

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ
Nephrogenic diabetes insipidus in children

САКУТ-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ
SAKUT-syndrome in children

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И ОЖИРЕНИЕ
Kidney Diseases and Obesity

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ
Acute kidney injury in children

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ДЕТЕЙ
С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
*Polymorphism of thrombophilia genes in children
with glomerulonephritis*

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ
Chronic pyelonephritis in children

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notes

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
Clinical practice guideline

3

2017

ТОМ 21
VOL. 21

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

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 01.12.2015 года)».

Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Nephrology» 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) dissertations should be published (01.12.2015 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

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

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY" 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 (07.12.2015 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

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

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

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

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. A.L. Arieu, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. S.Ph.Bagnenko MD, PhD, DSC, member of the RAS (St-Petersburg)

Prof. M.M.Batyushin, MD, PhD, DSC (Rostov)

Prof. I.N.Bobkova, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. V.M.Ermolenko, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. A.M.Essaian, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. Ya.F.Zverev, MD, PhD, DSC (Barnaul)

Prof. I.G.Kayukov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. N.A.Mukhin, MD, PhD, DSC, member of the RAS (Moscow)

Prof. A.V.Nabokov, PhD, professor (Germany)

Prof. N.D.Savenkova, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. E.M.Shilov, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. A.N.Shishkin, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. A.M.Shutov, MD, PhD, DSC (Ulyanovsk)

Prof. A.A.Totolyan, MD, PhD, DSC, corresponding member of the RAS (St-Petersburg)

Prof. V.L.Emanuel, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. O.D.Yagmourov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V.Karunnaya (St-Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DSC (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. T.V.Zhdanova, MD, PhD, DSC (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V.Zimin, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. D.D.Ivanov, MD, PhD, DSC (Kiev, Ukraine), Prof. A.J.Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DSC (Orenburg, Russia), Prof. S.V.Lapin, PhD, scientific staff (St.Petersburg, Russia), Prof. B.G.Lukichev, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. O.A.Nagibovich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, member of the RAS (Moscow), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DSC (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukaloo, MD, PhD, DSC (Minsk, Byelorussia), Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DSC (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N.Tkachuk, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DSC (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DSC (Krasnodar, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G.KUCHER, MD, PhD, DSC (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»

ST.PETERSBURG • 2017

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 07.12.2015 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор доктор медицинских наук 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)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х. Аль-Шукри – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии») (Санкт-Петербург), А.Л. Арьев – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии») (Санкт-Петербург), С.Ф. Багненко – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Санкт-Петербург), М.М. Батюшин – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России) (Ростов-на-Дону), И.Н. Бобкова – доктор медицинских наук профессор (Москва), В.М. Ермоленко – доктор медицинских наук профессор (Москва), А.М. Есаян – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), Я.Ф. Зверев – доктор медицинских наук профессор (Барнаул), Н.А. Мухин – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Москва), А.В. Набоков – доктор медицинских наук профессор (Германия), Н.Д. Савенкова – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии) (Санкт-Петербург), И.Г. Каюков – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.А. Тотолян – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург), А.Н. Шишкин – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.М. Шутков – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

**Выпускающий редактор номера доктор медицинских наук, профессор
Н.Д.Савенкова**

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В. Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Гановвер-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; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; 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; А.Ф. Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

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

Подписные индексы:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков: годовой индекс – 47959;
- для организаций: на полугодие индекс – 45861;
- для организаций: годовой индекс – 80256.

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 20.03.2017. Подписан в печать 19.04.2017.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 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, 2017

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 2017 ГОД**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**

№ п/п	Название цикла	Вид обучение	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Кол-во слушателей	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	16.01.2017 – 11.02.2017	21	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	16.01.2017 – 11.03.2017	15	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	16.01.2017 – 22.04.2017	6	504 часа
4	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	13.03.2017 – 08.04.2017	21	144 часа
5	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	13.03.2017 – 06.05.2017	15	288 часов
6	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	13.03.2017 – 17.06.2017	6	504 часа
7	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	15.05.2017 – 10.06.2017	15	144 часа
8	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	11.09.2017 – 07.10.2017	21	144 часа
9	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	11.09.2017 – 04.11.2017	15	288 часов
10	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	11.09.2017 – 16.12.2017	6	504 часа
11	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	13.11.2017 – 09.12.2017	15	144 часа

Заведующий кафедрой – профессор д-р мед. наук Есаян Ашот Мовсесович

Тел/факс: +7 (812) 234-91-91

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Зав. учебной частью – доцент канд. мед. наук Яковенко Александр Александрович

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

По всем вопросам оформления документов на циклы обращаться к старшему лаборанту кафедры Нимгировой Айсе Николаевне

Тел: +7 (905) 209-93-73

E-mail: nimgirova@gmail.com

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

САВЕНКОВА Н.Д., СЕМЕНОВА О.А., СТЕПАНОВА А.А.
Врожденный нефрогенный несахарный диабет у детей
и подростков. Новая стратегия терапии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУТЫРЛО И.Э., САВЕНКОВА Н.Д.
САКУТ – синдром у детей

ВЯЛКОВА А.А., ЛЕБЕДЕВА Е.Н., АФОНИНА С.Н.,
ЧЕСНОКОВА С.А., КУЦЕНКО Л.В., ЛУКЕРИНА Е.В.
Заболевания почек и ожирение: молекулярные
взаимосвязи и новые подходы к диагностике
(обзор литературы)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

БАЙКО С.В., СУКАЛО А.В., БУРАКОВСКИЙ А.И.
Диагностическая значимость NGAL, белков системы
комплемента С3 и С4, иммуноглобулинов крови
у детей с гемолитико-уремическим синдромом

ВЫХОДЦЕВА Г.И., СТРОЗЕНКО Л.А., МАХОВА Е.Г.
Распределение полиморфных вариантов генов
системы гемостаза и фолатного метаболизма
у детей с острым гломерулонефритом

СЕЛИВЕРСТОВА А.А., САВЕНКОВА Н.Д.,
ХУБУЛАВА Г.Г., МАРЧЕНКО С.П., НАУМОВ А.Б.
Острое повреждение почек у новорожденных и детей
грудного возраста с врожденными пороками сердца
после кардиохирургических вмешательств

ГРЕВЦЕВА Е.А., НАСТАУШЕВА Т.Л.,
ВОЛОСОВЕЦ Г.Г., ЮДИНА Н.Б.
Острое повреждение почек у детей с лейкозами

ЛЫСОВА Е.В., САВЕНКОВА Н.Д.
САКУТ–синдром в этиологической структуре
хронической болезни почек у детей и подростков

НЕСТЕРЕНКО О.В., ПОПКОВ В.М., БОРОДУЛИН В.Б.,
ГОРЕМЫКИН В.И., КОМАРОВА Е.В., БОБЫЛЕВА Е.В.
Состояние липидного спектра крови у детей
с хроническим пиелонефритом

ГОРБАЧЕВСКИЙ П.Р., ПАРАМОНОВА Н.С., ЮРАГА Т.М.,
ГРЕСЬ Н.А.
Нормальные значения экскреции аминокислот
цистина, лизина и аргинина у здоровых детей
и у пациентов с дисметаболической нефропатией

LEADING ARTICLE

SAVENKOVA N.D., SEMENOVA O.A., STEPANOVA A.A.,
Congenital nephrogenic diabetes insipidus in children
and adolescents. The new strategy of therapy

REVIEWS AND LECTURES

KUTYRLO I., SAVENKOVA N.
CAKUT – syndrome in children

VYALKOVA A.A., LEBEDEVA E.N., AFONINA S.N.,
CHESNOKOVA S.A., KUTSENCKO L.V., LUKERINA E.V.
Kidney diseases and obesity: molecular relationship
and new approaches to diagnosis
(literature review)

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

BAIKO S.V., SUKALO A.V., BURACKOVSKI A.I.
Diagnostic value of blood NGAL, complement proteins
C3 and C4, immunoglobulins in children with hemolytic-
uremic syndrome

VYKHODTSEVA G.I., STROZENKO L.A., MAKHOVA E.G.
Distribution of polymorphic variants of genes system
hemostasis and folate metabolism children in the
acute glomerulonephritis

SELIVERSTOVA A.A., SAVENKOVA N.D.,
HUBULAVA G.G., MARCHENKO S.P., NAUMOV A.B.
Acute kidney injury in neonates and infants with
congenital heart disorders after cardiac surgery

GREVTSEVA E.A., NASTAUSHEVA T.L.,
VOLOSOVETS G.G., YUDINA N.B.
Acute kidney injury in children with leukemia

LYSOVA E.V., SAVENKOVA N.D.
CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic
kidney disease in children and adolescents

NESTERENKO O.V., POPKOV V.M., BORODULIN V.B.,
GOREMYKIN V.I., KOMAROVA E.V., BOBYLEVA E.V.
Lipid status in children with chronic pyelonephritis

