 11th ed. Elsevier, 2019;1871–1895
- Bergmann C. Early and severe polycystic kidney disease and related ciliopathies: an emerging field of interest. *Nephron* 2018;1–11. doi: 10.1159/000493532
- Gall EC-L, Harris PC. Classical polycystic kidney disease: gene structures and mutations and protein structures and functions. In: Cowley BD, Bissler JJ, eds. Polycystic kidney disease. Translating mechanisms into therapy. Springer, USA, 2018; 3–26. doi: 10.1007/978-1-4939-7784-0
- Андреева ЭФ, Савенкова НД. Частота встречаемости ренального маловодия и его исходы в неонатальном периоде при аутосомно-рецессивном поликистозе почек (АРПП). *Рос вест перинатол и педиатр* 2019;64(4):234. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4
- Андреева ЭФ, Савенкова НД. The frequency of renal oligohydramnios and its outcomes in the neonatal period with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2019;64(4): 234 (In Russ.)
- Sarkar S, DasGupta S, Barua M et al. Potter's sequence: a story of the rare, rarer and the rarest. *Indian J Pathol Microbiol* 2015;58(1):102–104. doi: 10.4103 / 0377-4929. 151202
- Hamed RMA, Tamimi S, Al-Shamayleh A et al. Renal cysts and associated malformations in pediatric autopsy. *Material* 1998;18(5):451–453
- 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):554–567. doi: 10.1043 / 1543-2165-134.4.554
- 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
- Андреева ЭФ, Савенкова НД. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):34–47 (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
- Андреева ЭФ, Савенкова НД, Тилуше МА et al. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatr* 2016;7(4):45–49 (In Russ.)
- Савенкова НД, Андреева ЭФ. Особенности течения и исхода аутосомно-рецессивного поликистоза почек у 17 детей. *Рос вест перинатол и педиатр* 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. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2018; 63(4): 225 (In Russ.).

doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018

12. Bolaji O, Erinomo O, Adebara 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

13. Sweeney Jr WE, Gunay-Aygun M, Patil A, Avner ED. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. (ed.). *Pediatric Nephrology*, 7th ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016;1103–1153. doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

14. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *The Journal of Pediatrics* 2014;165(3):611–617. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.015

15. Савенкова НД. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018;63(5): 36–42. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-36-42

Savenkova ND. Pediatric classification and epidemiology of acute renal injury. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2018;63(5):36–42 (in Russ.)

16. Aulbert W, Kemper MJ. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol* 2015;31(4):563–574. doi: 10.1007/s00467-015-3140-4

17. Miyahara J, Yamamoto M, Motoshige K et al. Survival of a very low-birthweight infant with Potter sequence on long-term hemodialysis. *Pediatrics International* 2016;58(7):604–606. doi: 10.1111/ped.128484.

18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org>

19. Mehler K, Gottschalk I, Burgmaier K et al. Prenatal parental decision-making and postnatal outcome in renal oligohydramnios. *Pediatric Nephrology* 2017;33(4):651–659. doi: 10.1007/s00467-017-3812-3

20. Rawlins LE, Jones H, Wenger O et al. An Amish founder variant consolidates disruption of *CEP55* as a cause of hydranencephaly and renal dysplasia. *European Journal of Human Genetics* 2019. doi: 10.1038/s41431-018-0306-0

21. Pomajzl AJ, Sankararaman S. Prune belly syndrome. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334968>

22. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Ренальное маловодие и Поттер последовательность при кистозных заболеваниях почек. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2021;66(1):47–51. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1:47-51

Andreeva EF, Savenkova ND. Renal oligohydramnios and Potter sequence in cystic kidney disease. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2021;66(1):47–51 (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1:47-51

23. Кучеров ЮИ, Стыгар АМ, Жиркова ЮВ, Борисова НИ. Пренатальный консилиум при пороках развития плода. *Детская хирургия* 2016;20(4):211–215. doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-211-215

Kucherov Yul, Stygar AM, Zhirkova YuV, Borisova NI. Prenatal consilium for fetal malformations. *Detskaya khirurgiya. Russian Journal of Pediatric Surgery* 2016; 20(4): 211–215 (In Russ.)

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

#### Сведения об авторах:

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

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, зав. кафедрой. Тел.: (812)4165266; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

#### About the authors:

Andreeva Elvira Faatovna, 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

Prof. Savenkova Nadezhda Dmitrievna, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Head of the Department. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 23.12.2020

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 23.12.2020

Accepted for publication: 26.03.2021

© М.Е. Аксенова, 2021  
УДК 616.61-002-056.7-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83

*М.Е. Аксенова*

## СИНДРОМ АЛЬПОРТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

Синдром Альпорта – мультисистемное заболевание, связанное с мутациями в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*. Основным проявлением синдрома Альпорта является прогрессирующая нефропатия, приводящая к развитию почечной недостаточности, в том числе у женщин с X-сцепленным вариантом наследования. Фенотипическая гетерогенность, неблагоприятный прогноз заболевания обуславливают необходимость его ранней диагностики путем внедрения генетического обследования пациентов с целью раннего назначения нефропротективной терапии, уменьшающей темпы прогрессирования нефропатии. В статье представлены: этиология, патогенез, генотип-фенотипические особенности синдрома Альпорта, экспертные клинические рекомендации по обследованию пациентов с персистирующей гломерулярной гематурией и ведению пациентов с синдромом Альпорта.

**Ключевые слова:** дети, синдром Альпорта, коллаген IV типа, гематурия, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

*М.Е. Aksenova*

## ALPORT SYNDROME: OUR KNOWLEDGE UPDATE

Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova, Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

### ABSTRACT

Alport syndrome is a progressive multisystem disease associated with variants in genes *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*. The syndrome is an important genetic cause of kidney failure, including women with X-linked disease. Given the unfavorable natural history of Alport nephropathy and benefit from early treatment with angiotensin-converting enzyme inhibition, it is necessary to change our diagnostic approach in patients with persistent glomerular hematuria and management of patients with Alport syndrome. This review presents the ethiology, pathogenesis, genotype and phenotype heterogeneity of the syndrome and expert clinical practice recommendations to enhancing early diagnosis and achieving optimal outcomes in Alport syndrome.

**Keywords:** children, Alport syndrome, type iv collagen, hematuria, chronic kidney failure, angiotensin converting enzyme inhibitors

Для цитирования: Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. *Нефрология* 2021;25(3):75-83. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83

For citation: Aksenova M.E. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):75-83 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83

С момента клинического описания семьи, 12 из 15 членов которой в двух поколениях имели гематурию в сочетании или без протеинурии [1], прогрессирующее снижение функции почек [2] с летальным исходом от уремии в 3 случаях [3], прошло практически 100 лет. Чуть позднее А.С. Alport обратил внимание на наличие нейросенсорной

тугоухости (НСТ) у пациентов с нефропатией в этой же семье, объединив два кардинальных симптома (тугоухость и «геморрагический» нефрит) в синдром с предположительно аутосомно-доминантным характером наследования, который получил его имя [4].

В настоящее время известно, что синдром Аль-

### Контактная информация:

\*Аксенова М.Е. 125412, Москва, ул.Талдомская, д. 2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой. Тел.: 8 495 4832183, 89166148139. E-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

### Corresponding author:

\*Aksenova M.E. 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova. Tel.: 8 495 4832183, 89166148139, E-mail: maksyonova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-3699-1884

порта (СА) – наследственное прогрессирующее заболевание, обусловленное мутацией в генах  $\alpha_3$ -,  $\alpha_4$ -,  $\alpha_5$ -цепей коллагена IV типа (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*), характеризующееся развитием нефропатии в варибельном сочетании с нейросенсорной тугоухостью (НСТ) и патологией органов зрения. Считается, что распространенность синдрома в среднем составляет 1:5000 – 1:10 000 человек, однако, вероятно, она гораздо выше, так как данные значения не учитывают женщин с X-сцепленным СА, а также пациентов с нетипичной клинической картиной, в том числе с идиопатическим гломерулосклерозом, ассоциированным с мутациями в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* [5, 6]. В структуре наследственных нефропатий у детей СА занимает второе место после аутосомно-доминантной болезни почек, обуславливая 0,3–2,2% всех случаев терминальной почечной недостаточности (тПН) в молодом возрасте [7, 8].

Развитие болезни связано с мутацией в генах, кодирующих синтез  $\alpha_3$ -,  $\alpha_4$ -,  $\alpha_5$ -цепей коллагена IV типа, формирующих гетеротримеры, составляющие основу базальной мембраны почечных клубочков, хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, улитки внутреннего уха и легких. В гломерулах  $\alpha_{3,5}$ -цепи коллагена IV типа синтезируются исключительно подоцитами, транспортируются в экстрацеллюлярный матрикс, формируя основу lamina densa гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в постнатальный период [9]. Снижение/отсутствие синтеза одной из цепей ведет к нарушению формирования их гетеротримеров, химической и механической нестабильности, дезорганизации базальных мембран с развитием прогрессирующих клинических проявлений (протеинурия, лентиконус, пунктирная дистрофия сетчатки глаза, НСТ). Считается, что инициальным механизмом повреждения гломерул является растяжение ГБМ под действием внутрикапиллярного давления с активацией эндотелиальных, мезангиальных и подоцитарных клеток клубочка, запуском каскада цитокиновых реакций и репаративного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса [10–13]. Подоциты, пытаясь покрыть увеличивающуюся площадь поверхности «перерастянутых» капилляров, гипертрофируются, их ножки распластаются, со временем утрачивают связь с базальной мембраной клубочков, что приводит к развитию гломерулосклероза [14, 15] (рис. 1). По данным нашей клиники, фокально-сегментарный гломерулосклероз выявляется у ¼ детей с X-сцепленным СА, распространенность его коррелирует с уровнем протеинурии и скоростью клубочковой фильтрации

пациентов [16]. Учитывая патогенез патологии почек при СА, становится понятным, что, наряду с типом мутации в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, на темпы прогрессирования нефропатии могут влиять функциональные особенности подоцитов и их способность к адаптации (наличие генетических вариантов/полиморфизма подоцитарных генов), а также факторов, обуславливающих гиперфильтрацию (относительная/абсолютная олигонефрония, артериальная гипертензия).

Нефропатия при СА проходит несколько клинико-морфологических стадий (табл. 1, рис. 2) [17]: (0) изолированная гематурия, которой на морфологическом уровне соответствуют тонкие ГБМ, сохраненные подоциты, стадии (1) альбуминурии и (2) протеинурии, при которых отмечаются очаговое утолщение/расслоение ГБМ, подоцитопатия, стадии (3 и 4) снижения фильтрационной функции почек с диффузным утолщением и расслоением ГБМ и гломерулосклерозом разной степени выраженности.

Наряду с нефропатией, 30–50% пациентов с СА имеют нейросенсорную тугоухость, которая развивается в детском возрасте у мальчиков с X-сцепленным и у всех пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом синдрома Альпорта. Потеря слуха затрагивает, прежде всего, высокочастотный звуковой диапазон и прогрессирует с возрастом. Предположительно НСТ обусловлена двумя механизмами: 1) снижением натяжения базальной мембраны улитки уха из-за повреждения спиральной связки, 2) перерастяжением дефектной базальной мембраны сосудистого слоя внутреннего уха с нарушением ее функции [18].

Развитие патологии глаз также обусловлено уменьшением механической резистентности мембран капсулы хрусталика (передний/задний лентиконус) [19], сосудистой оболочки глаз (ретинопатия) [20], Боуменовой и Десцеметовой мембран роговицы (дистрофия и эрозии роговицы)

Таблица 1 / Table 1

**Клинические стадии гломерулопатии при синдроме Альпорта**  
**Stages of kidney disease in Alport syndrome**

Стадия	Лабораторная характеристика
0	Микрогематурия, альбумин/креатинин мочи <30 мг/г
1	Альбуминурия: альбумин/креатинин мочи 30–300 мг/г
2	Протеинурия: альбумин/креатинин мочи >300 мг/г
3	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
4	Терминальная почечная недостаточность

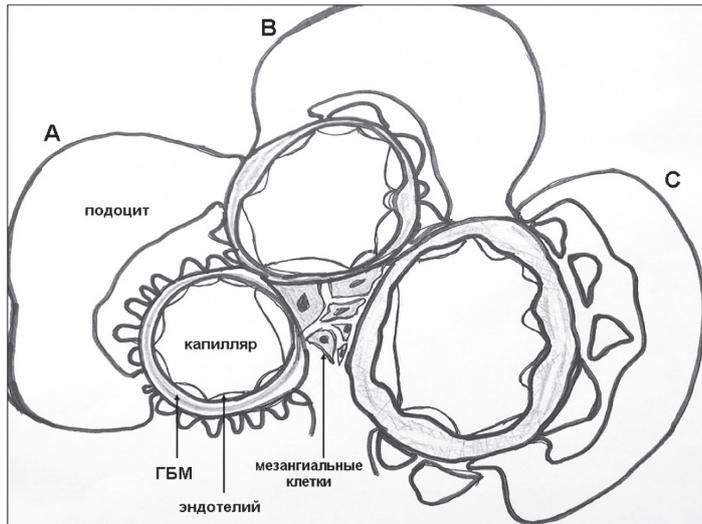


Рисунок 1. Стадии изменения гломерулы при синдроме Альпорта: А – вид ГБМ (гломерулярная базальная мембрана), эндотелия, подоцита в норме; В – расширение капиллярной петли, очаговое утолщение ГБМ, расплывание ножек подоцитов; С – диффузная дезорганизация ГБМ, утрата связи подоцита с ГБМ  
Figure 1. Glomerular changes in Alport syndrome: А – normal appearance of glomerular basement membrane (GBM) and podocyte; В – stretching of capillary loop, focal thickening of GBM, podocyte foot effacement; С – diffuse thickening and splitting of GBM, podocyte detachment