GORBACHEVSKY P., PARAMONAVA N., JURAGA T.,
GRES N.
Reference values of the amino acids cystine, lysine and
arginine excretion in healthy children and in patients
with dysmethabolic nephropathy

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ	PRACTICAL NOTES
СЕМЕНОВА О.А., СТЕПАНОВА А.А., САВЕНКОВА Н.Д., НАТОЧИНА Н.Ю. Аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет, ассоциированный с интракраниальными кальцификатами, снижением интеллекта	87 SEMENOVA O.A., STEPANOVA A.A., SAVENKOVA N.D., NATOCHINA N.Y. Autosomal-recessive nephrogenic diabetes insipidus associated with intracranial calcifications, mental retardation
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ	THE PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY
СТРОКОВ А.Г., ГУРЕВИЧ К.Я., ИЛЬИН А.П., ДЕНИСОВ А.Ю., ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю., АНДРУСЕВ А.М., ШУТОВ Е.В., КОТЕНКО О.Н., ЗЛОКАЗОВ В.Б. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиа- фильтрации. Клинические рекомендации	92 STROKOV G.A., GUREVICH K.Ya., ILYIN A.P., DENISOV A.Yu., ZEMCHENKOV A.Yu., ANDRUSOV A.M., SHUTOV E.V., KOTENKO O.N., ZLOKAZOV V.B. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (ckd 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	115 GUIDELINES FOR AUTHORS

© Н.Д.Савенкова, О.А.Семенова, А.А.Степанова, 2017
УДК 616.631.11-053.1-053.32-053.6
doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-9-17

Н.Д. Савенкова, О.А. Семенова, А.А. Степанова

ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

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

N.D. Savenkova, O.A. Semenova, A.A. Stepanova

CONGENITAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. THE NEW STRATEGY OF THERAPY

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

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены современные сведения о диагностике, течении, традиционной и новой стратегии терапии врожденного нефрогенного несахарного диабета (ВННД) у детей и подростков.

Ключевые слова: врожденный нефрогенный несахарный диабет, дети и подростки, терапия.

ABSTRACT

The article presents modern data on the diagnosis, course, traditional and new treatment strategy of congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI) in children and adolescents.

Key words: congenital nephrogenic diabetes insipidus, children and adolescents, therapy.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет (ВННД) – наследственная тубулопатия, ведущими симптомами которой являются полиурия, полидипсия, гипостернурия.

Систематика ННД по Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM [1]: Х-сцепленный рецессивный ННД – 304800; Аутосомно-доминантный ННД – 125800; Аутосомно-рецессивный ННД – 222000; ННД с мутациями в транспортере мочевины – 613861.

История вопроса. Принято считать, что почечный несахарный диабет описан в 1945 году Н. Forssman (Швеция) и А. Waring (США) [2]. С.Н. McIraint в 1892 году описан случай «diabetes insipidus» в журнале Lancet [3]. R. Williams и С. Henry в 1947 году указали на нечувствительность к антидиуретическому гормону (АДГ) при полиурии у пациентов и предложили термин «нефрогенный несахарный диабет» [4].

Терминология. В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология (табл. 1).

Классификация. Выделяют первичный (на-

следственный, врожденный) и вторичный (приобретенный) ННД. Наследственный (врожденный) ННД проявляется изолированным симптомокомплексом полиурии, полидипсии, гипостернурии или встречается в структуре наследственного заболевания как один из синдромов.

Физиология. Антидиуретический гормон (аргинин вазопрессин) после поступления в кровоток, при циркуляции связывается с вазопрессинowymi рецепторами 2-го типа (V2-рецептор), которые расположены на базолатеральной мембране клеток собирательных трубок почек. Комплекс вазопрессин-рецептор активизирует внутриклеточную аденилатциклазу посредством гуанинного нуклеопротеина (G-белок). Аденилатциклаза катализирует образование циклического аденозинмонофосфата (сАМР) из аденозинтрифосфата. Циклический АМР, в свою очередь, активизирует протеинкиназу А (сАМР-зависимая протеинкиназа), которая инициирует ряд реакций, приводящих к повышению проницаемости апикальной (люминальной) мембраны главных клеток собирательных трубок почек. Через сАМР-опосредованную передачу происходит встраивание AQP2 гомотетрамера из внутриклеточных везикул в апикальную мембрану клеток собира-

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Таблица 1

Терминология врождённого нефрогенного несахарного диабета

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Наследственный нефрогенный несахарный диабет	Hereditary nephrogenic diabetes insipidus
Врождённый нефрогенный несахарный диабет	Congenital nephrogenic diabetes insipidus
Вазопрессин-резистентный несахарный диабет	Vasopressine- or antidiuretic hormone-resistant diabetes insipidus
Почечный несахарный диабет	Nephrogenic diabetes insipidus
X-сцепленный рецессивный почечный несахарный диабет	Diabetes insipidus renalis
	X-linked nephrogenic diabetes insipidus
Аутосомно-доминантный нефрогенный несахарный диабет	Autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus
Аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет	Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus

тельных трубок, увеличивая клеточную проницаемость для воды. AQP3, расположенные в базолатеральной мембране этих клеток, обеспечивают выход реабсорбированной воды в интерстиций, происходит реабсорбция воды и концентрация мочи (рис. 1) [5–10].

Современные исследования дают более точное представление о системах транспорта воды в дистальных канальцах и собирательных трубках нефрона. Авторитетными учеными D. Weche, P. Deen, N. Knoers (2012) представлена схема соединения AVP с AVPR2 на базолатеральной мембране эпителиальных клеток собирательных трубок и система внутриклеточного транспорта воды для обоснования новой стратегии терапии (рис. 2) [7].

Известны медуллярные транспортные протеины, участвующие в механизме концентрации мочи (аквапорины, транспортеры мочевины UT-A, Na-K-2Cl котранспортер, почечный транспортный медуллярный калиевый канал ROMK) [7–9].

Локализация медуллярных транспортных про-

теинов, участвующих в механизме концентрации мочи. UT – транспортер мочевины, AQP 1,2-4 аквапорины, NKCC/BSC1 – Na-K-2Cl котранспортер, ROMK 1 – почечный транспортный медуллярный калиевый канал представлена по J.M. Sands, H.E. Layton (2009), рис. 2 [8].

Причины развития ВННД у детей [2, 6–12]

1. Дефект чувствительности V2 рецепторов на базолатеральной мембране клеток дистальных канальцев и собирательных трубок к АДГ, приводящий к нарушению реабсорбции воды
2. Дефекты создания (медуллярного) осмотического градиента в мозговом слое, необходимого для реабсорбции воды.

Генетические формы ННД [1, 2, 6, 7, 10–12]

1. X-сцепленный рецессивный/X-linked NDI (AVPR2).
2. Аутосомно-доминантный /Autosomal dominant NDI (AQP2).
3. Аутосомно-рецессивный/Autosomalrecessive NDI (AQP2).

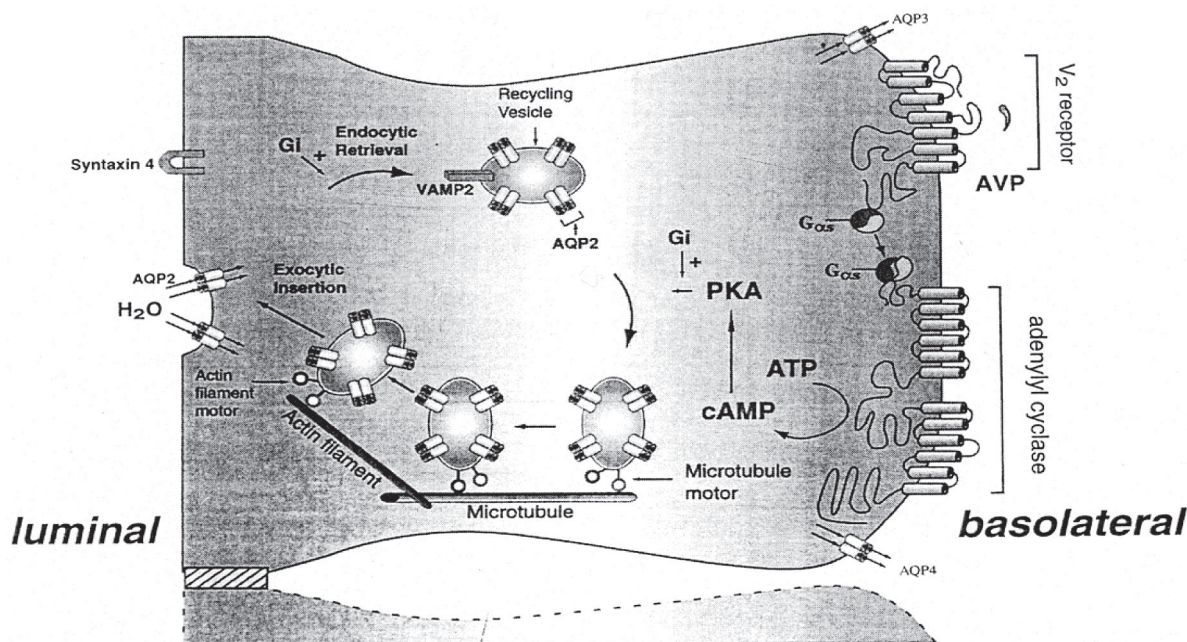


Рис. 1. Схематическое изображение эффекта аргинина вазопрессина на повышение водной проницаемости в главных клетках собирательных трубок почек. По D.G. Bichet (2009) [6].

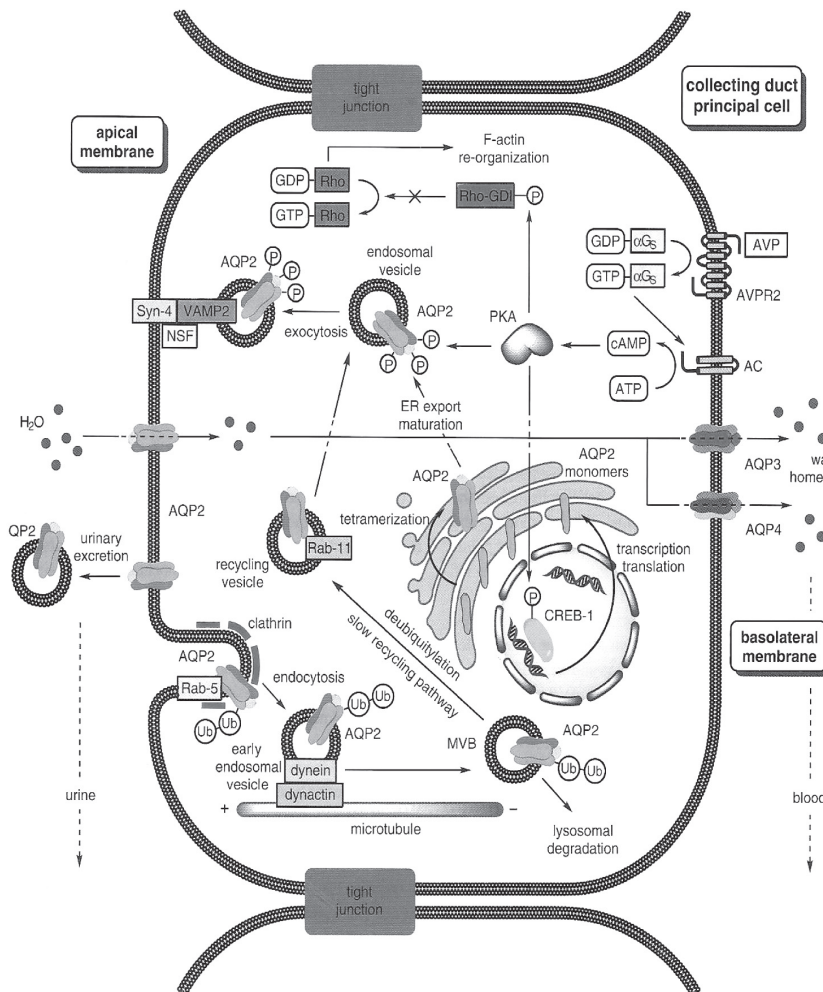


Рис. 2. Внутриклеточный путь передачи сигнала, инициирующего связывание AVP с AVPR2. По D.Weche, P. Deen, N. Knoers (2012) [7].

Внутриклеточный путь передачи сигнала, инициирующий связывание AVP с AVPR2. С помощью активации аденилат-циклазы (AC) и цАМФ-производительной стимуляции, протеинкиназа А (PKA) активируется и фосфорилирует белки-мишени CREB-1, AQP2 и Rho-GDI. Фактор транскрипции CREB-1-р стимулирует AQP2 транскрипцию, Rho-GDI-р инициирует реорганизацию актина, необходимую для транспорта AQP2 и AQP2-гомотетрамеров, они транспортируются к апикальной мембране. Там они делают мембрану проницаемой для воды, которая реабсорбируется из про-мочи на базолатеральной мембране посредством AQP3 и AQP4 и транспортируется обратно в кровоток. RabS-опосредованный эндоцитоз AQP2 покрытыми клатрином пузырьками, вызван короткой цепью убиквитинирования и приводит к завершению ответа. Усвоенные пузырьки AQP2 транспортируются в ранние и поздние эндосомы также, как мультивезикулярные тела (MVBs) посредством (-)-конец направленного транспорта вдоль микротрубочек для хранения. От MVBs, они могут быть либо лизосомально деградированы (длительное убиквитинирование), либо переработаны через Rab-11-зависимый путь медленной рециркуляции (требуется деубиквитилизация) [7]. *Примечание:* убиквитинирование – посттрансляционное присоединение ферментами убиквитинлигазами одного или нескольких мономеров убиквитина с помощью ковалентной связи к боковым аминокетам белка-мишени.

4. С мутациями в транспортёре мочевины/Urea transporter A (UT-A1,UT-A2).

Х-сцепленный рецессивный ННД

В основе классического ННД, передающегося Х-сцепленно – рецессивно, лежит нечувствительность V_2 рецепторов, расположенных на базолатеральной мембране клеток собирательных трубок почек, к антидиуретическому гормону. Мутации в гене AVPR2, картированном на длинном плече Х-хромосомы в регионе 28 (Xq 28), кодирующим V_2 R рецептор, приводят к развитию классического ННД [1, 2, 6, 7, 11, 12].

По данным литературы, Х-сцепленное рецессивное наследование встречается в 90% всех случаев наследственного ННД [11]. Известно много различных мутаций гена AVPR2, нарушающих рецепторные сигналы и приводящих к нечувствительности V_2 рецепторов базолатеральных мембран клеток собирательных трубок к АВП. С учётом молекулярных механизмов нечувствительности V_2 R к АВП в клеточной модели выделены классы

мутаций при ВННД [6, 11, 12]. Симптомы ННД при Х-сцепленном наследовании проявляются у мужчин, у женщин с гетерозиготными мутациями (носители) иногда обнаруживают симптомы лёгкого ННД в зависимости от наличия различной активации мутированного гена – Ligon механизм [2, 6, 11, 12].

Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный ННД

В основе аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм ННД, лежат мутации гена AQP2, картированного на аутосоме 12q13 и кодирующего аквапорин-2 канал-aquaporin-2 water channel, расположенный на апикальной мембране клеток собирательных трубок почек [1, 2, 6, 10–12]. Аутосомное наследование с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным подтипами встречается в 10% всех случаев наследственного ННД [10–12]. При аутосомно-доминантном ННД клинические симптомы полиурии и полидипсии появляются у детей в грудном, школьном возрасте. В экспери-

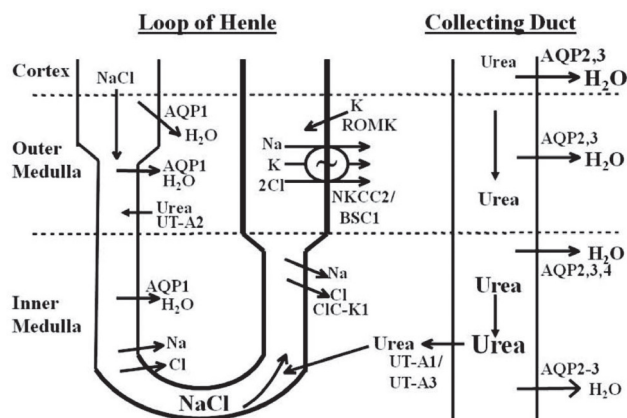


Рис. 3. Локализация медуллярных транспортных протеинов, участвующих в механизме концентрации мочи. По J. M. Sands, H. E. Layton (2009) [8].

Молекулярная идентичность (особенности) и локализация транспортных белков натрия, мочевины и воды, участвующих в пассивном механизме концентрирования мочи в медуллярном веществе. Слева обозначены основные отделы почки. NaCl активно реабсорбируется через толстый восходящий отдел Na-K-2Cl котранспортером (NKCC2/BSC1) апикальной плазматической мембраны и Na/K-АТФазой базолатеральной мембраны (не изображена). ROMK – почечный транспортный медуллярный калиевый канал. Вода реабсорбируется через AQP1 водные каналы апикальной и базолатеральной плазматических мембран нисходящего отдела. Вода реабсорбируется через AQP2 водные каналы апикальной плазматической мембраны собирательных трубок в присутствии вазопрессина. Вода реабсорбируется через AQP3 водные каналы базолатеральной плазматической мембраны в кортикальных и медуллярных собирательных трубках и через AQP3 и AQP4 водные каналы собирательных трубок медуллярного вещества (IMCD). Мочевина концентрируется в просвете собирательных канальцев (за счет реабсорбции воды), пока она достигнет терминала IMCD, где она реабсорбируется с помощью транспортеров мочевины UT-A1 и UT-A3. В соответствии с гипотезой пассивного механизма, жидкость, попадающая в тонкую восходящую часть петли из смежной тонкой нисходящей части петли Генли, имеет более высокую концентрацию NaCl и более низкую концентрацию мочевины, чем внутренний медуллярный интерстиций, что приводит к пассивной реабсорбции NaCl и снижению его концентрации в тонкой восходящей ветви [8].