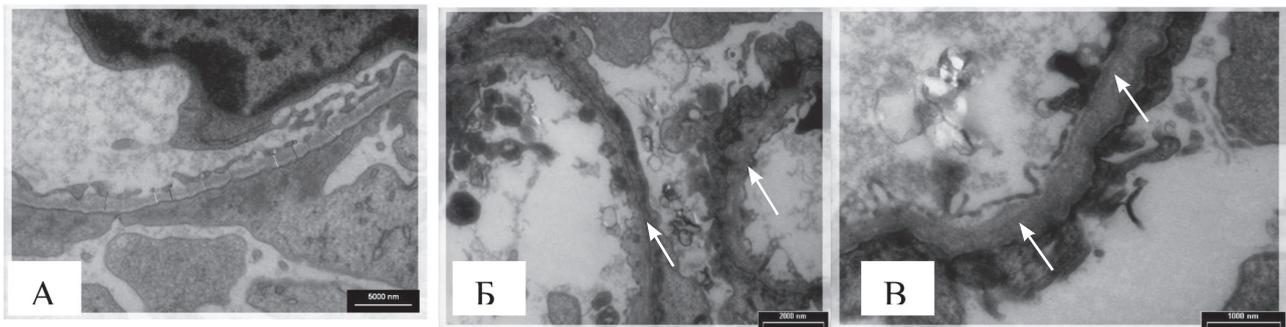


Рисунок 2. Изменения гломерулярных базальных мембран (ГБМ) при синдроме Альпорта, электронная микроскопия ткани почки: А – тонкая ГБМ; Б – очаговое утолщение ГБМ; В – диффузное утолщение и расслоение ГБМ (из архива отдела наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева)

Figure 2. Ultrastructural changes of glomerular basement membranes (GBM) in Alport syndrome (EM, from the archive of the Nephrology Department of Y.Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics): А – thin GBM, Б – focal thickening of GBM, В – diffuse thickening and splitting of GBM

[21]. Поражение глаз менее чувствительный, но более специфичный по сравнению с НСТ признак синдрома Альпорта [22]. Выявление типичной для СА патологии органов зрения, особенно у девочек, может указывать на характер наследования заболевания.

Формирование лентиконуса сопровождается нарушением фокуса зрения, в некоторых случаях лентиконус осложняется спонтанным разрывом капсулы хрусталика с развитием катаракты [23]. Периферическая пунктирная ретинопатия выявляется у большинства мужчин и у 25% женщин с X-сцепленным синдромом Альпорта, а также характерна для пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом заболевания [20]. Эрозии роговицы могут предшествовать диагностике синдрома Альпорта, чаще появляются в позднем подростковом возрасте у 10% пациентов и ассоциируются с ранним развитием почечной недостаточности. Задняя полиморфная дистрофия роговицы, связанная с истончением Десцеметовой мембраны субэндотелия, нередко проявляется светобоязнью, слезотечением,

чувством инородного тела в глазу и может быть диагностирована путем исследования передней камеры глаза методами оптической когерентной томографии высокого разрешения, конфокальной микроскопии, биомикроскопии в щелевой лампе.

К другим клиническим проявлениям синдрома Альпорта относятся лейомиоматоз (развивается при продленной делеции генов *COL4A5* и *COL4A6*) и аномалии сосудов: дилатация аорты, аневризмы нисходящего отдела аорты, внутримозговых и коронарных артерий [24–26]. Кроме того, пациенты с синдромом Альпорта могут иметь пролапс митрального и недостаточность аортального клапанов, дефекты межжелудочковой перегородки [25].

Известны три основных варианта наследования СА: 1) X-сцепленный (МИМ#301050), выявляемый у 80–85% пациентов и обусловленный мутациями в гене *COL4A5*; 2) аутосомно-рецессивный (МИМ#203780), связанный с вариантами в генах *COL4A3* или *COL4A4* и 3) аутосомно-доминантный (МИМ#104200), на долю которых приходится около 10–15% пациентов с синдромом Альпорта. При-

близительно у 1 % пациентов отмечается дигенное наследование СА [27], обусловленное сочетанными мутациями в разных генах коллагена IV типа: генетические варианты в генах *COL4A3* и *COL4A4* в цис- или трансположениях, мутация в гене *COL4A5* в сочетании с вариантами в генах *COL4A3* или *COL4A4* [28, 29]. Х-сцепленный СА характеризуется более тяжелой клинической картиной у мужчин с прогрессирующим течением нефропатии, неизбежно приводящей к развитию тПН на второй–третьей декаде жизни, и наличием нейро-сенсорной тугоухости более чем в половине случаев. Женщины чаще имеют изолированный мочевого синдром (20 % – изолированная гематурия, 75 % – гематурия с протеинурией), тПН и нейросенсорная тугоухость развиваются менее чем в половине случаев (42 %), как правило, после 55 лет [30,31]. Анализ клинико-лабораторных данных у девочек (n=11, Me=12,3 года) и женщин (n=17, Me=40,4 года) из 26 семей с генетически подтвержденным Х-сцепленным синдромом Альпорта, наблюдавшихся в нашей клинике, показал, что альбуминурию/протеинурию имели практически все девочки (q=0,9), снижение скорости клубочковой фильтрации и НСТ – 2 ребенка (q=0,18), в то время как снижение слуха имели около трети женщин (q=0,29), терминальная стадия хронической почечной недостаточности развилась у 4 пациенток (q=0,23), в том числе у двух в возрасте до 40 лет [32]. Таким образом, становится понятно, что термин «носительство» не должен использоваться у женщин с гемизиготными мутациями в гене *COL4A5* и, как следствие, пациентки с гемизиготными вариантами в *COL4A5* требуют динамического наблюдения, назначения нефропротективной терапии и не должны рассматриваться в качестве потенциальных родственных доноров.

Клинические проявления и прогноз пациентов с аутосомно-рецессивным СА не зависят от пола и соответствуют таковым у мужчин с Х-сцепленным вариантом болезни [33]. Аутосомно-доминантная форма СА характеризуется наиболее благоприятным течением: как правило, экстраренальные проявления отсутствуют, тПН развивается у 20–30 % пациентов в позднем возрасте (после 60 лет) [34]. Наличие гетерозиготных мутаций *COL4A3* или *COL4A4* у пациентов с Х-сцепленным СА ухудшает прогноз заболевания [27, 35].

В настоящее время описано около 3000 вариантов в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, из них 60 % приходится на долю последнего, включая около 1200 уникальных вариантов, абсолютное большинство из которых являются патогенными [33]. У мужчин с Х-сцепленным СА установлена

четкая зависимость фенотипических проявлений болезни от типа и локализации мутации в гене *COL4A5*. Генетические варианты, обуславливающие преждевременную терминацию синтеза белка (большие перестройки, нонсенс мутации и сдвиг рамки считывания), ассоциируются с развитием тПН на второй декаде жизни (ювенильная форма СА); при миссенс-вариантах, как правило, отмечается благоприятный прогноз (взрослая форма СА), пациенты с вариантами, затрагивающими сайты сплайсинга, имеют промежуточный фенотип [33]. Показано также, что тПН развивается раньше при мутациях в гене *COL4A5*, расположенных в области гена, кодирующего сигнальный пептид, по сравнению с коллагеновым и неколлагеновым NC1 доменами (медиана возраста 22 [14;23] vs 29 [27;32] vs 36 [33;40] лет соответственно) [36]. У женщин зависимость клинических проявлений СА от генотипа менее очевидна, что обусловлено случайной лайонизацией одной из Х-хромосом и, как следствие, мозаичным синтезом  $\alpha_5$ -цепи коллагена подоцитами (даже в пределах одной гломерулы) [37].

Интересно, что из всех патогенных вариантов *COL4A5* только 12 были описаны в неродственных семьях более чем 5 раз с преобладанием в отдельных географических регионах мира. Например, вариант *COL4A5* p.Gly624Asp, обусловленный глициновой заменой в коллагеновом домене гена, является самым распространенным в Центральной и Западной Европе (39 % семей с миссенс-вариантами) [38]. По данным нашего отдела, этот генетический вариант выявляется в 20 % неродственных семей с СА. Показано, что *COL4A5* p.Gly624Asp обуславливает относительно благоприятное течение нефропатии с более поздним развитием тПН по сравнению с другими миссенс-вариантами: 54 [50;62] vs 26 [22;30] лет соответственно [38].

В некоторых случаях у пациентов с синдромом Альпорта отмечается несоответствие тяжести фенотипических проявлений характеру выявленной мутации *COL4A5*. Так, например, делеции в гене *COL4A5*, кратные триплету оснований, приводящие вместо полного отсутствия синтеза белка к синтезу протеина с измененными свойствами [39], соматический мозаицизм по Х-хромосоме [40] улучшают прогноз пациентов с Х-сцепленным СА. Нетипичная тяжесть фенотипа (раннее появление и высокий уровень протеинурии, раннее развитие НСТ, быстрое снижение функции почек) может определяться характером нарушения функции синтезируемого белка при миссенс-мутациях (например его неспособностью покинуть клетку)

[41], сочетанием мутаций в разных генах  $\alpha$ -цепей коллагена IV типа [27, 35] или в других генах, включая подоцитарные [42], наличием гомозиготной мутации *COL4A5* у женщин [43], наслоением гломерулонефрита [44].

Начиная с 1974 года [45] разные группы исследователей предлагали критерии диагностики СА, наиболее широкое распространение получили критерии, разработанные F.A. Flinter и соавт. [46], согласно которым для диагностики СА необходимо наличие у пациента с гематурией трех из четырех следующих признаков: 1) семейный анамнез, отягощенный по микро/макрогематурии и/или почечной недостаточности, 2) типичные изменения ГБМ по электронной микроскопии, 3) типичная патология глаз (передний лентиконус, макулярная дистрофия), 4) высокотональная нейросенсорная тугоухость. Однако сопоставление результатов генетического и клинического обследования пациентов с СА показало, что клинически диагноз мог быть поставлен только у 1/3 из 206 пациентов с генетически подтвержденным заболеванием: в 67% случаев выявлялись только 2 клинических критерия [47]. В 2013 году Международная группа экспертов выделила критерии, позволяющие заподозрить СА у пациента с постоянной гломерулярной гематурией: 1) типичный для СА семейный анамнез или случаи почечной недостаточности в семье при отсутствии других возможных причин ее развития или 2) наличие у пробанда специфичных клинических симптомов (нейросенсорная тугоухость, лентиконус, ретинопатия), и критерии, подтверждающие диагноз: 1) расслоение ГБМ или 2) выявление патогенной мутации в *COL4A5* или двух патогенных мутаций в генах *COL4A3*, или *COL4A4* [48]. Однако, учитывая, что расслоение ГБМ появляется по мере

прогрессирования нефропатии (как правило, на стадии протеинурии), не является специфичным признаком синдрома Альпорта и выявляется при других генетических синдромах (мутации в генах *PAX2*, *MYH9*) [49, 50], с одной стороны, а прогноз пациентов с синдромом Альпорта определяется сроками назначения нефропротективной терапии независимо от характера мутации [51, 52], с другой стороны – генетическое исследование имеет первостепенное значение для подтверждения диагноза и прогноза. Генетический анализ дает возможность: 1) рано установить диагноз и 2) назначить нефропротективную терапию, 3) прогнозировать течение болезни, сроки развития почечной недостаточности, 4) определить риск развития анти-ГБМ нефрита в почечном трансплантате, 5) провести каскадное обследование членов семьи и 6) семейное генетическое консультирование, 7) определить возможность родственного донорства. Поэтому в настоящее время пересмотрены критерии и алгоритм диагностики (табл.2 [53]) и ведения пациентов с СА, согласно которому «идеальное» обследование пациентов с изолированной гломерулярной гематурией и клинической картиной/семейным анамнезом, соответствующих синдрому Альпорта, должно начинаться с генетического исследования (рис. 3, Kashtan С.Е., Gross О., 2021 [54] с модификацией).