менте на крысах показано, что посредством мединкаментозного воздействия возможно усиление экспрессии AQP2 в апикальной плазматической мембране собирательных трубок [13].

ННД вследствие мутации в транспортёре мочевины UT-A1, UT-A2.

Мутации в транспортёре мочевины-A1, A2 / urea transporter-A1,A2 (UT-A1, UT-A2) приводят к ННД у детей [9, 10, 11]. Мутации генов SLC14A1 и SLC14A2, кодирующих мембранные гликопротеины-транспортёры мочевины UT-1 UT-2, локализованных на хромосоме 18q 12.3, выявлены у людей [1, 11]. В эксперименте на крысах показано, что посредством воздействия возможна активация мутированного транспортёра мочевины UT-A1 внутренних медуллярных собирательных трубок [14].

Клиника. Врожденный ННД X-сцепленный рецессивный проявляется у младенцев в неонатальном и грудном возрасте. У новорожденных и грудных детей отмечают беспокойство, повышение температуры тела, проходящие после приема жидкости. Развитие обезвоживания с водodefицитным типом, гипернатриемией, лихорадкой возникает у детей с ННД при ограничении в жидкости и отсутствии лечения. Дети раннего и дошкольного возраста из-за сильной жажды, возникающей при ограничении воды, могут пить мочу.

Ведущими симптомами ННД у детей являются: полиурия, полидипсия, гипостенурия. Дети выделяют большой объем разовой и суточной гипосмотической, низкой относительной плотности мочи. Количество выпиваемой и выделяемой жидкости в зависимости от возраста детей достигает 3–18 литров. Ночное и дневное недержание мочи, запор у детей с ННД являются частыми проявлениями заболевания. Потоотделение и слюноотделение у детей с ННД снижено. Дети, страдающие ННД, эмоционально лабильны, раздражительны, у них отмечаются снижение памяти, невнимательность, рассеянность, неугомонность или заторможенность, астеноневротический синдром, задержка физического развития. Постоянная жажда и полиурия определяют поведенческий стереотип детей с ВННД. У детей доминирует стремление к утолению жажды и мочеиспусканию.

Относительная плотность мочи не превышает 1000–1003, осмоляльность мочи снижена: менее 200 мосмоль/кг H₂O до 50–100 мосмоль/кг H₂O. Соотношение осмоляльности мочи и плазмы, высокий клиренс осмотически свободной воды в моче и снижение концентрационного индекса свидетельствуют о выраженных нарушениях концентрационной и осморегулирующей функции почек у детей с ВННД. Осмоляльность плазмы нормальная, при дегидратации плазма гиперосмоляльна. Содержание АДГ в плазме нормальное или незначительно повышено. Гипернатриемия выражена при эпизодах обезвоживания у детей с ВННД.

Показатели Na (135–145 ммоль/л и осмоляльность плазмы (275–290 мосм/л) поддерживается в нормальных пределах жажда – АВП – почечной системой [5, 6, 12]. При отсутствии АВП – почечной связи у пациентов с ННД механизм жажды продолжает сохранять Na и осмоляльность плазмы в нормальных пределах, но за счёт выраженных полиурии и полидипсии. При ограничении пациентов с ННД в жидкости развивается клиника водodefицитной дегидратации с гиперна-

триемией, гипертермией и гиперосмоляльностью плазмы [6].

Выраженность клинических проявлений полиурии и полидипсии при ННД у детей и подростков зависит от вида мутаций (мутация V_2R при X-сцепленном рецессивном, мутация AQP2 при аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном, мутации UT-1 и UT-2). Отмечено тяжёлое течение ННД у лиц мужского пола при X-сцепленном рецессивном типе транспортера мочевины [2, 6, 11, 12].

Осложнениями ННД у детей и подростков являются дилатация чашечек и лоханок, мочеточника, мочевого пузыря: мегацистис, мегауретер, гидронефроз без признаков анатомической обструкции вследствие выделения больших объёмов суточной мочи (рис. 3) и формирование хронической болезни почек.

Диагностика. Пациенты с полиурией, полидипсией должны быть обследованы нефрологом, эндокринологом, клиническим генетиком.

Диагноз ННД основывается на типичных клинических проявлениях полиурии, полидипсии, гипостенурии с младенческого возраста. Повышение Na плазмы (более 145 ммоль/л), низкая относительная плотность (1001–1003) и осмоляльность мочи (менее 200 мосмоль/кг H_2O) у детей с полиурией и полидипсией являются важными критериями диагностики ННД. Для установления диагноза следует оценивать результаты генеалогического анализа, дифференциальных диагностических тестов с DDAVP (синтетическим аналогом АДГ) и молекулярно-генетических исследований.

Дифференциально-диагностические тесты с DDAVP-синтетическим аналогом АДГ проводятся для дифференциального диагноза нефрогенного несахарного диабета и нейрогипофизарного несахарного диабета, психогенной полидипсии. При проведении теста DDAVP-синтетический аналог АДГ вводится пациенту интраназально, через рот, внутримышечно или внутривенно [2, 6, 11]. У детей до 1 года существует физиологическое снижение чувствительности V_2 рецепторов к АДГ, поэтому не рекомендовано проводить тест с DDAVP.

Молекулярно-генетическая диагностика. Молекулярно-генетическая диагностика показывает мутации гена, кодирующего V_2 рецептор при X-сцепленном рецессивном ННД в 90%. Мутации гена AQP2 при аутосомно-рецессивном и аутосомно-доминантном ННД [2, 6, 11, 12].

Терапия врожденного ННД у детей. Целью лечения ННД у детей является снижение количе-



Рис. 4. Экскреторная (инфузионная) урография у пациента 14 лет с ННД: мегацистис, мегауретер, гидронефроз без признаков анатомической обструкции (собственные данные).

ства выпиваемой и выделяемой жидкости, предупреждение обезвоживания и гипернатриемии. Ограничивать детей с ННД в приеме жидкости нельзя, необходим свободный доступ к воде [2, 6, 11, 16–20]. Пациенты с ВННД нуждаются в пожизненной терапии.

В 1959 году J. Cwawford, G. Kennedy доказали, что тиазидные диуретики дают парадоксальный эффект, снижают полиурию, повышают осмоляльность мочи при нефрогенном несахарном диабете [2]. Терапия тиазидными диуретиками, парадоксальный эффект которой заключается в уменьшении потребности в приеме жидкости и уменьшении объема выделяемой мочи, вошла в стандарт лечения детей и подростков с ВННД.

Традиционная терапия ВННД у детей предусматривает назначение тиазидных диуретиков (гипотиазид) изолированно или в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (индометацином), или в комбинации с калийсберегающим диуретиком амилоридом [2, 6, 7, 11, 16–20].

1) Изолированная терапия гипотиазидом у детей с ВННД.

Терапия гипотиазидом проводится в дозе 2–4 мг/кг/сут ежедневно или через день [2, 6, 18],

обязательно с препаратами калия для предотвращения гипокалиемии. Как известно, гипотиазид (гидрохлортиазид) – тиазидный диуретик активно секретруется в просвет канальцев клетками проксимальных канальцев, после чего тормозит в них активную реабсорбцию ионов натрия и пассивную реабсорбцию хлоридов. Диуретический эффект наступает через 2 часа и продолжается 12 час.

Следует учитывать, что гипотиазид повышает реабсорбцию кальция и магния в канальцах, обуславливает развитие метаболического алкалоза и гипокалиемии. Поэтому в процессе терапии гипотиазидом детей с ВННД следует проводить мониторинг суточной кальциурии, уровня кальция и калия в сыворотке крови, КОС.

2) Комбинированная терапия гипотиазидом и индометацином у детей с ВННД.

В соответствии с режимами терапии назначают гипотиазид в дозе 1–2 мг/кг/сут и индометацин в дозе 0,75–1,5 мг/кг/сут или гипотиазид 2 мг/кг/сут и индометацин 1,5 мг/кг/сут или гипотиазид 2 мг/кг и индометацин 2 мг/кг обязательно с препаратами калия для предотвращения гипокалиемии [2, 6, 11, 16–18].

Как известно, индометацин – нестероидный противовоспалительный препарат, производный индолуксусной кислоты, угнетает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты путём ингибирования фермента циклооксигеназы. При приёме *per os* максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа, метаболизируется в печени, 60% выводится с мочой, период полувыведения 4,5 часа. Механизм диуретического эффекта индометацина объясняется тем, что ингибитор синтеза PGE2 может стимулировать синтез циклического аденозин монофосфата (цАМФ), повышая вазопрессин-стимулированную реабсорбцию воды в собирательных трубках, либо может усиливать реабсорбцию NaCl в толстом восходящем колоне петли Генле в мозговом веществе почки.

3) Комбинированная терапия гипотиазидом и амилоридом у детей с ВННД.

Пациентам с ВННД назначают гипотиазид 3 мг/кг/сут и амилорид 0,3 мг/кг/сут (вначале амилорид, через 2–3 часа гидрохлортиазид) [2, 11, 18–21].

Как показали результаты исследования эффективности терапии N. Knoers, L.A.H. Monnens (1992), V. Kilchlechner (1999) [18, 19] и собственных данных [20, 21], терапия гипотиазидом и амилоридом дает положительный эффект снижения полиурии и полидипсии. Амилорид – калий сбе-

регающий диуретик, действующий на дистальную часть почечных канальцев, повышает экскрецию с мочой натрия и хлора, уменьшает ионов калия. При ННД комбинированная терапия гипотиазидом и амилоридом восстанавливает баланс калия и предотвращает гипокалиемию. Пациенты при этом режиме терапии не нуждаются в назначении препаратов калия.

При обезвоживании у детей с ВННД показана оральная и инфузионная терапия внутривенно 5% раствор глюкозы и 0,9% физиологический раствор 3:1, у детей до 6 месяцев 4:1 [21].

Новая стратегия терапии ННД у детей и взрослых пациентов.

Новейшие исследования в эксперименте на крысах показали, что метформин повышает проницаемость осмотической воды за счет увеличения накопления AQP2 в апикальной плазматической мембране, но увеличивает проницаемость мочевины путем активации UT-A1 в мембране [14]. J.D. Klein et al. (2016) пришли к выводу, что активация AMPK с помощью метформина активирует многие из механизмов, посредством которых повышается способность вазопрессина концентрировать мочу. Эти данные позволили авторам предположить, что метформин может быть новым методом лечения врожденного ННД вследствие мутаций V2 рецептора [13].

J.H. Li et al. (2009) сообщили о селективном агонисте EP4 рецептора PGE2 в эксперименте как новой модели терапии X-сцепленного рецессивного ННД [22]. D. Bockenhauer, D. Bichet (2015) считают, что данные о независимой активации агонистами EP2 и EP4 рецепторов PGE2 повышает интригующую возможность нового терапевтического пути для пациентов с X-сцепленным рецессивным ННД. Как считают авторы, на данный момент остается неясным, как разрешить противоречие между новыми данными, когда блокада синтеза простагландинов с помощью терапии индометацином фактически доказала клиническую эффективность [15].

Экспериментальные исследования показали, что селективный ингибитор фосфодиэстеразы может быть использован в терапии детей с X-сцепленным рецессивным ННД. F. Assadi, F.G. Sharbaf (2015) сообщили, что лечение с помощью силденафила (sildenafil), селективного ингибитора фосфодиэстеразы, может усиливать циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)-опосредованный транспорт AQP2 и дать эффект увеличения реабсорбции воды у больных с врожденным ННД. У 4-летнего мальчика с

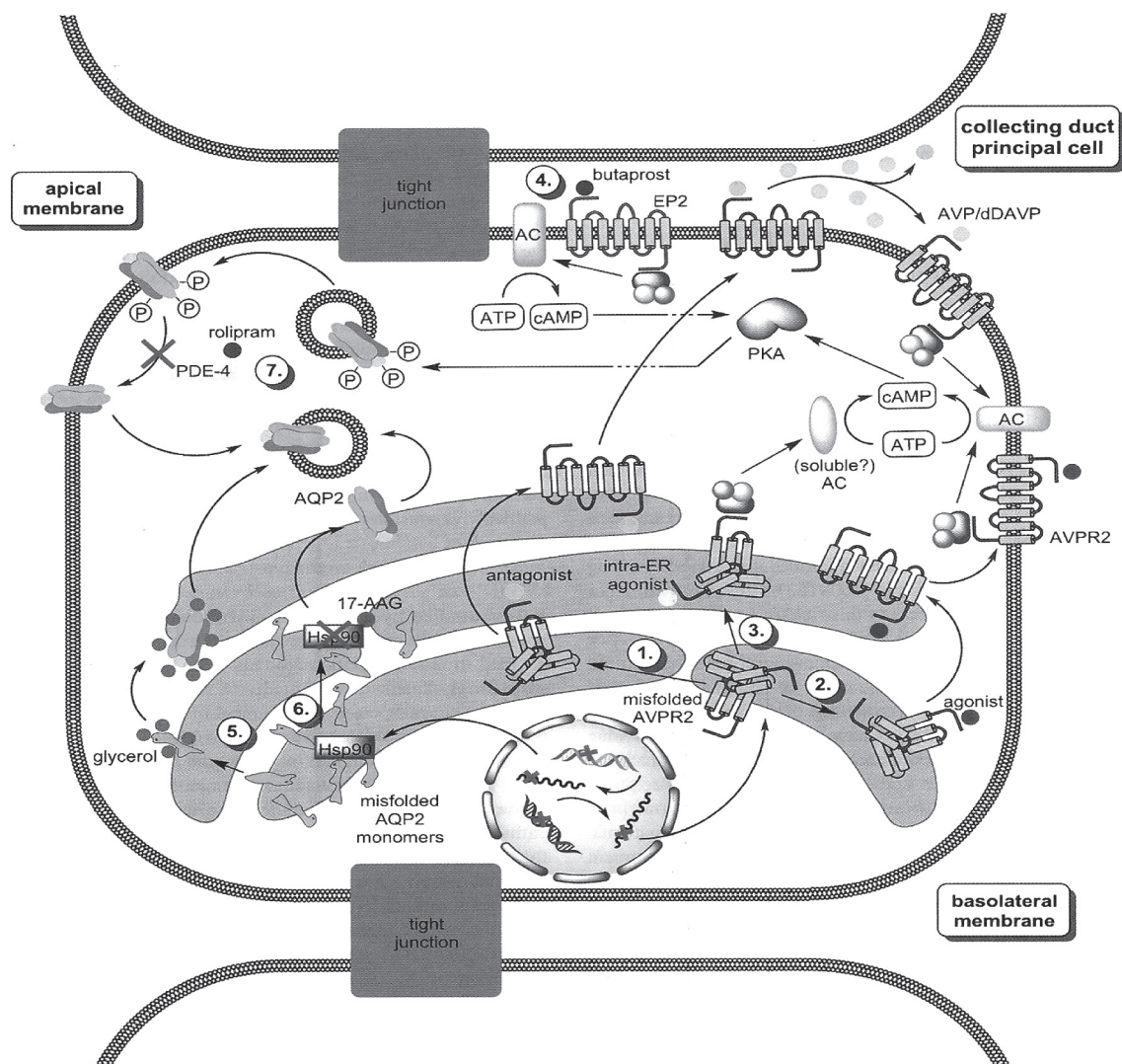


Рис. 5. Терапевтические подходы при нефрогенном несахарном диабете. По D. Wesche, P. Deen, N. Knoers (2012) [6].

Х-сцепленным рецессивным ННД, устойчивым к традиционной терапии, получившего лечение силденафилом в течение 10 дней, отмечена положительная динамика. По сравнению с традиционной терапией, лечение с помощью силденафила привело к существенному снижению 24-часового объема мочи (1764 / 950 мл) и натрия в сыворотке крови (148 / 139 ммол/л), повышенной осмолярности мочи (104 против 215 мОсм/л), и AQP2 экскреции (5 против 26 fmol/mg cr). Терапия селективным ингибитором фосфодиэстеразы силденафилом рассматривается альтернативным вариантом другим методам при Х-сцепленном рецессивном ННД у детей [24].

P.W. Cheung et al. (2016) в экспериментальном исследовании показали, что эрлотиниб, селективный ингибитор EGFR, усиливает AQP2 экспрессию на апикальной мембране главных клеток собирательных трубок. В эксперименте у мышей с ННД, индуцированным литием, в результате лече-

ния эрлотинибом в течение 5 дней отмечено уменьшение объема мочи на 45%. Результаты экспериментальных исследований указали новый путь регуляции AQP2-опосредованной реабсорбции воды и терапевтическую стратегию при ННД [25].

Оптимизация терапии ВННД у детей и взрослых пациентов на современном этапе стала возможной благодаря пониманию сложных физиологических мембранных и внутриклеточных процессов транспорта воды в собирательных трубках нефрона. D. Weche, P. Deen, N. Knoers (2012) обозначили возможные терапевтические подходы воздействием на 1–4 фокус при Х-сцепленном ННД, на 5–6 фокус при аутосомно-рецессивном ННД, на фокус 7 при аутосомно-доминантном ННД [7].