Согласно Рекомендациям по ведению пациентов с СА, всем пациентам при наличии протеинурии (белок мочи > 4 мг/м<sup>2</sup>/ч или > 0,2 мг/мг креатинина), а также пациентам группы высокого риска по развитию тПН при наличии альбуминурии показано назначение off-label ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II типа [55]. Результаты плацебо-контролируемого исследова-

Таблица 2 / Table 2

### Критерии диагностики синдрома Альпорта Diagnostic criteria for Alport syndrome

Синдром Альпорта критерии	X-сцепленный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Дигенный
Первичные: подтвержденная патогенная мутация в гене	<i>COL4A5</i> у пациента или родственников	Два аллеля <i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i> у пациента	Гетерозиготная <i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i>	<i>COL4A3</i> и <i>COL4A4</i> (в транс-/цисположении) или <i>COL4A5</i> и <i>COL4A3</i> , или <i>COL4A4</i>
В сочетании с 1 критерием и более из ниже перечисленных:				
Вторичные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гематурия</li> <li>• протеинурия (альбумин/креатинин мочи &gt; 30 г/г)</li> <li>• снижение рСКФ</li> <li>• типичные морфологические изменения почечной ткани</li> </ul>			
С возможным наличием следующих критериев, предполагающих диагноз:				
Добавочные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокотональная нейросенсорная тугоухость</li> <li>• передний лентиконус хрусталика глаза</li> <li>• «пунктирная» ретинопатия</li> </ul>			



Рисунок 3. Алгоритм обследования пациентов с персистирующей гломерулярной гематурией [54]  
Figure 3. An approach to diagnosis of patients with persistent glomerular hematuria [54]

\* Выбор метода генетического обследования определяется вероятностью наличия синдрома Альпорта. В случае высокого подозрения на синдром Альпорта исследуется таргетная панель генов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). При слабом/умеренном подозрении на синдром Альпорта могут применяться широкая таргетная панель, включающая гены, ответственные за развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза и поликистозной болезни почек, или полноэкзомное секвенирование. \*\* Рекомендуемые web сайты, в том числе содержащие информацию для пациентов и их семей: [www.alportsyndrome.org](http://www.alportsyndrome.org), [www.actionforalportscampaign.org](http://www.actionforalportscampaign.org), [www.orpha.net](http://www.orpha.net), [www.alport.de](http://www.alport.de)

ния «EARLY PROTECT» (n=20, катамнез 6 лет) по применению рамиприла (4,5–4,8 мг/м<sup>2</sup>/сут) у пациентов с СА с микрогематурией в сочетании или без альбуминурии показали относительную безопасность и эффективность терапии: снижение темпов прогрессирования, определяемое по переходу одной стадии нефропатии в другую, было отмечено у 40% пациентов на фоне лечения [56]. Принимая во внимание полученные результаты и данные предшествующих ретроспективных и экспериментальных исследований [51, 52, 56, 57], а также неизбежное прогрессирование нефропатии при СА с ранним развитием тПН у пациентов мужского пола, в 2020 году рекомендации по началу нефропротективной терапии были пересмотрены (табл. 3, Kashtan С.Е., Gross О., 2020 [54] с модификацией, дозы препаратов приведены в табл. 4 [55]). При ведении пациентов с СА важно обращать внимание на наличие модифицируемых факторов риска прогрессирования патологии почек. Известно, что частота артериальной гипертензии у детей и молодых взрослых с СА увеличивается с

13,4% на протеинурической стадии до 73% на 3–4 стадиях хронической болезни почек [51], поэтому важно выявлять и корректировать артериальную гипертензию. Рекомендуется поддерживать артериальное давление на уровне 50% по полу, возрасту и росту пациента. Низкое в пределах нормальных значений артериальное давление (<50% по полу, возрасту и росту пациента) может давать дополнительный нефропротективный эффект у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта [58]. С учетом риска развития экстраренальных проявлений в зависимости от возраста пациентов предложена также схема офтальмологического и аудиометрического обследования пациентов.

В настоящее время мы располагаем терапией, позволяющей лишь модифицировать течение болезни почек при синдроме Альпорта. Накопленные за последние годы знания о механизмах прогрессирования нефропатии, создание экспериментальных моделей заболевания, наличие клиничко-генетических корреляций подготовили фундамент для поиска новых методов лечения

Таблица 3 / Table 3

**Рекомендации по ведению пациентов с синдромом Альпорта [54]**  
**Management of patients with Alport syndrome [54]**

Вариант синдрома Альпорта	Х-сцепленный		Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
	мальчики	девочки		
<b>Медикаментозная терапия:</b>				
показания	с момента диагностики, не ранее 12 мес	МА*	с момента диагностики, не ранее 12 мес	МА*
стартовая доза** рамприл	1 мг/м <sup>2</sup> /сут			
целевая доза рамприл	не зависит от уровня МА, титруется в течение 3–4 мес до 6 мг/м <sup>2</sup> /сут или до максимально переносимой дозы			
критерии эффективности	белок/креатинин мочи < 1 мг/мг или белок мочи < 4 мг/м <sup>2</sup> /ч			
аддитивная терапия при сохранении протеинурии	- блокаторы рецепторов ангиотензина II - антагонисты альдостерона			

**Рекомендации по уровню артериального давления (АД) и образу жизни:**

- АД на уровне 50% по полу, возрасту и росту
- умеренное потребление мяса, соли в пищу
- индекс массы тела < 25 кг/м<sup>2</sup>
- исключение курения
- избегать воздействия шума

**Наблюдение**

аудиометрия	с 5–6 лет, ежегодно		с 5–6 лет, ежегодно	
	при наличии протеинурии, задержке речевого развития или других признаках снижения слуха			
офтальмоскопия	в момент постановки диагноза, при нарушении остроты зрения (далее ежегодно)			
	ежегодно у подростков с неблагоприятными мутациями*** (лентиконус)		ежегодно у подростков (лентиконус)	

\* МА – микроальбуминурия: МА/креатинин мочи > 30 мг/г в повторных исследованиях на фоне полного здоровья; \*\* дозы других препаратов рассчитываются по рамприлу; \*\*\* мутации, приводящие к преждевременному прекращению синтеза белка.

Таблица 4 / Table 4

**Медикаментозная терапия пациентов с синдромом Альпорта [55]**  
**Therapy of patients with Alport syndrome [55]**

Медикаментозный препарат	Стартовая доза	Максимальная доза
<b>рамприл</b>	1–2 мг/м <sup>2</sup> /сут	6 мг/м <sup>2</sup> /сут
эналаприл (x2 дозы рамприла)	2–4 мг/м <sup>2</sup> /сут	4–8 мг/м <sup>2</sup> /сут
лизиноприл (x4 дозы рамприла)	4–8 мг/м <sup>2</sup> /сут (не более 10 мг/сут)	8–16 мг/м <sup>2</sup> /сут (не более 40 мг/сут)
трандолаприл (x0,5 дозы рамприла)	0,5–1 мг/м <sup>2</sup> /сут	3 мг/м <sup>2</sup> /сут
<b>лозартан</b>	12,5 мг/м <sup>2</sup> /сут	50 мг/м <sup>2</sup> /сут (до 100 мг/сут)
кандесартан (x0,2 дозы лозартана)	2,5 мг/м <sup>2</sup> /сут	10 мг/м <sup>2</sup> /сут
ирбесартан (x3 дозы лозартана)	37,5 мг/м <sup>2</sup> /сут	150 мг/м <sup>2</sup> /сут (до 300 мг/сут)
телмисартан (x0,8 дозы лозартана)	10 мг/м <sup>2</sup> /сут	40 мг/м <sup>2</sup> /сут
валсартан (x1,5 дозы лозартана)	18,75 мг/м <sup>2</sup> /сут	75 мг/м <sup>2</sup> /сут
эперсартан (x12 доз лозартана)	150 мг/м <sup>2</sup> /сут	600 мг/м <sup>2</sup> /сут

синдрома Альпорта, включая генную терапию, препараты с противовоспалительным (anti-micro RNA-21), антифибротическим (bardoxalone methyl) и другими механизмами действия [59–64].

Таким образом, учитывая достаточно высокую распространенность в популяции, клинико-генетический полиморфизм синдрома Альпорта, неблагоприятный прогноз пациентов при естественном течении болезни, необходимо направить наши усилия на раннюю диагностику заболевания с целью назначения нефропротективной терапии,

способной замедлять темпы прогрессирования болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES

1. Guthrie LG. Idiopathic or congenital, hereditary and family hematuria. *Lancet* 1992;1:1243–1246. doi: 10.1001/jama.1902.02480220032009
2. Eason J, Smith GLM, Buchanan G. Hereditary and familial nephritis. *Lancet* 1924;2:639–646
3. Hurst AF. Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis occurring in 16 individuals in three operations. *Guy Hosp Rep* 1923;73:368–370

4. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927;1:504–506. doi: 10.1136/bmj.1.3454.504
5. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):961–970. doi: 10.1093/ndt/gfv325
6. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019;10:380(2):142–151. doi: 10.1056/NEJMoa1806891
7. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1025–1032. doi:10.1093/ndt/gfp653
8. Zhai Y, Liu X, Yang Q et al. IPDN-China promotes the development of pediatric dialysis in China. *Pediatr Nephrol* 2020;35(11):2163–2171. doi: 10.1007/s00467-020-04630-3
9. Abrahamson D, Hudson B, Stroganova L et al. Cellular origins of type IV collagen networks in developing glomeruli. *JASN* 2009;20:1471–1479. doi: 10.1681/ASN.2008101086
10. Gosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol* 2017;57–58:45–54. doi:10.1016/j.matbio.2016.08.005
11. Tsuji K, Suleiman H, Miner JH et al. Ultrastructural Characterization of the Glomerulopathy in Alport Mice by Helium Ion Scanning Microscopy (HIM). *Sci Rep* 2017;7(1):11696. doi: 10.1038/s41598-017-12064-5
12. Lin X, Suh JH, Go G, Miner JH. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):687–692. doi: 10.1681/ASN.2013070798
13. Zeisberg M, Neilson E. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *JASN* 2010; 21:1819–1834. doi: 10.1681/ASN.2010080793
14. Wickman L, Hodgin JB, Wang SQ et al. Podocyte depletion in thin GBM and Alport syndrome. *PLoS One* 2016;11(5):e0155255. doi: 10.1371/journal.pone.0155255
15. D'Agati VD. Podocyte growing pains in adaptive FSGS. *JASN* 2017;28(10): 2825–2827. doi: 10.1681/ASN.2017060612
16. Аксенова МЕ, Конькова НЕ, Шагам ЛИ, Повилайтите ПЭ. Клиническое значение ультраструктурных изменений почечной ткани у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. *Педиатрия* 2019;98(5):14–19
- Aksenova M, Konkova N, Shagam L, Povilaitite P. Clinical significance of renal tissue ultrastructural changes in children with X-linked Alport syndrome. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019; 98(5):14–19 (In Russ.)
17. Kashtan CE. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. *Pediatric Health Med Ther* 2013;4:41–45. doi:10.2147/PHMT.S35667
18. Meehan DT, Delimont D, Dufek B et al. Endothelin-1 mediated induction of extracellular matrix genes in strial marginal cells underlies strial pathology in Alport mice. *Hear Res* 2016;341:100–108. doi: 10.1016/j.heares.2016.08.003
19. Choi J, Na K, Bae S, Roh G. Anterior lens capsule abnormalities in Alport syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:84–89. doi: 10.3341/kjo.2005.19.1.84
20. Tan R, Colville D, Wang Y et al. Alport retinopathy results from “severe” COL4A5 mutations and predicts early renal failure. *CJASN* 2010; 5:34–38. doi: 10.2215/CJN.01030209
21. Citirik M, Batman C, Men G et al. Electron microscopic examination of the anterior lens capsule in a case of Alport's syndrome. *Clin Exp Optom* 2007; 90:367–370. doi: 10.1111/j.1444-0938.2007.00134.x
22. Colville D, Savage J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997;18:161–173. PMID: 9457747
23. Wilson M, Trivedi R, Biber J, Golub R. Anterior capsule rupture and subsequent cataract formation in Alport syndrome. *JAAPOS* 2006; 10:182–183. doi:10.1016/j.jaapos.2005.09.008
24. Diez-del Hoyo F, Sanz-Ruiz R, Diez-Villanueva P et al. A novel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014;177(3):e133–134. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.065
25. Kashtan C, Segal Y, Flinter F et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3554–3560. doi: 10.1093/ndt/gfq271
26. Earl T, Khan L, Hagau D, Fernandez A. The spectrum of aortic pathology in Alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):821–822. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.024
27. Zhang Y, Ding J, Zhang H et al. Effect of heterozygous pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e647. doi: 10.1002/mgg3.647
28. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet* 2015;52(3):163–174. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102822
29. Kashtan CE, Ding J, Garosi G et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha$ 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int* 2018;93(5):1045–1051. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.018
30. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerted Action” study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2603–2610. doi: 10.1097/OJ.asn.00000900034.71205.74
31. Savige J, Colville D, Rheault M et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Sep 7;11(9):1713–1720. doi: 10.2215/CJN.00580116
32. Aksenova M, Shagam L, Konkova N, Dlin V. X-linked Alport syndrome in females: experience of one center. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1913. doi:10.1007/s00467-018-4028-x
33. Savige J, Storey H, II Cheong H et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* 2016;11(9):e0161802. doi: 10.1371/journal.pone.0161802
34. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ et al. Genetic, clinical and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(8):1441–1449. doi: 10.2215/CJN.01000116
35. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisan E et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet* 2017;92(1):34–44. doi: 10.1111/cge.12919
36. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC et al. Genotype-Phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010(21):876–883. doi:10.1681/ASN.2009070784
37. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1499–1505. doi: 10.1093/ndt/gfm024
38. Żurowska AM, Bielska O, Dacza-Roszak P et al. Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int* 2020;10:S0085–2538(20)31410-1. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.040
39. Gao E, Yang X, Si N et al. Novel COL4A5 Splicing Mutation Causes Skipping of Exon 14 in a Chinese Family with Alport Syndrome. *Kidney Dis* 2020;6(1):43–49. doi:10.1159/000502798
40. Bu L, Chen J, Nelson AC et al. Somatic Mosaicism in a Male Patient With X-linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;4(7):1031–1035. doi: 10.1016/j.ekir.2019.03.005
41. Kamura M, Yamamura T, Omachi K et al. Trimerization and Genotype-Phenotype Correlation of COL4A5 Mutants in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;5(5):718–726. doi:10.1016/j.ekir.2020.01.008
42. Daga S, Fallerini C, Furini S et al. Non-collagene genes role in digenic Alport syndrome. *BMC Nephrol* 2019;20(1):70. doi:10.1186/s12882-019-1258-5
43. Mohammad M, Nanra R, Colville D et al. A female with X-linked Alport syndrome and compound heterozygous COL4A5 mutations. *Pediatr Nephrol* 2014;29(3):481–485. doi: 10.1007/s00467-013-2682-6
44. Li Y, Groopman EE, D'Agati V et al. Type IV Collagen Mutations in Familial IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5(7):1075–1078. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.011