Авторами научно обосновано терапевтическое клеточное воздействие на 1–4 фокусы при Х-сцепленном ННД, на 5–6 фокусы при аутосомно-рецессивном ННД, на 7 фокус при аутосомно-доминантном ННД у детей и взрослых пациентов.

Прогноз и исход. ВННД – наследственная тубулопатия с серьезным прогнозом. Дети и подростки пожизненно нуждаются в адекватной терапии. У детей раннего возраста при ограничении в приеме жидкости развивается водodefицитный тип обезвоживания с гипернатриемической лихорадкой. При отсутствии адекватного лечения у пациентов с ННД вследствие выделения больших объемов мочи возникают гидронефроз, мегауретер, мегацистис без признаков анатомической обструкции с прогрессированием в хроническую болезнь почек уже в подростковом возрасте. Вероятность выживания 25 пациентов с ВННД, рассчитанная нами по методу Е. Kaplan – Р. Meier (1958), составила: 5-летняя – 96%, 10-летняя – 96%, 15-летняя – 96%, 20-летняя – 96%, 25-летняя – 85%, 30-летняя – 85%, 35-летняя – 73% [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого описания к настоящему времени известны 4 наследственные формы врожденного нефрогенного несахарного диабета у детей и взрослых пациентов: X-сцепленный рецессивный, обусловленный мутациями гена AVPR2, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, обусловленные мутациями гена AQP2, ННД вследствие мутаций генов SLC14A1 и SLC14A2, кодирующих транспортеры мочевины UT-1 и UT 2.

Существующие методы лечения пациентов с ВННД тиазидными диуретиками, дающими парадоксальный эффект снижения полиурии и полидипсии, при изолированном применении или комбинированном с ингибиторами синтеза простагландинов (индометацином) и калий сберегающими диуретиками (амилоридом), не могут предотвратить нарастание полиурии и развития гидронефротической трансформации (при отсутствии анатомической обструкции) и прогрессирования в хроническую болезнь почек.

Научно обоснованная новая стратегия терапии может предотвратить нарастание полиурии и развития осложнений, но необходимы контролируемые рандомизированные исследования эффективности и безопасности предлагаемых препаратов у детей и взрослых пациентов с ВННД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2015. Mode of access: <http://www.moim.org/>
2. Knoers N, Levchenko EN. Nephrogenic diabetes insipidus. In: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa. *Pediatric nephrology: 6-th edition*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, Vol.

- 1, Sections 1-6, 2009; 1005-1018. ISBN 978-3-540-76341-32
3. McIlraith CH. Notes on some cases of diabetes insipidus with marked family and hereditary tendencies. *Lancet* 1892; ii:767-768
4. Williams RH, Henry C. Nephrogenic diabetes insipidus; transmitted by females and appearing during infancy in males. *Annals of internal medicine* 1947;27(1):84-95
5. Наточин ЮВ. Клиническая физиология почек у детей. В: Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. С-Пб: «Левша. Санкт-Петербург»; 2008: 19-56 [Natochin JuV. Klinicheskaja fiziologija почек u detej. V: Papayan AV, Savenkova ND. Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej. S-Pb: «Levsha. Sankt-Peterburg»; 2008: 19-56]
6. Bichet DG. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Vasopressin Receptor Defect. In: Genetic Diseases of the Kidney. Edited by RP.Lifton, S.Somlo, G. Giebisch, DW.Seldin. ELSEVIER 2009; 341-349
7. Wesche D, Deen P, Knoers N. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012;27(12):2183-2204. DOI 10.1007/s00467-012-2118-8
8. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 2009;29(3):178-195. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.008
9. Sands JM, Layton HE. The urine concentrating mechanism and urea transporters. In: Alpern RJ, Hebert S.C., editors. The Kidney: *Physiology and Pathophysiology*. Vol. 1. San Diego: Academic Press; 2008; 1143-1178
10. Deen PMT, Van Os CH, Knoers NVAM. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Aquaporin-2 Defect. In: *Genetic Diseases of the Kidney*. Edited by RP.Lifton, S.Somlo, G. Giebisch, DW.Seldin. ELSEVIER 2009; 311-362
11. Bockenhauer D. Diabetes Insipidus. In: Denis F.Geary, Franz Schaefer, editors. The Kidney: *Comprehensive Pediatric Nephrology*: MOSBY, 2008; 489-498
12. Bichet DG, Bockenhauer D. Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30 (2):263-276. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.010
13. Klein JD, Wang Y, Blount MA et al. Metformin, an AMPK activator, stimulates the phosphorylation of aquaporin 2 and urea transporter A1 in inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(10):F1008
14. Klein JD, Fröhlich O, Blount MA et al. Vasopressin increases plasma membrane accumulation of urea transporter UT-A1 in rat inner medullary collecting ducts. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2680-2686
15. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(10):576-588. doi: 10.1038/nrneph.2015.89
16. Rascher W, Rosendahl W, Henrichs IA et al. Congenital nephrogenic diabetes insipidus – vasopressin and prostaglandins in response to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin. *Pediatr Nephrol* (1987) 1(3): 485-90
17. Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994; 83(5): 522-525
18. Knoers N, Monnens LAH. Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 476-482
19. Kilchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80: 548-552
20. Папаян КА, Савенкова НД. Особенности течения реального несахарного диабета у детей при лечении гипотиазидом и амилоидом. В: Сборник трудов III нефрологического семинара. Санкт-Петербург (1995): 303-304 [Papayan KA, Savenkova ND Osobennosti techeniya renalnogo nesaharnogo diabeta u detej pri lechenii gipotiazidom i amiloridom. V: Sbornik trudov III nefrologicheskogo seminar. Sankt-Peterburg (1995): 303-304]
21. Семенова ОА, Савенкова НД, Папаян КА. Врожденный

нефрогенный несахарный диабет. В: Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. С-Пб: «Левша. Санкт-Петербург»; 2008: 241-249 [Semenova OA, Savenkova ND, Papajan KA. Vrozhdenyj nefrogennyj nesaharnyj diabet. V: Papajan AV, Savenkova ND. Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej. S-Pb: «Levsha. Sankt-Peterburg»; 2008: 241-249]

22. Li JH, Chou CL, Li B et al. A selective EP4 PGE2 receptor agonist alleviates disease in a new mouse model of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 2009; 119:3115. doi: 10.1038/nrneph.2015.89

23. Sands JM, Klein JD. Physiological insights into novel therapies for nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311(6):F1149-F1152. doi: 10.1152/ajprenal.00418.2016

24. Assadi F, Sharbat FG. Sildenafil for the Treatment of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Am J Nephrol* 2015;42(1):65-69

25. Cheung PW, Nomura N, Nair AV et al. EGF Receptor Inhibition by Erlotinib Increases Aquaporin 2-Mediated Renal Water Reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(10):3105-3116. DOI:10.1681/ASN.2015080903

26. Semenova OA, Savenkova ND. Long-term follow-up of patients from 13 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI). Abstracts 42-nd Annual ESPN meeting, September 11-14 2008, Lyon, France. *Pediatr Nephrol* 2008;23(9):1692

Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Nadezda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of

Health of the Russian Federation. Head of department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Ассистент Семенова Оксана Александровна, к.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: semdoc@bk.ru

Assistant professor Oksana A. Semenova MD, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: semdoc@bk.ru

Ассистент Степанова Арина Александровна, к.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: ariwka@list.ru

Assistant professor Arina A. Stepanova MD, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: ariwka@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 07.11.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© И.Э.Кутырло, Н.Д.Савенкова, 2017
 УДК [616.61+616.62]-053.1-007-053.32.019.941
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24

И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенкова

САКУТ – СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

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

I. Kutyrlo, N. Savenkova

CAKUT – SYNDROME IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены данные отечественных и зарубежных авторов о терминологии, частоте, структуре, особенностях течения и исхода САКУТ – синдрома у детей и подростков.

Ключевые слова: САКУТ – синдром, дети.

ABSTRACT

The review of literature presents the data of domestic and foreign authors about terminology, frequency, structure, characteristics of course and outcome of CAKUT - syndrome in children and adolescents.

Key words: CAKUT –syndrome, children.

САКУТ – синдром – это общая проблема урологов, нефрологов, генетиков во всем мире. Ее актуальность обусловлена высокой частотой развития сочетанной аномалии почек и мочевых путей. В 2016 году «Всемирный день почки» был посвящен глобальной проблеме нефрологии, а именно заболеваниям почек детского возраста и болезням почек у взрослых, начинающимся в раннем детстве. J.R. Ingelfinger et al. (2016) указывает, что в этиологии ХБП у детей САКУТ-синдром составляет 48–59% случаев, а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН) – 34–43% случаев [1]. По нашим данным САКУТ-синдром является одной из наиболее частых причин развития ХБП у детей (у 42,5% пациентов) [2].