45. Tishler PV, Rosner B. The genetics of Alport syndrome. *Birth Defects* 1974;(10):93. PMID: 4470916
46. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988;2:1005–1007. doi: 10.1016/S0140-6736(88)90753-2
47. Hanson H, Storey H, Pagan J, Flinter F. The Value of Clinical Criteria in Identifying Patients with X-Linked Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):198–203. doi: 10.2215/CJN.00200110
48. Savige J, Gregory M, Gross O et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):364–375. doi: 10.1681/ASN.2012020148J
49. Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H et al. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1189–1192. doi: 10.1007/s00467-012-2125-9
50. Han KH, Lee H, Kang HG et al. Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders. *Pediatr Nephrol* 2011;26(4):549–555. doi: 10.1007/s00467-010-1735-3
51. Gross O, Licht C, Anders HJ et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012(5):494–501. doi: 10.1038/ki.2011.407
52. Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C et al. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 2020(6):1605–1614. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.038
53. Weinstock BA, Feldman DL, Fornoni A et al. Workshop Participants. Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies. *Kidney Int* 2020(6):1109–1116. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.029
54. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendation for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults – an update for 2020. *Pediatr Nephrol* 2021(3):711–719. doi:10.1007/s00467-020-04819-6
55. Kashtan CE, Ding J, Gregory M et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport Syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013;28(1):5–11. doi: 10.1007/s00467-012-2138-4
56. Gross O, Tönshoff B, Weber LT et al. German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int* 2020(6):1275–1286. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015
57. Gross O, Beirowski B, Koepke ML et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003 Feb;63(2):438–446. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x
58. Аксенова МЕ, Конькова НЕ, Тутельман КМ. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. *Нефрология* 2020;24(6):78–84. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84
- Aksenova ME, Konkova NE, Tutelman KM. Blood pressure level and progression of renal disease in children with X-linked Alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):78–84. (In Russ.). doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84
59. Yamamura T, Horinouchi T, Adachi T et al. Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5. *Nat Commun* 2020;2;11(1):2777. doi: 10.1038/s41467-020-16605-x
60. Guo J, Song W, Boulanger J et al. Dysregulated Expression of microRNA-21 and Disease-Related Genes in Human Patients and in a Mouse Model of Alport Syndrome. *Hum Gene Ther* 2019;30(7):865–881. doi: 10.1089/hum.2018.205
61. A Phase 2/3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients With Alport Syndrome – CARDINAL (CARDINAL). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019185>
62. Mabilard H, Sayer JA. SGLT2 inhibitors – a potential treatment for Alport syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2020;28;134(4):379–388. doi: 10.1042/CS20191276
63. Davenport AP, Kuc RE, Southan C, Maguire JJ. New drugs and emerging therapeutic targets in the endothelin signaling pathway and prospects for personalized precision medicine. *Physiol Res* 2018;67(Suppl 1):S37–S54. doi: 10.33549/physiolres.933872
64. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(8):1272–1279. doi:10.1093/ndt/gfz131
65. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(11): 803–806. doi: 10.1016/j.tips.2019.07.012

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

**Сведения об авторе:**

Ведущий научный сотрудник Аксенова Марина Евгеньевна, канд. мед. наук  
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой. Тел.: 8 495 4832183, 89166148139, E-mail: maksyonova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-3699-1884

**About the author:**

Leading Researcher Marina E. Aksenova, MD, PhD  
125412 Moscow, Taldomskaya str., 2, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova. Tel.: 8 495 4832183, 89166148139 E-mail: maksyonova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-3699-1884

Поступила в редакцию: 02.02.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 02.02.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© Т.П. Макарова, Н.В. Самойлова, Ю.С. Мельникова, Л.В. Поладова, Н.В. Ахмедгараева, Ш.К. Тахаутдинов, 2021  
УДК 616.62-008.13-032-053.2 : 611.61 +611.62]-007-07

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-84-90

*Т.П. Макарова<sup>1\*</sup>, Н.В. Самойлова<sup>1</sup>, Ю.С. Мельникова<sup>1</sup>, Л.В. Поладова<sup>2</sup>,  
Н.В. Ахмедгараева<sup>2</sup>, Ш.К. Тахаутдинов<sup>2</sup>*

## ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС КАК ПРОЯВЛЕНИЕ САКУТ-СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМА ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет, Республика Татарстан, г. Казань, Россия;  
<sup>2</sup>отделения нефрологии и урологии, Детская республиканская клиническая больница, Республика Татарстан, г. Казань, Россия

### РЕФЕРАТ

САКУТ-синдром включает сочетанные врожденные аномалии почек и мочевых путей и является сложной проблемой в педиатрии, требующей междисциплинарного подхода врачей различных специальностей. Одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ-синдрома является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который нередко оказывается основным проявлением врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей. Структурные и уродинамические нарушения в органах мочевой системы при ПМР могут приводить к формированию рефлюкс-нефропатии и хронической болезни почек. Малосимптомность клинических проявлений рефлюкс-нефропатии затрудняет ее раннюю диагностику. ПМР приводит к внутрипочечному рефлюксу, повторным атакам пиелонефрита и склерозированию почечной ткани, что в 25–60% случаев становится причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности на фоне ПМР. Учитывая отсутствие специфических патогномоничных клинических проявлений рефлюкс-нефропатии, основополагающее значение в диагностике приобретают лабораторные показатели – уровни альбуминурии, лейкоцитурии, ферментурии мочевого осадка, осмолярности мочи, суточной экскреции с мочой β2-микроглобулина и широкий арсенал методов диагностики рефлюкс-нефропатии и рубцовых изменений паренхимы почек: ультразвуковое исследование с доплерографией почечного кровотока, магнитно-резонансная и компьютерная томография, радиоизотопное сканирование. Несовершенство инструментальных методов визуализации начальных этапов фиброирования почек диктует необходимость разработки альтернативных, более чувствительных методов ранней диагностики рефлюкс-нефропатии. Одним из направлений такого поиска является молекулярная диагностика, которая позволяет обнаружить возможные повреждения почечной ткани на субклеточном уровне задолго до клинических проявлений патологии, персонализировать нефропротективную терапию и профилактику рефлюкс-нефропатии. Приведены клинические наблюдения из собственной практики поздней диагностики рефлюкс-нефропатии, при которых почечная патология впервые была выявлена на 5 и 3 стадиях хронической болезни почек у двух мальчиков в возрасте 10 и 16 лет соответственно, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Детской республиканской клинической больницы.

**Ключевые слова:** САКУТ-синдром, рефлюкс-нефропатия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети

*T.P. Makarova<sup>1\*</sup>, N.V. Samoiloval, Yu.S. Melnikoval, L.V. Poladov<sup>2</sup>,  
N.V. Akhmedgareeva<sup>2</sup>, Sh.K. Takhautdinov<sup>2</sup>*

## VESICoureTERAL REFLUX AS A MANIFESTATION OF CAKUT-SYNDROME IN CHILDREN: THE PROBLEM OF LATE DIAGNOSIS

<sup>1</sup>Department of hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; <sup>2</sup>Departments of Nephrology and urology Children's Republican Clinical Hospital, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

### ABSTRACT

CAKUT-syndrome includes combined congenital abnormalities of the kidneys and urinary tract and is a complex problem in pediatrics, requiring an interdisciplinary approach of doctors of various specialties. One of the most severe manifestations of CAKUT-syndrome is vesicoureteral reflux, which is often the main manifestation of a congenital abnormality of the kidneys and urinary tract. Structural and urodynamical disorders in the organs of the urinary system in vesicoureteral reflux can lead to the formation of reflux nephropathy and chronic kidney disease. Low-symptom clinical manifestations of reflux nephropathy make it difficult to diagnose it early. Vesicoureteral reflux leads to intrarenal reflux, repeated attacks of pyelonephritis and sclerosis of the renal tissue, which in 25-60% of cases causes end-stage chronic renal failure due to vesicoureteral reflux. Given the

### Контактная информация:

\*Макарова Т.П. 420012, г. Казань, ул. Булгерова, д. 49. Тел.: (843) 2373037. E-mail: makarova-kgmu@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5722-8490

### Corresponding author:

\*T.P. Makarova. 420012, 49 Butlerova str., Kazan. Phone: (843) 2373037; E-mail: makarova-kgmu@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5722-8490

absence of specific pathognomonic clinical manifestations of reflux nephropathy, laboratory indicators are of fundamental importance in the diagnosis—levels of albuminuria, leukocyturia, urinary sediment fermenturia, urine osmolarity, daily urinary excretion of  $\beta_2$  – microglobulin and a wide arsenal of methods for diagnosing reflux nephropathy and scarring of the renal parenchyma: ultrasound with dopplerography of the renal blood flow, magnetic resonance imaging and computed tomography, radioisotope scanning. The imperfection of instrumental methods for visualizing the initial stages of kidney fibrosis dictates the need to develop alternative, more sensitive methods for early diagnosis of reflux nephropathy. One of the directions of this search is molecular diagnostics, which allows you to detect possible damage to the renal tissue at the subcellular level long before the clinical manifestations of pathology, personify nephroprotective therapy and prevention of reflux nephropathy. The article presents clinical observations from our own practice of late diagnosis of reflux nephropathy, in which renal pathology was first detected at stages 5 and 3 of chronic kidney disease in two boys aged 10 and 16 years, respectively, who were on inpatient treatment in the Nephrology Department of the Children's Republican clinical hospital.

**Keywords:** CAKUT-syndrome, reflux-nephropathy, vesicoureteral reflux, children

Для цитирования: Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Поладова Л.В., Ахмедгараева Н.В., Тахаутдинов Ш.К. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс как проявление САКУТ-синдрома у детей: проблема поздней диагностики. *Нефрология* 2021;25(3):84-90. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-84-90

For citation: Makarova T.P., Samoilova N.V., Melnikova Yu.S., Poladova L.V., Akhmedgareeva N.V., Takhautdinov Sh.K. Vesicoureteral reflux as a manifestation of CAKUT-syndrome in children: the problem of late diagnosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):84-90 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-3-84-90

САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) включает сочетанные врожденные аномалии почек и мочевых путей и является сложной проблемой в педиатрии, требующей междисциплинарного подхода врачей различных специальностей: педиатров, нефрологов, урологов и генетиков. Впервые термин САКУТ-синдром был предложен в 1998 году E. Yerkes и H. Nishimura [1]. В настоящее время на долю САКУТ-синдрома приходится около 30% всех аномалий развития органов мочевой системы. Частота данного синдрома составляет 3–6 случаев на 1000 новорожденных. В исследованиях J.R. Ingelfinger et al. (2016) показано, что в этиологии хронической болезни почек (ХБП) у детей САКУТ-синдром составляет 48–59% случаев [1–5].

В САКУТ-синдром включаются различные аномалии почек и мочевых путей: это может быть агенезия почки, гипо- и дисплазия почечной ткани, удвоение мочеточников, изменения в мочевом пузыре, клапанах уретры и другие пороки [4, 5]. САКУТ может быть как составной частью различных мультиорганных генетических синдромов, так и самостоятельным поражением. САКУТ-синдром связан с более чем 500 наследственными синдромами, ассоциированными с поражением глаз, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, пищеварительной системы и опорно-двигательного аппарата [4, 5].

На протяжении последнего десятилетия были попытки выявить специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдрома. На данный момент наиболее вероятной причиной развития САКУТ-синдрома является одновремен-

ная мутации генов *PAX2* и *EMX2*, располагающихся на 10q-хромосоме [1–5].

Одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ-синдрома является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который нередко оказывается основным проявлением врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей [4]. Структурные и уродинамические нарушения в органах мочевой системы при ПМР могут приводить к формированию рефлюкс-нефропатии и ХБП [2–5].

Рефлюкс-нефропатия (РН) – фокальный или диффузный склероз почечной паренхимы, первопричиной которого является ПМР [6, 8, 9]. Малосимптомность клинических проявлений данных состояний затрудняет их раннюю диагностику. ПМР приводит к внутрипочечному рефлюксу, повторным атакам пиелонефрита и склерозированию почечной ткани [7]. У детей РН диагностируется в основном после эпизода инфекции мочевой системы (приобретенная РН) или при наблюдении за диагностированным в антенатальном периоде гидронефрозом, обусловленным дисплазией почечной ткани, без предшествующей инфекции (врожденная или первичная РН). Приобретенная РН чаще встречается у девочек, тогда как врожденная – у мальчиков. Это обстоятельство объясняет различия в клинической картине РН у взрослых: у мужчин преобладают гипертоническая болезнь, протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность, у женщин превалирует клиника рецидивирующей инфекции мочевой системы с более благоприятным прогнозом [7, 8].

В целом, ПМР диагностируется приблизительно у 33% детей с инфекцией мочевой системы, в

том числе дети в возрасте до 1 года составляют 68% [6, 8, 9, 11]. Точная частота РН у детей или взрослых неизвестна, варьирует от 36 до 56% у пациентов с ИМС и ПМР [6, 11].

Вопросы этиопатогенеза РН очень сложны и до конца неизвестны. В механизме формирования нефросклероза при РН доказана роль отрицательной гидродинамики, повышения внутриваночного давления с образованием интраваночного рефлюкса, нарушения внутриваночного кровотока с тканевой ишемией, инфекции мочевой системы, иммунологических нарушений, мезангиальной дисфункции, сосудистых изменений с гипертензией, гломерулярной гиперфильтрации и протеинурии [6, 11].

Морфологический субстрат РН представлен интерстициальным воспалением, межвещным фиброзом, дилатацией и атрофией канальцев разной степени выраженности, гломерулярным склерозом, а в 25–60% случаев становится причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности на фоне ПМР [10, 12]. В литературе используется термин «рубцевание почек» как адекватный, в первую очередь, для описания фибротических изменений, обнаруживаемых посредством различных инструментальных методов визуализации [7].

Осложнения РН хорошо известны, но не всегда диагностируются из-за их маломанифестного начала и медленного прогрессирования. К ним относятся артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение концентрационной функции, ацидоз с прогрессирующей почечной недостаточностью, включая терминальную стадию хронической почечной недостаточности у некоторых пациентов. Из них артериальная гипертензия и протеинурия являются наиболее распространенными, которые оказывают существенное влияние на отдаленный почечный исход и требуют медицинской коррекции [11, 14].

Учитывая отсутствие специфических патогномичных клинических проявлений РН, основополагающее значение приобретают лабораторные показатели – уровни альбуминурии, лейкоцитурии, ферментурии, осмолярности мочи, суточной экскреции с мочой  $\beta$ 2-микроглобулина [6].

В настоящее время в педиатрической практике применяется широкий арсенал методов диагностики РН и рубцовых изменений паренхимы почек: ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией почечного кровотока, магнитно-резонансная и компьютерная томография, радиоизотопное сканирование [6, 8, 9]. УЗИ является скрининго-

вым методом, его рекомендуется проводить всем детям во время (в первые 3 сут) и после первого эпизода инфекции мочевыводящих путей (через 1–2 мес). Допплерография почечного кровотока и определение индекса резистентности на междолевых артериях позволяют заподозрить фибротические изменения в паренхиме почек. Однако ультразвуковое исследование с доплерографией почечного кровотока не позволяет достоверно диагностировать РН, кроме того, является субъективным методом визуализации, зависящим от квалификации специалиста, и не дающим информации о функциональном состоянии почек.

Для выявления ПМР и определения его степени, а также для выявления уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры рекомендуется проведение микционной цистографии (МЦУГ). МЦУГ является «золотым стандартом» для диагностики ПМР, но не дает информации о наличии РН. Проведение МЦУГ показано всем детям в возрасте до 2 лет после фебрильного эпизода ИМС в стадии ремиссии при наличии патологических изменений при УЗИ (увеличение размеров почки, дилатация ЧЛС), а также при рецидивирующем течении ИМС [6, 13].

«Золотым стандартом» регистрации фиброза почек считается статическая нефросцинтиграфия с димеркаптосукциновой кислотой, с помощью которой можно определить степень повреждения и объем функционирующей паренхимы по индексу интегрального захвата радиофармпрепарата [2].

Для дифференциальной диагностики вторичного сморщивания почки на фоне ПМР и врожденной гипоплазии почки наиболее информативным методом является ангиография почечных сосудов.

Несовершенство инструментальных методов визуализации начальных этапов фиброобразования почек диктует необходимость разработки альтернативных, более чувствительных методов ранней диагностики РН. Одним из направлений такого поиска является молекулярная диагностика, которая позволяет обнаружить возможные повреждения почечной ткани на субклеточном уровне задолго до клинических проявлений патологии, персонализировать нефропротективную терапию и профилактику РН [10, 14].

В настоящее время продолжают поиски маркеров развития и прогрессирования РН. К основным факторам риска развития РН относят двустороннее поражение при ПМР, рефлюкс высоких степеней (IV–V), мужской пол и персистирующую инфекцию мочевыводящих путей [11].

Прогностически неблагоприятными факторами прогрессирования РН у детей являются: выра-

женный ПМР, рецидивирующая ИМС, дисфункция мочевого пузыря [10].

Тактика ведения детей с ПМР неоднозначна, нет четких руководств по наблюдению и ведению пациентов с РН. В терапии РН на современном этапе используются консервативный, эндоскопический и оперативный методы лечения. Консервативная терапия направлена на замедление и минимизацию процессов нефросклероза. Питание обогащается полиненасыщенными жирными кислотами, которые предотвращают макрофагальную инфильтрацию интерстиция, что препятствует гломерулосклерозу и протеинурии. У пациентов с рецидивирующим течением пиелонефрита (более 3 рецидивов в год) при ПМР любой степени в раннем возрасте, при ПМР II – V степени до 5 лет и пациентов с хроническим циститом на фоне нейрогенного мочевого пузыря назначается антибактериальная терапия непрерывно до 3 мес и противорецидивная – до 6–12 мес. Противорецидивную антибактериальную терапию эффективно сочетать с физиотерапией и коррекцией нарушения уродинамики. Для нефропротекции рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, фитотерапии и антиоксидантов, коэнзима Q, янтарной кислоты, карнитина [6, 9, 10, 14].

Показаниями к хирургическому лечению являются: высокая степень рефлюкса; неэффективность консервативной терапии рефлюкса III степени в течение 6–12 мес; сохраняющийся рефлюкс I–II степени в возрасте 10–12 лет; диагностически подтвержденные структурно-функциональные изменения почек при любой степени рефлюкса [1, 3].

Приводим клинические наблюдения из собственной практики поздней диагностики РН, при которых почечная патология впервые была выявлена на 5 и 3 стадиях ХБП у двух мальчиков в возрасте 10 и 16 лет соответственно, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ.

#### **Клинический случай 1.**

Пациент С., впервые поступает в нефрологическое отделение в возрасте 10 лет с жалобами на интенсивные боли в животе, особенно при акте мочеиспускания и натуживании (странгурия), редкое мочеиспускание.

Анамнез жизни: ребенок от 5-й беременности, 3 родов на сроке 39 нед. Беременность протекала на фоне железодефицитной анемии, токсикоза в I триместре, гестоза I степени, преждевременного созревания плаценты. Масса при рождении 2980 г,

по Апгар 5-6-7 баллов. Состояние при рождении средней тяжести, цианоз лица, кровоизлияние в склеры, кефалогематомы обеих сторон теменных областей, диффузная мышечная гипотония. Внутритробная гипоксия плода. Асфиксия в родах средней степени тяжести, однократное обвитие пуповины вокруг шеи, мекониальные воды.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок до 4-летнего возраста ходил в памперсе. Выпивает много жидкости в течение дня (более 2 л), отмечает частые мочеиспускания, энурез (с 4 лет по настоящее время), прерывистая струя во время мочеиспускания (с 7 лет). С 8 лет отмечаются слабость (отчетливо в ногах), утомляемость, судороги в икроножных мышцах. Нарушение прорезывания зубов верхней челюсти, множество кариозных полостей. Психомоторное развитие по возрасту, отставание в физическом развитии от сверстников с 6–7 лет.

Сведения из амбулаторной карты скудные – ранее ультразвуковое исследование почек не проводилось, единичные анализы крови и мочи. В частности, в возрасте 1 года в общем анализе крови анемия средней степени тяжести, в общем анализе мочи относительная плотность 1008, лейкоцитурия в большом количестве. Следующие анализы в возрасте 7 лет: в общем анализе крови анемия средней степени, в общем анализе мочи реакция щелочная, относительная плотность 1002, протеинурия 0,132 г/л, единичные лейкоциты. Ребенку предложена госпитализация, от которой мама ребенка категорически отказалась.

При поступлении в нефрологическое отделение состояние тяжелое за счет почечной недостаточности. Самостоятельное мочеиспускание отсутствует в течение суток. Артериальное давление 120/74 мм рт. ст. (95-й перцентиль). Физическое развитие гармоничное, со значительным отставанием в весоростовых показателях: рост 122 см (ниже 3-го перцентиль), масса тела 22,3 кг (ниже 3-го перцентиль), индекс массы тела = 14,9. Мышечная система развита слабо, мышечный тонус снижен. Выраженная вальгусная деформация нижних конечностей, нарушение походки.

В общем анализе крови низкая воспалительная активность, нормохромная анемия легкой степени. Общий анализ мочи: светло-желтая, гипостенурия 1005–1008, рН 7, лейкоцитурия, эритроцитурия, протеинурия 1,5 г/л. Биохимический анализ крови: повышение С-реактивного белка до 13,25 мг/дл, повышение азотистых шлаков (мочевина 48 ммоль/л, креатинин в крови 1172 мкмоль/л), цистатин С 6,5–7,9 мг/л, снижение

скорости клубочковой фильтрации до 5 мл/мин. Кислотно-основное состояние: метаболический ацидоз, pH 7,26–7,36, BE от –6,6 до –9,3 ммоль/л, калий 3,4–5,5 ммоль/л, натрий 135–139 ммоль/л.

УЗИ почек: правая почка 105x51 мм, экзогенность повышена, паренхима 6,4 мм истончена. Дифференциация корково-мозгового слоя плохая. Чашечно-лоханочная система: уплотнена, пиелокаликоектазия, объем лоханки 39 см<sup>3</sup>, диаметр чашечек 17–31 мм. Мочеточник дилатирован в пиелоретральном отделе 12,6 мм, в средней трети 15,9 мм, дистальном отделе 11,8 мм. Левая почка 110x63 мм, экзогенность повышена, паренхима истончена: в области верхнего полюса 6,6 мм, нижнего полюса 5,0 мм, в области ворот 6,0 мм. Дифференциация корково-мозгового слоя плохая. Чашечно-лоханочная система: уплотнена, пиелокаликоектазия, объем лоханки 38,8 см<sup>3</sup>, диаметр чашечек 12–20 мм. Мочеточник дилатирован в пиелоретральном отделе 13,7 мм, в средней трети 12,2 мм, дистальном отделе 12,4 мм. Признаки нарушения уродинамики слева и справа. Осмотр при объеме мочевого пузыря 461 мл (со слов мальчика желания к микции нет), заполнение тугое, башенной формы, стенки умеренно утолщены до 3,2 мм, содержимое с небольшим количеством экзогенной взвеси.

Дуплексное сканирование почечных артерий: данных за стенозы почечных артерий нет. Повышение индекса резистентности по основному стволу почечной артерии и междолевым артериям с обеих сторон. Нарушение внутренней ангиоархитектоники обеих почек.

МЦУГ: форма мочевого пузыря башенная, визуализируется остаточная моча, пассивного и активного рефлюкса нет.

По данным суточного мониторирования артериального давления выявлена гипертоническая нагрузка.

Установлен клинический диагноз: САКУТ: двусторонний цистоуретерогидронефроз 4 степени. Хронический, вторичный, обструктивный пиелонефрит, рецидивирующее течение, стадия обострения. ХБП 5 стадии.

Ребенок находится на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ в режиме 3 раза в неделю. Получает посиндромную терапию, направленную на купирование анемии, артериальной гипертензии, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, антибактериальную терапию.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика – снижение азотистых шлаков: мочевина до 24 ммоль/л, креатинин до 522 мкмоль/л.

Таким образом, ввиду низкой комплаентности со стороны родителей, вследствие чего отсутствие адекватного диспансерного наблюдения и невнимание к таким клиническим проявлениям, как вальгусная деформация ног, отставание в физическом развитии, мышечные спазмы, полидипсия, дизурические нарушения в виде редкого и болезненного мочеиспускания, прерывистая струя во время мочеиспускания, ношение памперсов до 4 лет, энурез, отсутствие ультразвукового скрининга и данных по артериальному давлению, привело к поздней диагностике РН уже на стадии ХБП 5.

#### **Клинический случай 2.**

Пациент С., 17 лет, в период плановой диспансеризации по линии военкомата при осмотре эндокринологом выявлены проявления фимоза. При целенаправленном опросе уточнено, что подросток испытывает значительные затруднения при мочеиспускании, а также его беспокоят слабость и повышенная утомляемость. На дизурические нарушения ранее внимание не обращалось (живет без родителей).

При поступлении в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ состояние пациента оценивается как тяжелое за счет почечной недостаточности. Самочувствие не страдает. Телосложение правильное. Физическое развитие среднее: рост 171 см, масса тела – 50 кг. Кожные покровы бледные. В остальном в объективном статусе патологии не выявлено. Суточный диурез 1,5–1,7 л.

В общем анализе крови СОЭ до 35 мм/ч, гипохромная анемия средней степени. Общий анализ мочи: относительная плотность 1009–1013, pH 6–6,5, эритроцитурия, цилиндрурия, лейкоцитурия, протеинурия до 0,92 г/л. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоцитурия, эритроцитурия. Суточная потеря белка с мочой 1,19 г.

Биохимический анализ крови: повышение азотистых шлаков (мочевина 12,2 ммоль/л, креатинин в крови 186 мкмоль/л), цистатин С 6,5–7,9 мг, снижение скорости клубочковой фильтрации до 33,27 мл/мин, кальций 2,57 ммоль/л, фосфор 1,38 ммоль/л, калий 3,98 ммоль/л, натрий 147 ммоль/л.

УЗИ почек: правая почка увеличена до 120x57 мм, экзогенность повышена; паренхима истончена: в области верхнего полюса 7,9 мм, нижнего полюса 7,6 мм, в области ворот 7,7 мм. Дифференциация корково-мозгового слоя снижена. Чашечно-лоханочная система: уплотнена, пиелокаликоектазия, объем лоханки 22 см<sup>3</sup>, диаметр чашечек 25 мм. Мочеточник дилатирован в пиелоретральном отделе 12 мм, в верхней трети

22 мм, в средней трети 20 мм, дистальном отделе 11 мм. Имеет извитой ход. Левая почка увеличена до 128x72 мм, экзогенность повышена, паренхима истончена: в области верхнего полюса 8,0 мм, нижнего полюса 8,0 мм, в области ворот 6,5 мм. Дифференциация корково-мозгового слоя снижена. Чашечно-лоханочная система: уплотнена, пиелокаликоектазия, объем лоханки 38 см<sup>3</sup>, диаметр чашечек 15–37 мм. Мочеточник дилатирован в пиелоуретральном отделе 15 мм, в верхней трети 19 мм, в средней трети 15 мм, дистальном отделе 12 мм. Расположение почек в горизонтальном положении обычное. Признаки нарушения уродинамики слева и справа. Осмотр при объеме мочевого пузыря 370 мл, заполнение тугое, стенки утолщены до 7 мм, имеет складчатую форму, содержимое со взвесью с осадком. После микции остаточная моча 210 мл, дистальный отдел мочеточника справа 9,7 мм, слева 9,6 мм, объем лоханки справа 18 см<sup>3</sup>, слева 35 см<sup>3</sup>. Следующее ультразвуковое исследование проведено при объеме мочевого пузыря 1000 мл, заполнение тугое, каскадной формы, содержимое с экзогенной взвесью, стенки утолщены до 5,2 мм с неровной поверхностью. После микции остаточная моча – 277 мл (28%), стенка мочевого пузыря неравномерно утолщена до 9 мм, лоханка слева сократилась до 8,0 см<sup>3</sup>, справа – до 5,3 см<sup>3</sup>.