Термин САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), предложенный в 1998 году E. Yerkes и H. Nishimura, включает сочетанную врожденную аномалию почки и мочевых путей [3]. В исследовании авторы описали влияние ангиотензина в формировании врожденных аномалий почек и мочевого тракта у мышей и у человека [3, 4]. О сочетанном развитии врожденной аномалии почек и нижних мочевых путей указано А.Я. Пытелем и С.Д. Голигорским в 1965 году [5].

Кутырло И.Э. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: kutyrloirina@gmail.com

САКУТ – синдром включает сочетанные врожденные аномалии почек и мочевых путей [6–8]. По данным K.J. Renkema et al. (2012) составлена таблица, включающая все аномалии почек и органов мочевой системы, которые входят в структуру САКУТ-синдрома [8] (табл. 1):

Односторонняя агенезия почки – единственная почка с полным отсутствием органа с другой стороны. Данный порок может характеризоваться отсутствием половины мочепузырного треугольника или одного из мочеточниковых устьев, либо слепо заканчивающимся мочеточником при нормальной локализации его устья в мочевом пузыре. Агенезия почки часто ассоциируется с атрезией пищевода, пороками сердца. Двусторонняя аге-

Таблица 1
Структура САКУТ-синдрома [6–8]

Почка	Мочевые пути
агенезия почки	экстрофия мочевого пузыря
гипоплазия почечной ткани	эктопия устья мочеточника
аплазия почечной ткани	уретроцеле
дисплазия почечной ткани	удвоение мочеточников
кистозная почка	мегауретер
аномалии взаиморасположения почек (подковообразная, галетообразная, S- и L-образная почка)	стеноз прилоханочного отдела мочеточника
дистопия почки	стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
	удвоение собирательной системы
	клапаны задней уретры
	пузырно-мочеточниковый рефлюкс

незия почек – порок развития, не совместимый с жизнью [9, 10].

Гипоплазия почки относится к врожденным аномалиям величины (9 односторонняя, двусторонняя) и характеризуется уменьшением размеров и массы органа при сохранении нормального гистологического строения. Гипоплазия почек приводит к развитию ренальной паренхиматозной артериальной гипертензии, тПН [10, 11].

Аплазия почек бывает односторонней и двусторонней. Односторонняя аплазия не влияет на продолжительность жизни в отличие от двусторонней. В отличие от гипоплазии при аплазии почки имеется рудиментарный зачаток органа без лоханки и сосудистой ножки [10, 11].

Дисплазия почки заключается в уменьшении почки в размерах с порочным развитием ее паренхимы и снижением функции. Существуют две формы врожденной дисплазии почки — рудиментарная и карликовая почка. Рудиментарная почка представляет собой орган, развитие которого остановилось на раннем этапе эмбрионального периода. Карликовая почка не только значительно уменьшена в размере (до 2–5 см), но в ее паренхиме количество клубочков резко уменьшено, а интерстициальная фиброзная ткань развита избыточно. Количество почечных сосудов и их калибр также значительно уменьшены, мочеточник иногда облитерирован. Такая форма аномалии нередко осложняется нефрогенной артериальной гипертензией [9–11].

Кистозной почкой называют почку, содержащую 3 и более почечных кисты. Почечная киста – это закрытая полость или сегмент нефрона, увеличенная до диаметра 200 мкм и более [11, 12].

К аномалиям взаиморасположения почек относят сращения почек, которые составляют 15–20% всех почечных аномалий. Различают симметричные (подковообразная, галетообразная) и ассиметричные сращения (S- и L-образная почка) [9–11]. Подковообразная почка развивается при сращении двух нефрогенных бластем по средней линии, чаще всего нижними полюсами (90%) и крайне редко верхними полюсами. Обычно между полюсами образуется перешеек из плотной фиброзной ткани. С расположением впереди аорты, нижней полой вены, которые прижимаются к позвоночнику, реже с ретроаортальным расположением перешейка. Подковообразная почка является причиной нефрогенной артериальной гипертензии, гидронефроза, либо венозной гипертензии нижней половины тела вследствие сдавления перешейком нижней полой вены. Составляет 90%

всех аномалий взаиморасположения почек. Частота встречаемости 1:400 новорожденных, чаще у мальчиков [7, 10, 11]. Галетообразная почка представляет собой симметричное сращение почек по их медиальной поверхности в эмбриональном периоде, еще до завершения ротации с нарушением последующего продвижения вверх и образования атипичного ложа [10, 11]. S-образная почка характеризуется сращением верхнего полюса одной почки с нижним полюсом другой, при L-образной почке длинные оси почек перпендикулярны друг к другу на уровне позвоночника или крестца, полостная система атипична, не имеет определенной характерной формы. Частота встречаемости S-образной и L-образной почки составляет 1:4000 новорожденных [7, 9–11].

Дистопия почки относится к группе аномалий расположения почек и заключается в неправильное расположение почки. По месту расположения дистопия подразделяется на грудную (торакальную), поясничную, подвздошную, тазовую, перекрестную. Поясничная и подвздошная дистопия у детей проявляется болевым синдромом, нарушением уродинамики [10, 11].

Экстрофию мочевого пузыря считают одним из тяжелых врожденных пороков, характеризующимся отсутствием передней стенки мочевого пузыря и подлежащего отдела передней брюшной стенки. Лоно отсутствует, мочевой пузырь вывернут задней стенкой наружу. Сочетается с расщеплением уретры и наружных половых органов. Встречается у одного на 40 000 новорожденных, в три раза чаще у мальчиков [9, 10].

Эктопия устья мочеточника характеризуется аномальным расположением устья мочеточника в задней части мочеиспускательного канала, своде влагалища, вульве, редко в прямой кишке. Основным клиническим проявлением является недержание мочи. Почка и мочеточник с эктопированным устьем подвергаются частому инфицированию [10, 11].

Уретероцеле развивается при внутрипузырном грыжеподобном выпячивании всех слоев интрамурального отдела мочеточника. Различают эктопическое (всегда сопровождается удвоением почки и поражает ее добавочный сегмент) и ортотопическое (редко достигает больших размеров и почти не встречается) уретероцеле [10, 11].

Удвоение мочеточника протекает с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса или рецидивирующей инфекцией мочевых путей. Выделяют полное и неполное удвоение мочеточника. При полном удвоении оба мочеточника идут отдельно

до мочевого пузыря. При неполном удвоении, мочеточники сливаются между собой, не доходя до мочевого пузыря на различном уровне. Полное и неполное удвоение мочеточника чаще бывает односторонним, сочетается с удвоением почки, при этом каждый мочеточник исходит из собственной лоханки. Реже удвоение мочеточника встречается в чистом виде [7, 9, 10].

Мегауретер (нейромышечная дисплазия мочеточника, уретерогидронефроз) является собирательным понятием, включающим в себя различные виды расширения мочеточника. Одной из наиболее частой патологии в педиатрической нефро-урологической практике является гидронефроз, характеризующийся расширением чашечно-лоханочной системы, прогрессирующей гипо- и атрофией почки, нарушением гомеостатических функций. Гидронефроз с расширением мочеточника – это уретерогидронефроз. По классификации выделяют четыре стадии патологического процесса: I – прегидронефроз, пиелоэктазия или интермитирующий гидронефроз. II и III – гидронефроз с большим или меньшим расширением полостей почки, IV – гидронефроз с резким истончением ткани паренхимы [9, 11].

Клапаны задней уретры. Клапаны состоят из гиперплазированных складок слизистой оболочки, расположенных в задней уретре на уровне, над или под семенным бугорком, приводят к инфравезикулярной обструкции у мальчиков. Задний клапан уретры рассматривается как одна из причин развития вторичного несахарного диабета у детей [9, 10].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), определяют как пассивный или активный ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути, приводящий к повреждению тканей почки и мочеточника, постоянно рецидивирующему инфицированию мочевыделительной системы, развитию рефлюкс-нефропатии, нефрогенной артериальной гипертензии, ХБП. По классификации Heikel-Parkkulainen (1959) выделяют 5 степеней ПМР: I степень – рентгенконтрастное вещество попадает только в мочеточник; II степень – заброс в мочеточник и чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) почки, без их значительной дилатации; III степень – заброс до уровня ЧЛС, со средней или выраженной дилатацией лоханочного аппарата, без сглаженности форниксов. IV степень – рефлюкс в мочеточник и ЧЛС; значительное расширение почечной лоханки и чашечек; полная облитерация острого угла форниксов, с сохранением папиллярного строения большин-

ства чашечек. V степень – рефлюкс в мочеточник и ЧЛС, с явлениями мегауретера, резким расширением лоханки и чашечек, отсутствием папиллярного строения чашечек [10, 11, 13, 14].