Допплерография сосудов почек: данных за стенозы почечных артерий нет. Раннее деление почечной артерии слева.

По данным суточного мониторирования артериального давления выявлена гипертоническая нагрузка.

Установлен клинический диагноз: САКУТ: двухсторонний уретерогидронефроз II степени. Инфравезикальная обструкция. Состояние после операции по поводу рубцового фимоза. Хронический пиелонефрит, вторичный, обструктивный, рецидивирующее течение, период обострения. ХБП 3 стадии.

Пациенту проведена хирургическая коррекция рубцового фимоза. Получает посиндромную терапию, направленную на купирование анемии, артериальной гипертензии, антибактериальную терапию.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика – азотистые шлаки снизились: мочевины до 6,22 ммоль/л, креатинин до 120 мкмоль/л.

В анамнезе при проведении регулярного противорецидивного лечения на протяжении 2 лет почечная недостаточность не прогрессировала. Юноша переведен под наблюдение во взрослую сеть в стадии ХБП 3 стадии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные клинические наблюдения демонстрируют случаи поздней диагностики РН. У первого пациента развитие первичной РН, вероятно, обусловлено внутрипочечным рефлюксом на фоне почечной дисплазии, которая привела к развитию ХБП 5 стадии. Второй случай демонстрирует развитие вторичной РН, на фоне нарушений уродинамики, обусловленной структурным фимозом и инфравезикальной обструкцией с превалированием в клинике рецидивирующей ренальной инфекции. Проведенная хирургическая коррекция привела к восстановлению уродинамики и замедлению прогрессирования РН на стадии ХБП 5. Своевременная диагностика РН, надлежащее лечение гипертензии, протеинурии и прогрессирующего заболевания почек необходимы для сохранения почечной функции.

Наибольшее внимание среди проявлений САКУТ-синдрома привлекают тяжелые формы ПМР, следствием которого нередко оказываются рефлюкс-нефропатия и гидронефроз, часто сопровождающиеся развитием рецидивирующего пиелонефрита. Установление структуры САКУТ важно для ранней диагностики и целенаправленной терапии, что позволит улучшить прогноз и качество жизни детей. Важно выявлять САКУТ в антенатальном периоде и периоде новорожденности. При позднем выявлении этой патологии у детей нередко определяется формирование почечной недостаточности.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шевчук ИВ, Сукало АВ. САКУТ-синдром у детей. *Медицинский журнал* 2019;2(68):143–148  
Shevchuk IV, Sukalo AV. CAKUT-syndrome in children. *Medical journal* 2019;2(68):143–148 (In Russ.)
2. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017;21(3):69–74. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74  
Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nephrology* 2017;21(3):69–74 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
3. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017;21(3):18–24. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24  
Kutyrla IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. *Nephrology* 2017; 21(3):18–24 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
4. Игнатова МС. САКУТ-синдром у детей. *Педиатрия* 2012;91(6):141–144  
CAKUT-syndrome in children. *Pediatrics* 2012;91(6):141–144 (In Russ.)
5. Васильев АО, Говоров АВ, Пушкарь ДЮ. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром). *Вестник урологии* 2015;2:47–60

Vasiliev AO, Govorov AV, Pushkar DU. Embryonic aspects of congenital abnormalities of the kidneys and urinary tract (CAKUT-syndrome). *The journal of urology* 2015;2:47–60 (In Russ.)

6. Лавренчук ОВ, Багдасарова ИВ. Хроническая болезнь почек: рефлюкс-нефропатия у детей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* 2016;9(3):13–16

Lavrenchuk OV, Bagdasarova IV. Chronic kidney disease: reflux nephropathy in children. *International journal of Pediatrics, obstetrics and gynecology* 2016;9(3):13–16 (In Russ.)

7. Морозова ОЛ, Литвицкий ПФ, Морозов ДА, Мальцева ЛД. Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вестник российской академии медицинских наук* 2018;73(4):273–278

Morozova OL, Litvitskiy PF, Morozov DA, Maltseva LD. Mechanisms of Nephrosclerosis Development in Children with Vesicoureteral Reflux. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2018;73(4):273–278 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1021

8. Морозова ОЛ, Морозов ДА, Лакомова ДЮ и др. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. *Урология* 2017;4:107–112. doi: 10.18565/urol.2017.4.107-112

Morozova OL, Morozov DA, Lakomova DY et al. Reflux nephropathy in children: early diagnosis and monitoring. *Urologiya* 2017;4:107–112 (In Russ.). doi: 10.18565/urol.2017.4.107-112

9. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей 2018

Federal clinical guidelines for providing medical care to children with urinary tract infection 2018 (in Russ.)

10. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;10:451–4574. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02549.x

11. Andrioli V, Regacini R, Aguiar W. Primary Vesicoureteral reflux and chronic kidney disease in pediatric population. What we have learnt? *Int. braz j urol* 2020;46:2:262–268. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.02.02

12. Antoine E, Houry, Darius J. Bägli. Vesicoureteral Reflux. *Campbell Wallsh Urology* 2016; Chapter 137: 11<sup>a</sup> Edition

13. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(5):348–354. doi: 10.1053/j.ackd.2011.07.006

14. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184(3):1145–1151. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.066

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Макарова Тамара Петровна, д-р мед. наук 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии. Тел.: (843) 2373037; E-mail: makarova-kgmu@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Доц. Самойлова Наталья Валерьевна, канд. мед. наук 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии. Тел.: (843) 2373037; E-mail: k169mu@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Мельникова Юлия Сергеевна, канд. мед. наук 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ФГБОУ ВО «Казан-

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, ассистент. Тел.: (843) 2373037; E-mail: mus87@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6633-6381

Поладова Людмила Вадимовна 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 140. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», зав. отделением нефрологии. Тел.: (843) 237-30-24; E-mail: lyudmilapoladova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9586-4634420138

Ахмедгареева Нэля Виленовна 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 140. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», врач-нефролог. Тел.: (843)237-30-24

Тахаутдинов Шамиль Касымович 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 140. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», зав. отделением урологии. Тел.: (843)237-30-24

#### About the authors:

Prof. Tamara P. Makarova, MD, PhD, DMedSci 420012, Russia, Kazan, 49 Butlerova str., Kazan State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of hospital Pediatrics, Phone: (843) 2373037; E-mail: makarova-kgmu@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Doc. Natalia V. Samoylova, MD, PhD 420012, Russia, Kazan, 49 Butlerova str., Kazan State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of hospital Pediatrics, Phone: (843) 2373037; E-mail: k169mu@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Yulia S. Melnikova, MD, PhD 420012, Russia, Kazan, 49 Butlerova str., Kazan State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of hospital Pediatrics, Phone: (843) 2373037; E-mail: mus87@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6633-6381

Lyudmila V. Poladova, MD 420138, Russia, Kazan, Orenburg tract, 140 Children's Republican clinical hospital of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Phone: (843)237-30-24; E-mail: lyudmilapoladova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9586-4634420138

Nelia V. Ahmetgareeva, MD 420138, Russia, Kazan, Orenburg tract, 140 Children's Republican clinical hospital of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Phone: (843)237-30-24

Shamil K. Takhautdinov 420138, Russia, Kazan, Orenburg tract, 140 Children's Republican clinical hospital of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Phone: (843)237-30-24

Поступила в редакцию: 22.12.2020

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 22.12.2020

Accepted for publication: 26.03.2021

© Т.А. Сираева, Г.Р. Шарафиев, Р.Ф. Гатиятуллин, Е.А. Штрангар, Д.О. Чирикина, А.В. Аксёнов, 2021  
УДК 616.61-008.6 : 612.398.192-008.64]-053.2 : 612.012

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-91-96

*Т.А. Сираева*<sup>\*1</sup>, *Г.Р. Шарафиев*<sup>2</sup>, *Р.Ф. Гатиятуллин*<sup>3</sup>, *Е.А. Штрангар*<sup>4</sup>,  
*Д.О. Чирикина*<sup>4</sup>, *А.В. Аксёнов*<sup>5</sup>

## СЛУЧАЙ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА С ОРФАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ – ЛЕЙЦИНОЗОМ

<sup>1</sup>Отделение ультразвуковой диагностики, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, г. Сургут, ХМАО-Югра, Россия; <sup>2</sup>уроандрологическое отделение, Нижневартовская окружная клиническая детская больница», г. Нижневартовск, ХМАО-Югра, Россия; <sup>3</sup>кафедра госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, Республика Башкортостан, Россия; <sup>4</sup>педиатрическое отделение, Пыть-Яхская окружная клиническая больница, г. Пыть-Ях, ХМАО-Югра, Россия; <sup>5</sup>БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница», г. Пыть-Ях, ХМАО-Югра, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Представлен случай развития клинко-лабораторного комплекса рецидивирующего гормоночувствительного варианта нефротического синдрома у пациента с лейцинозом (болезнь кленового сиропа). **ЦЕЛЬ.** Описать клинко-лабораторные особенности нефротического синдрома у ребенка с редким орфанным заболеванием – лейцинозом. **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.** Обследован ребенок в возрасте 4 лет, рожденный в родственном браке, у которого ранее было диагностировано редкое генетическое заболевания лейциноз. Манифестация лейциноза началась с 8-го дня жизни. По результатам молекулярно-генетического исследования ребенку был установлен диагноз: «Лейциноз с аутосомно-рецессивным типом наследования, классический неонатальный (болезнь кленового сиропа)». В возрасте 4 лет у ребенка развился клинко-лабораторный комплекс нефротического синдрома. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Дебют нефротического синдрома характеризовался гормоночувствительным течением. После завершения курса глюкокортикостероидной терапии отмечался один рецидив на фоне острой респираторной инфекции, который также оказался гормоночувствительным. Функция почек не нарушалась. Кризов лейциноза на фоне нефротического синдрома не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Учитывая развитие нефротического синдрома у ребенка с генетически детерминированным заболеванием, необходимо молекулярно-генетическое обследование для исключения наследственного характера развившегося нефротического синдрома, что имеет важное клиническое значение для определения тактики лечения, подключения цитостатической терапии, проведения биопсии почек с целью определения морфологической формы гломерулонефрита, прогноза прогрессирования в терминальную почечную недостаточность.

**Ключевые слова:** лейциноз, болезнь кленового сиропа, нефротический синдром, детские болезни, врожденные заболевания, орфанное заболевание

*Т.А. Siraeva*<sup>1\*</sup>, *G.R. Sharafiev*<sup>2</sup>, *R.F. Gatyatullin*<sup>3</sup>, *E.A. Shtrangar*<sup>4</sup>,  
*D.O. Chirikina*<sup>4</sup>, *A.V. Aksenov*<sup>5</sup>

## CASE OF STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD WITH ORPHA DISEASE – LEUCINOSIS

<sup>1</sup>Unit of Ultrasound Diagnostics, Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Surgut, KhMAO-Ugra, Russia; <sup>2</sup>Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital. Uroandrology Unit, Nizhnevartovsk, KhMAO-Ugra, Russia; <sup>3</sup>Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic Bashkortostan, Russia; <sup>4</sup>Pyt-Yakh Regional Clinical Hospital, Pediatric Unit, Pyt-Yakh, KhMAO-Ugra, Russia; <sup>5</sup>Pyt-Yakh Regional Clinical Hospital, Pyt-Yakh, KhMAO-Ugra, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** The article presents the case of a clinical and laboratory complex of a recurrent hormone-sensitive variant of nephrotic syndrome in a patient with leucinosi (maple syrup disease). **THE AIM:** to study the clinical laboratory features of nephrotic syndrome in a child with orphan disease – leucinosi. **A PATIENT.** A 4-year-old child born in a consanguineous marriage, who had previously been diagnosed with a rare genetic disease leucinosi, was examined. The manifestation of leucinosi began from the 8th day of birth. Based on the results of a molecular genetic study the diagnosis was pinpointed as leucinosi with an autosomal recessive mode of inheritance, classic neonatal (maple syrup disease). At the age of 4 the child

### Контактная информация:

\*Сираева Т.А. 648414, Россия, г. Сургут, ул. Александра Усольцева, д. 19, кв. 13. БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», отделение ультразвуковой диагностики, врач ультразвуковой диагностики. Тел.: (8)9822084580; E-mail: Sirayeva\_t@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3134-4274

### Corresponding author:

\*Siraeva T.A. 648414, Russia, KhMAO-Ugra, Surgut, A. Usoltcev st., 19, fl. 13. Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Department Ultrasound Diagnostics, ultrasound doctor. Phone: +79822084580; E-mail: Sirayeva\_t@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3134-4274

developed a clinical and laboratory complex of nephrotic syndrome. **RESULTS.** The onset of nephrotic syndrome was characterized by a hormone-sensitive course. After completion of the course of glucocorticosteroid therapy, there was a relapse because of acute respiratory infection which also turned out to be hormone-sensitive. Kidney function was not impaired. There were no crises of leucinosi due to nephrotic syndrome. **CONCLUSION.** Taking into account the development of nephrotic syndrome in a child with a genetically determined disease, a molecular genetic examination should be done to exclude the hereditary nature of the developed nephrotic syndrome. The examination is of great clinical importance for determining treatment tactics, cytostatic therapy, doing a kidney biopsy in order to determine the morphological form of glomerulonephritis, prognosis of progression to the end-stage renal failure.

**Keywords:** leucinosi, maple syrup disease, nephrotic syndrome, children diseases, inherited disorders, orphan disease.

Для цитирования: Сираева Т.А., Шарафиев Г.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Штрангар Е.А., Чирикина Д.О., Аксёнов А.В. Случай гормоночувствительного нефротического синдрома у ребенка с орфанным заболеванием – лейцинозом. *Нефрология* 2021;25(3):91-96. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-91-96

For citation: Siraeva T.A., Sharafiev G.R., Gatyatullin R.F., Shtrangar E.A., Chirikina D.O., Aksenov A.V. Case of steroid-sensitive nephrotic syndrome in a child with orphan disease – leucinosi. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):91-96 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-91-96

## ВВЕДЕНИЕ

Лейциноз (болезнь кленового сиропа) – наследственное орфанное заболевание (ORPHA: 268145) [1], связанное с дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, обеспечивающей второй этап катаболизма (окислительное декарбоксилирование) лейцина, изолейцина и валина [2, 3]. Патогенез обусловлен накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, их производных и дефицитом других нейтральных аминокислот. В крови и моче повышается содержание лейцина, валина и изолейцина [2–7].

Заболевание характеризуется тяжелым течением, сопровождающимся задержкой развития, угнетением ЦНС, специфическим сладковатым запахом мочи, гипогликемией, мышечной гипотонией, кетоацидозом. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Встречается с частотой по разным данным от 1:120 000 до 1: 225 000 [5, 6]. Генетическая гетерогенность форм лейциноза обусловлена наследственными дефектами энзимных компонентов комплекса дегидрогеназ кетокислот. Таким образом, заболевание может иметь полиморфную картину клинических проявлений. Выделяют следующие клинико-генетические формы болезни кленового сиропа: классическая, или неонатальная (наиболее частая), промежуточная, интермиттирующая, тиамин-зависимая, обусловленная дефицитом E3-протеина и сопровождающаяся лактат-ацидозом (митохондриальное заболевание). Клинические проявления и сроки манифестации зависят от формы болезни. При классической форме лейциноза манифестация заболевания происходит в первые недели жизни. Заболевание протекает тяжело, при отсутствии адекватного лечения возможен летальный исход в раннем возрасте [5, 7]. В дальнейшем дети резко отстают в психомоторном развитии, отмечаются выраженные неврологические нарушения (мы-

шечная дистония, пирамидные нарушения, судорожный синдром) [8, 9]. В настоящее время недостаточно изучены особенности клинического течения лейциноза, степень вовлеченности почек в патологический процесс, в частности сочетание с нефротическим синдромом (НС).

Представляем случай нефротического синдрома у ребенка с болезнью кленового сиропа с целью изучить особенности течения нефротического синдрома при данном заболевании.

### Клиническое наблюдение.

Пробанд, мальчик 4 лет, дата рождения 19.03.2014 г. Брак родителей родственный (дальняя степень родства). Из анамнеза известно, что в семье наследственных заболеваний не отмечалось, гибели детей в раннем возрасте не было. Ребенок от 3-й беременности на фоне резус-отрицательной группы крови (без титра антител), угрозы прерывания. Роды на 39-й неделе, по счету третьи. Двое старших детей здоровы. Масса тела ребенка при рождении составила 3430 г, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов.

После выписки из роддома на 8-й день жизни ребенок стал вялым, отказывался от еды, появилось шумное дыхание. Указанные жалобы были расценены как проявления острой респираторной инфекции после контакта с больными членами семьи. Ребенок был госпитализирован с диагнозом «Острый ларингит» в стационар. Через несколько дней у пациента появилась кетонурия, еще через день появились судороги, гипогликемия, был замечен необычный запах мочи. Учитывая перечисленные клинические проявления у ребенка, было заподозрено нарушение метаболизма аминокислот. С целью установления диагноза проведены тандемная масс-спектрометрия в МГК РАМН г. Москвы, молекулярно генетическое исследование, которое выявило мутацию в гене *BCKDHB* (IVSds+1G>T/IVSds+1G>T). На основании полученных результатов, ребенку установ-

лен диагноз лейциноз с аутосомно-рецессивным типом наследования, классический неонатальный (болезнь кленового сиропа) (согласно онлайн-каталогу генов человека и генетических заболеваний [Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) MIM:248600, ORPHA: 268145] [10, 1].

Рекомендовано соблюдение малобелковой диеты (назначено специальное питание смесь «MSUD Максмейд»). Указанную смесь ребенок получал до возраста 11 мес, затем мать самостоятельно перевела ребенка на обычный стол. Годовая динамика отношения лейцина/изолейцина по результатам tandemной масс-спектрометрии следующая: 30.04.2014 – 1838,808, 18.02.2015 – 165,012, 05.02.2016 – 652,401.

В последующем ребенок периодически проживал в Азербайджане, известно со слов матери, что кризы отмечались лишь на первом году жизни. В настоящее время наблюдается с диагнозом лейциноз, аутосомно-рецессивный тип наследования, классический вариант. Клинический фенотип характеризуется спастическим тетрапарезом со значительно выраженными нарушениями двигательной функции верхних и нижних конечностей; задержкой моторного и психоречевого развития.

В возрасте 4 лет у ребенка манифестация отеков на лице, кистей рук, на стопах и голених, высыпаний на голених, возникшими (или лишь замеченными) после прогулки. Год назад в это же время года (в мае) отмечались пастозность век, крапивница, купировавшиеся антигистаминными препаратами, в связи с чем вновь возникшие отеки и высыпания связали с аллергической реакцией на цветение березы.

При поступлении состояние ребенка средней степени тяжести. Физическое развитие гармоничное, нормосоматотип. При поступлении температура тела нормальная, частота сердечных сокращений 98 ударов в 1 мин, частота дыхания 24 в 1 мин, АД 90/60 мм рт. ст., сатурация 99%. Отмечались периферические отеки лица, кистей рук, голених и ступней, на коже латеральных поверхностей голених определялось несколько уртикарных элементов. Диагностированы: аллергическая крапивница. Ангионевротический отек. Начата антигистаминная и глюкокортикостероидная терапия.

При поступлении в ОАК: уровень лейкоцитов составил  $10,35 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоформула: палочкоядерные нейтрофилы 7%, сегментоядерные 50%, лимфоциты 40%, моноциты 1%, эозинофилы 2%. СОЭ 28 мм/ч, тромбоциты  $517 \times 10^9/\text{л}$ .

В биохимическом анализе крови при поступлении выявлены гипопроteinемия, общий

белок 39,6 г/л, альбумины 45 г/л (в норме, но в динамике через 10 дней снижение до 24 г/л), диспротеинемия (альфа1-глобулины 3,3 г/л, альфа2-глобулины 29,7 г/л, бета-глобулины 15,5 г/л, гамма-глобулины 6,0 г/л), гиперхолестеринемия 7,09 ммоль/л. Креатинин крови 33,0 мкмоль/л, мочевины 2,90 ммоль/л. СКФ по формуле Schwartz 105 мл/мин. Протеинурия не достигала 1 г/м<sup>2</sup>/сут.

АЛТ–14 ед/л, АСТ–24 ед/л, общий билирубин 6,7 мкмоль/л, глюкоза 3,99 ммоль/л, тимоловая проба 0,7 ЕД. ЛПВП – 1,66 ммоль/л, триглицериды 0,68 ммоль/л, ЛПНП 5,09 ммоль/л. Суточная протеинурия составила 0,010 г/л.

Уровень иммуноглобулинов класса IgE не повышен (92,8 ЕД/л). В коагулограмме: протромбиновый индекс 86,0%, МНО 1,1, протромбиновое время 14,3 с, фибриноген 4,0 г/л, АЧТВ 31,2 с. При проведении УЗИ почек с цветным доплерокартированием, органов брюшной полости, ЭхоКГ, ЭКГ патологии не выявлено.

За время нахождения в отделении состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести. Отечный синдром был умеренно выраженным, сохранялись пастозность лица, отеки на стопах. К 10-му дню мать стала отмечать уменьшение количества мочи.

С целью дальнейшего лечения и наблюдения ребенок был переведен в специализированный стационар, где получил терапию преднизолоном в дозе 2 мг/кг (32,5 мг). На 11-й день от начала терапии получен отрицательный белок. Далее после ежедневного приема преднизолона в течение четырех недель пациент был переведен на альтернирующий прием с последующим снижением дозы.

Протеинурии не отмечалось в течение 12 нед (в том числе 4 нед после завершения приема преднизолона). При обследовании в связи с повышением температуры тела до фебрильных значений, гиперемии зева, двукратной рвоты, отказа от еды выявлена протеинурия. Уровень белка в моче составлял 7,8 г/л, отмечалась кетонурия (+), бактериурия (+), при микроскопии без патологии. Суточная потеря белка составляла 1,0 г/л. Отмечался умеренный лейкоцитоз ( $13,82 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз  $563 \times 10^9/\text{л}$ , остальные показатели были в пределах нормы. В биохимическом анализе крови выявлены гипопроteinемия (42,5 г/л), гипоальбуминемия (18 г/л), гиперхолестеринемия, дислипидемия (холестерин 7,61 ммоль/л, ЛПНП – 205,2 ммоль/л, ЛПВП – 87,7 ммоль/л, триглицериды – 1,58 ммоль/л). Креатинин крови (27,0 мкмоль/л) и мочевины крови (2,92 ммоль/л) – в пределах референсных значений. При исследо-

вании коагулограммы определялась нормокоагуляция. По результатам инструментальных исследований (УЗИ почек, мочевого пузыря, органов брюшной полости) патологии не выявлено.

На основании выявленных клинико-лабораторных изменений диагностирован рецидив нефротического синдрома, назначена преднизолонотерапия в дозе 2 мг/кг (32,5 мг/сут). На 10-й день терапии протеинурия купировалась, на фоне лечения нормализовались показатели биохимического анализа крови. Таким образом, рецидив нефротического синдрома являлся гормоночувствительным.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время выделяют первичный НС, развивающийся вследствие повреждения собственно клубочков почек, и вторичный, обусловленный многочисленной группой заболеваний и патологических состояний [11]. Наследственный НС у детей проявляется изолированным симптомокомплексом при первичном заболевании собственно почек или синдромальным НС в структуре редкого наследственного заболевания с поражением других органов и систем [11–13]. В литературе описаны случаи развития синдромального нефротического синдрома при некоторых наследственных заболеваниях с экстраренальными проявлениями (при синдроме Nail–Patella, спондилоэпифизарной дисплазии, синдроме Баракат, синдроме Соскауне, Wiscott–Aldrich, при синдроме Марфана, синдроме Pierson и др.) [11]. В этом случае нефротический синдром обусловлен теми морфологическими изменениями почечной ткани, которые, вероятно, связаны с этим заболеванием. Синдромальный нефротический синдром характеризуется полиморфизмом клинических проявлений [14]. Кроме того, известно, что у детей и взрослых пациентов с наследственным НС, как правило, устанавливают стероидную резистентность, реже стероидную чувствительность [12, 14].

Учитывая выявленную у ребенка ассоциацию НС и болезни кленового сиропа возникает вопрос, является ли НС проявлением основного заболевания – лейциноза или у данного ребенка гормоночувствительный НС, ассоциированный с атопией, или наследственный НС.

Согласно литературным данным, в результате преднизолонотерапии дебюта НС у детей констатируют гормоночувствительность в 95–99%, гормонорезистентность – в 1–5%, рецидивирующее и часто рецидивирующее течение – в 70–80% случаев [15]. Гормоночувствительность дебюта и рецидива НС у данного пациента не исключает у него НС с минимальными изменениями.

Кроме того, не исключается, что механизм развития НС при лейцинозе может быть обусловлен генетическим дефектом, который требует дальнейшего изучения. Исходя из работ ряда исследователей [16], учитывая возраст ребенка на момент развития НС, необходимо провести анализ следующих генов: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN 4*, *ADCK4*, *COQ2*, *COQ6*, а также исследование мутации генов, ответственных за развитие гормоночувствительного НС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты молекулярно-генетического исследования позволят определить патогенез наследственного НС у данного ребенка с орфанным заболеванием – лейцинозом, что имеет важное клиническое значение для определения тактики лечения, подключения цитостатической терапии, проведения биопсии почек с целью определения морфологического варианта НС и прогноза прогрессирования нарушений функции почек.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. <https://www.orpha.net> (дата обращения 27.02.2021)
2. Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics* 1954 Nov;14(5):462–467. PMID: 13214961
3. Николаева ЕА, Денисова СН, Курбатов МБ и др. Болезнь кленового сиропа. *Вопросы детской диетологии* 2004;2(6):76–79  
Nikolaeva EA, Denisova SN, Kurbatov MB et al. Maple syrup disease. *Voprosy detskoj dietologii* 2004;2(6):76–79 (In Russ.)
4. Краснопольская КД. *Наследственные болезни обмена веществ*. Справочное пособие для врачей. РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации Фохат», М., 2005; 168–172  
Krasnopol'skaya KD. Hereditary metabolic diseases. A reference book for doctors. ROO «Centr social'noj adaptacii i reabilitacii Fohat», M., 2005; 168–172 (In Russ.)
5. Бушуева ТВ, Боровик ТЭ, Никитина НВ и др. Лейциноз (болезнь кленового сиропа мочи). *Вопросы детской диетологии* 2010;8(1):60–65  
Bushueva TV, Borovik TE, Nikitina NV et al. Leucinos (urine maple syrup disease). *Voprosy detskoj dietologii* 2010;8(1):60–65 (In Russ.)
6. Баранов АА, Боровик ТЭ, Бушуева ТВ и др. *Болезнь кленового сиропа у детей*. Клинические рекомендации. М., 2018;35  
Baranov AA, Borovik TE, Bushueva TV et al. Maple syrup disease in children. Clinical guidelines. M., 2018;35 (In Russ.)
7. Morton DH. Diagnosis and treatment of MSUD: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002;109:999–1008. doi: 10.1542/peds.109.6.999
8. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. *Cell Mol Neurobiol* 2014 Mar;34(2):157–165. doi: 10.1007/s10571-013-0002-0
9. Fariello G, Orazi C, Malena S et al. US patterns in maple syrup urine disease. *Riv Neuroradiol* 1994; 7: 263–264
10. <https://www.omim.org> (дата обращения 27.02.2021)
11. *Наследственные болезни почек у детей*. Руководство для врачей. Ред: НД Савенкова. СПб., Левша. Санкт-Петербург, 2020;400

Hereditary kidney disease in children. A guide for doctors. Red: ND Savenkova. Levsha. Sankt-Peterburg, SPb, 2020;400 (In Russ.)

12. Савенкова НД. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2020; 24(3):15–27. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27.

Savenkova ND. Hereditary nephrotic syndrome in pediatric and adult patients. *Nefrologiya* 2020; 24(3):15–27 (In Russ). doi:10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

13. Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa, F Emma, SL Goldstein. Springer, 2016;1:753–769. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9

14. Boyer O, Tory K, Machuca E, 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: 10.1007/978-3-662-43596-0\_23

15. 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 nephritic syndrome in children. *Nephrology* 2013; 17(3):17–25 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25

16. 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

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

#### Сведения об авторах:

Сираева Тансылу Айратовна, канд. мед. наук  
628415, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, г. Сургут, ул. Губкина, здание 1/2. БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», отделение ультразвуковой диагностики, врач ультразвуковой диагностики. Тел.: +79822084580; E-mail: Sirayeva\_t@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3134-4274

Шарафиев Гранит Рафисович  
628609, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, г. Нижневартовск, ул. Северная, д. 30. БУ «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», уроandroлогическое отделение, врач-нефролог. Тел.: 8(3466) 49-26-08. ORCID: 0000-0003-1280-1887

Проф. Гатиятуллин Радик Фидагевич, д-р мед. наук  
450008, Россия, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии. Тел.: 8 (3472) 229-08-12. ORCID: 0000-0002-2914-8290.

Штрангар Елена Александровна  
628383, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, г. Пыть-Ях, 8 микрорайон, ул. Православная, д. 10. БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница», педиатрическое отделение, врач-педиатр. Тел.: 8 (3462) 45-61-55. E-mail: Mail@pyob.ru. ORCID: 0000-0001-5163-3826

Чирикина Дарья Олеговна  
628383, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, г. Пыть-Ях, 8 микрорайон, ул. Православная, д. 10. БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница», педиатрическое отделение, врач педиатр. Тел.: 8 (3462) 45-61-55. E-mail: Mail@pyob.ru. ORCID: 0000-0003-2879-5784

Аксёнов Александр Вениаминович, канд. мед. наук  
628383, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, г. Пыть-Ях, 8 микрорайон, ул. Православная, д. 10. БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница», главный врач. Тел.: 8 (3462) 45-61-55. E-mail: Mail@pyob.ru. ORCID: 0000-0001-6462-7951

#### Information about authors:

Tansylu A. Sirayeva, MD, PhD  
648414, Russia, Tyumen Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Yugra, Surgut, Gubkin st., 1/2. Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Unit of Ultrasound Diagnostics, ultrasound doctor. Phone: +79822084580; E-mail: Sirayeva\_t@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3134-4274

Granit R. Sharafiev, MD  
628609, Russia, Tyumen Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Yugra, Nizhnevartovsk, Severnaya st., 30. Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital, Uroandrology Unit, Nephrologist. Phone: 8(3466) 49-26-08. ORCID: 0000-0003-1280-1887

Prof. Radik F. Gatyatullin, MD, PhD, DMedSci  
450008, Russia, Privolzhskiy Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenin st., 3. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Hospital Pediatrics, Professor. Phone: 8 (3472) 229-08-12 ORCID: 0000-0002-2914-8290.

Elena A. Shtranger  
628383, Russia, Tyumen Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Yugra, Pyt-Yakh, Pravoslavnaya st., 10. Pyt-Yakh District Clinical Hospital, Pediatric Department, Pediatrician  
Phone: 8 (3462) 45-61-55. E-mail: Mail@pyob.ru. ORCID: 0000-0001-5163-3826

Darya O. Chirikina  
628383, Russia, Tyumen Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Yugra, Pyt-Yakh, Pravoslavnaya st., 10. Pyt-Yakh District Clinical Hospital, Pediatric Department, Pediatrician  
Phone: 8 (3462) 45-61-55. E-mail: Mail@pyob.ru. ORCID: 0000-0003-2879-5784

Alexander V. Aksenov, Candidate of Sciences in Medicine  
628383, Russia, Tyumen Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Yugra, Pyt-Yakh, Pravoslavnaya st., 10. Pyt-Yakh District Clinical Hospital, Head Physician. Phone: 8 (3462) 45-61-55. E-mail: Mail@pyob.ru. ORCID: 0000-0001-6462-7951

Поступила в редакцию: 01.03.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 01.03.2021

Accepted for publication: 26.03.2021

© Коллектив авторов, 2021  
УДК 616.61-053.2 (092) Сукало

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-96-97

## АКАДЕМИК НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ СУКАЛО (к 70-летию со дня рождения)

### ACADEMICIAN OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS ALEXANDER VASILYEVICH SUKALO (To the 70-th anniversary)

25 февраля 2021 года исполнилось 70 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, академика НАН Беларуси, профессора доктора медицинских наук, заведующего 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) Александра Васильевича Сукало.

Александр Васильевич Сукало с отличием окончил педиатрический факультет Минского государственного медицинского института (МГМИ) в 1975 году. С 1975 по 1978 год А.В. Сукало – врач-интерн, ординатор 2-й детской клинической больницы г. Минска. Интерес к науке он проявил со студенческих лет, занимаясь в студенческом научном кружке на кафедре детской хирургии, далее на кафедре факультетской педиатрии. С 1978 по 1981 год А.В. Сукало обучался в аспирантуре на 1-й кафедре детских болезней МГМИ, возглавляемой профессором И.Н.Усовым.

В 1982 году Александр Васильевич Сукало успешно защитил диссертации кандидата медицинских наук на тему «Клинико-иммунологическая характеристика и профилактика рецидивов гломерулонефрита у детей» под руководством профессора Ивана Нестеровича Усова и в 1995 году доктора медицинских наук «Первичный гломерулонефрит у детей Беларуси в современных экологических условиях (клинико-экспериментальное исследование)» при научном консультировании профессора Ивана Нестеровича Усова, в 1996 году получил звание профессор. А.В. Сукало в стенах МГМИ сформировано новое приоритетное научное направление по изучению нефротического синдрома и гломерулонефрита у детей. А.В. Сукало был избран ассистентом кафедры (1981), доцентом кафедры (1989), заведующим 1-й кафедрой детских болезней БГМУ (1994). Академик А.В. Сукало с 1994 г. по настоя-



щее время является заведующим 1-й кафедрой детских болезней БГМУ.

В 1997 году по инициативе и при участии профессора Александра Васильевича Сукало учрежден и плодотворно работает Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии гемодиализом, где с 2005 года внедрен метод перитонеального диализа, с 2009 года – трансплантация почки. Академик Александр Васильевич Сукало является главным внештатным детским нефрологом МЗ Беларуси.

В 2009 году профессор А.В. Сукало избран член-корреспондентом и в 2014 году академиком НАН Беларуси. С 2012 года Указом Президента Республики Беларусь Александра Григорьевича

Лукашенко академик Александр Васильевич Сукало назначен заместителем председателя президиума НАН Беларуси, где до 2019 года он курировал вопросы социальной сферы, выставочную деятельность, научно-техническое сотрудничество с Китаем и Казахстаном, координировал научные исследования в отделении медицинских наук и отделении химии и наук о Земле.

Академик Александр Васильевич Сукало – выдающийся ученый, признанный авторитет не только в Республике Беларусь, России, но и за рубежом в области педиатрии, нефрологии и экзопатологии, иммунологии. Результаты научных исследований опубликованы в более 750 работах, из них в 4 монографиях, 11 справочниках, 40 учебных и учебно-методических пособиях, инструкциях, методических рекомендациях.

Академиком Александром Васильевичем Сукало создана и плодотворно работает научная педиатрическая нефрологическая школа, получившая всеобщее признание. Под руководством академика НАН А.В. Сукало выполнены и защищены 25 диссертаций кандидата медицинских наук и при научном консультировании 6 диссертаций доктора медицинских наук.

Александр Васильевич ведет большую научно-общественную работу, является членом бюро Отделения медицинских наук и ученого медицинского совета МЗ Республики Беларусь, главным редактором журнала «Педиатрия. Восточная Европа», членом редакционной коллегии журналов «Весці НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук», «Медицинский журнал», «Охрана материнства и детства», «Нефрология» (Российская Федерация), редакционного совета журнала «Здравоохранение», рецензент ежегодника «Экологическая антропология», член ученого совета БГМУ.

Заслуги академика НАН А.В. Сукало в деле образования, науки и здравоохранения в Республике Беларусь высоко оценены, о чем свидетельствуют многочисленные награды: Орден Почета (2016), медаль «За трудовые заслуги» (2007), нагрудный знак отличия имени В.М. Игнатовского Нацио-

нальной академии наук Беларуси (2018), нагрудный знак «Залаты медаль Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі «За вялікі ўклад у развіццё навукі» (2019), нагрудный знак «Отличнику здравоохранения» (2012), орден святителя Кирилла Туровского II степени (2011), орден Евфросиньи Полоцкой (2013). В 2002 году профессор А.В. Сукало удостоен звания «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь». Многолетняя плодотворная научно-педагогическая, врачебная и общественная деятельность А.В. Сукало отмечены Почетными грамотами Комитета по здравоохранению Мингорисполкома (2009), Министерства здравоохранения Беларуси (2011), НАН Беларуси (2011, 2016), ВАК Беларуси (2011, 2016), Национальной Государственной телерадиокомпании Республики Беларусь (2011).

Для своих коллег, сотрудников 1-й кафедры детских болезней БГМУ и учеников Александр Васильевич Сукало является примером высочайшего профессионализма врача, ученого и педагога, хранителем научных традиций педиатрической школы, символом жизненного успеха. Трудно не восхищаться многогранностью умудренного опытом руководителя кафедры детских болезней БГМУ, Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии, выдающегося ученого и прекрасного человека Александра Васильевича Сукало.

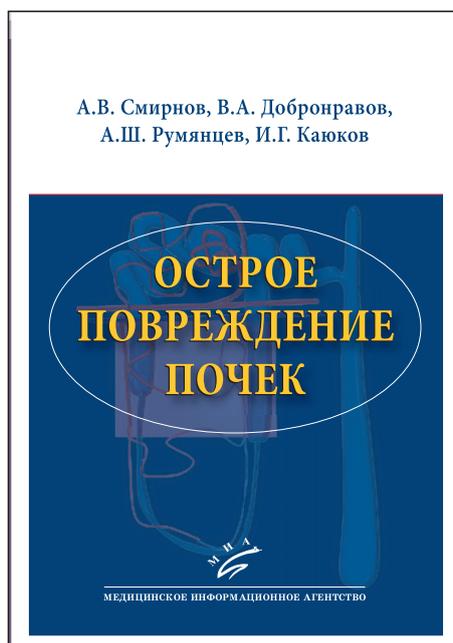
Редакция журнала «Нефрология» и коллектив 1-й кафедры детских болезней БГМУ, коллеги, ученики сердечно поздравляют Александра Васильевича с Юбилеем, желают крепкого здоровья, благополучия, процветания, успехов в образовательной, клинической и научной деятельности, успешной реализации планов и идей в деле сохранения и укрепления здоровья детского населения Республики Беларусь.

Поступила в редакцию: 28.02.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 28.02.2021

Accepted for publication: 26.03.2021



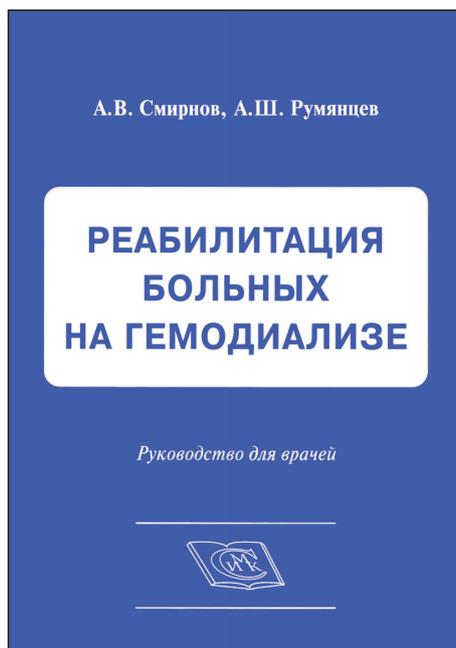
<b>Глава 1.</b>	<b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b> (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
<b>Глава 2.</b>	<b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b> (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

<b>Глава 3.</b>	<b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>	
	(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
<b>Глава 4.</b>	<b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>	
	(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

<b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b> .....	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
<b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b> .....	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



<b>Авторский коллектив</b> .....	8
<b>Предисловие</b> .....	9
<b>Глава 1.</b> 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
<b>Глава 2.</b> 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
<b>Глава 3.</b> 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
<b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>	<b>125</b>
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» размещены шаблоны, 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-го кегля через 2 интервала с полями 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 подписями 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](mailto: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](mailto: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 всех авторов). 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 публи-

кации, 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 методическом 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 список 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. На-

звания 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 с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

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.) doi: 10.17116/terarkh20178964-20

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.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

**Ссылка на книгу.** В библиографическом описа-

нии 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 сердечно-сосудистой 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, выплатой 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