Стеноз прилоханочного отдела мочеточника заключается в сужении мочеточника на его границе с почечной лоханкой, которое препятствует оттоку мочи из лоханки, различают функциональные и органические стенозы прилоханочного отдела мочеточника. Нарушение уродинамики при обструкции, присутствующее длительно и нарушающее отток мочи из почечной лоханки, приводит к поражению почечной паренхимы и развитию обструктивной нефропатии. Основными клиническими проявлениями обструктивной нефропатии являются инфекции мочевого тракта и тубуло-интерстициальный нефрит [9, 10, 11, 13].

Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента. Наиболее распространенным проявлением обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента является *пренатальный гидронефроз*, обнаруживаемый при УЗИ во время беременности. Приблизительно в 60% случаев обструкция локализуется слева. У мальчиков она встречается вдвое чаще, чем у девочек. В 10% случаев обструкция двусторонняя. Вследствие высокого внутрипочечного давления она приводит к атрофии коркового слоя и значительному ухудшению функции почки [7, 9, 10, 11].

Удвоение собирательной системы почки. Собирательная система почки начинается от дистальной части канальца нефрона, которая переходит в собирательную почечную трубочку. Собирательные каналы проходят в пирамидах, заканчиваясь сосочковыми протоками на верхушке пирамиды (почечном сосочке). Вершины пирамид обращены в полость малых чашечек, являющихся продолжением собирательной системы почки. Две или три малых чашечки образуют большие чашечки, которые открываются в основную часть собирательной системы – лоханку почки [7, 10].

Диагностика САКУТ-синдрома включает проведение УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторную урографию, микционную цистографию, статическую реносцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию для получения трехмерного изображения органа и компьютерную томографию [7, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика наследственных нефропатий и структурного дизэмбриогенеза почек [9, 13, 15]. Считают, что данная про-

блема актуальна для любого возрастного периода, так как первым проявлением своевременно не выявленных в детском возрасте врожденных аномалий органов мочевой системы у взрослых нередко может быть снижение почечных функций [16]. Кроме этого, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) относятся к спектру структурных почечных пороков развития и являются ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности у детей и трансплантации почки или диализа [16–18].

По данным различных авторов распространенность САКУТ-синдрома сильно варьируется в мире. Так, по данным I.V. Vosypiv (2012), САКУТ-синдром встречается у 3–6 из 1000 живорожденных новорожденных, причем это оказывается предрасполагающим фактором к раннему развитию артериальной гипертензии и других вариантов поражения сердечно-сосудистой системы [19]. По результатам исследования J. Fletcher et al. (2013) САКУТ-синдром является часто встречающейся патологией: 16,3 случая на миллион детского населения [20].

По данным C. Stoll et al. (2014) САКУТ-синдром встречается в 48,4 случаях на 10 000 живорожденных новорожденных. Из них 34% имели связанные аномалии. Чаще всего встречались аномалии опорно-двигательного аппарата, пищеварительной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [21].

САКУТ-синдром охватывает спектр аномалий, которые являются результатом генетических, экологических и aberrаций молекулярных сигналов на ключевых этапах развития мочевых путей [13].

По данным ретроспективного когортного исследования тяжелых случаев САКУТ – синдрома, проведенным P. Danziger et al. (2016), более половины беременностей, осложненных тяжелым САКУТ-синдромом, заканчиваются выкидышем или мертворождением. Кроме этого, только треть живорожденных младенцев с тяжёлым САКУТ-синдромом живут более 12 месяцев, большинство живорожденных младенцев умирают в течение первых нескольких часов жизни [22].

По данным S.Kohlet al. (2014) среди детей с ХПН около 40% имеют САКУТ – синдром. Более 90% случаев изолированного САКУТ-синдрома до сих пор остаются без молекулярной диагностики [23]. Почечные аномалии встречаются у близких родственников в 10% случаев САКУТ – синдрома, при этом они часто протекают бессимптомно. Следовательно частота случаев семейного САКУТ-синдрома занижена [24].

По результатам исследований A.S. Woolf et al. (2004) и H.R. Toka et al. (2010), чаще встречается изолированная форма САКУТ-синдрома, но в случае развития сочетанных врожденных аномалий вне мочевых путей, САКУТ-синдром часто диагностируется при Renal-Coloboma синдроме и других наследственных синдромах [25–29].

A.O. Asinobi et al. (2014) указывает на то, что госпитальная смертность от САКУТ-синдрома составляет до 59% от общего числа пациентов с этим синдромом [27].

Одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ-синдрома является пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который нередко оказывается основным проявлением врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей [28].

Известно, что при САКУТ-синдроме наиболее часто встречается присоединение микробно-воспалительного процесса [9, 11, 28].

Редко аномалии органов мочевой системы существуют изолированно. При специальном обследовании выявляются и другие аномалии. В таких случаях обычно используется термин «синдромальный САКУТ-синдром» [21].

Структурные аномалии почек могут возникать в результате нарушений в процессе нефрогенеза [30]. Причиной таких нарушений могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности [31, 32].

A. Schedl (2007) и Э.И. Валькович (2008) указывают на то, что воздействие неблагоприятных факторов на организм беременной женщины в зародышевый период (с 4 по 8 нед.) может привести к агенезии почек и мочеточников, эктопии устья мочеточника, образованию дополнительного мочеточника со слепым концом. Воздействие различных неблагоприятных факторов на 9–12 неделе развития может привести к формированию ретрокавального, ретроилиакального мочеточника, гетеролокальной дистопии почек и мочеточников, эктопии устья мочеточников, формированию сужений или клапанов различных отделов мочеточников, недостаточности складок слизистой устья мочеточников, врожденному недоразвитию или отсутствию мышечного слоя, высокому отхождению мочеточника от почечной лоханки. В плодный период (с 13-й недели) возможно формирование извилистости мочеточника, его изгибов, укорочения, удлинения, дисбаланса сократительной функции, врожденной недостаточности иннервационного аппарата и дисплазии мочеточника [30, 33].

В табл. 2 приведены данные о генетических мутациях, приводящих к развитию САКУТ-синдрома.

Несколько ключевых молекул, отвечающих за нарушения эмбриогенеза почек и мочевых путей, были идентифицированы, а затем в опытах на животных получили развитие соответствующих пороков развития мочевых путей [34–36]. В настоящее время предполагается, что большинство агенезий почечной ткани обусловлены нарушением взаимодействия между метанефрогенной бластемой и мочеточниковым зародышем [34].

Частота САКУТ-синдрома выше в тех семьях, где у родственников имеются случаи аномалий органов мочевой системы. Сообщается, что более 500 синдромов могут протекать с САКУТ-синдромом. S. Weber et al. (2011) и N. Nicolaou et al. (2011) указывают на то, что в 10–16% случаев САКУТ-синдром имеет генетическое происхождение [6, 35–38].

В литературе приводятся данные о результатах поиска генов, мутация которых может вызывать САКУТ-синдром. Ранняя диагностика и лечение САКУТ-синдрома у детей является одной из важнейших задач педиатрической нефрологии в настоящее время [39–41].

Разрабатываются методики прогнозирования САКУТ-синдрома у детей [42, 43]. Сделаны попытки выделить специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдрома [44]. Авторы проверили наличие мутации FRAS1 и EREM2 при развитии САКУТ. Сравнение осуществлено со здоровыми детьми, у которых не было врожденной патологии почек и органов мочевой системы и подобной мутации. В исследовании E. Pavlakis et al. (2011) [45] указано на роль мутации генов FRAS1/FREM, ответственных за

состояние гломерулярных базальных мембран на самых ранних периодах развития эмбриона, что может проявиться при САКУТ-синдроме. H. Cordell et al. (2010) [46] проверил причиннозначимые, при развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса, гены AGTR2, HNF1, PAX2, RET и UPRK34. Результаты оказались отрицательными – к развитию САКУТ-синдрома мутации в перечисленных генах не приводят. Поставлен вопрос о необходимости дальнейших исследований. A. Brockschmidt et al. (2012) [47] выдвигают новый кандидат в мутирующие гены при САКУТ-синдроме – CHD1L. Однако, по-видимому, наиболее реальными причинами развития врожденной аномалии почек и мочевых путей по результатам исследования S.K. Boualia et al. (2011) является одновременная мутация PAX2 и EMX2. Сочетания подобной мутации не обнаружено у здоровых эмбрионов как в эксперименте на мышах, так и у человека, причем у людей оба гена находятся на 10q-хромосоме, их мутация сопровождается полной деструкцией хромосомы [48].

Так же A. Brockschmidt et al. (2012) [47] проводилось исследование мутации в гене Six1, вызывающей branchiootorenal или branchiootic синдром, проведенное на мышах. Six1 дефицитные мыши обладают одно- или двусторонним агенезией почечной ткани. Кроме того, доказано, что отсутствие гена Six1 приводит к развитию мегауретера и гидронефроза. В исследовании [49] приведены данные о 50 пациентах (13–21 лет) с несиндромальным САКУТ-синдромом. Обследование проводилось путем количественного сравнения в режиме реального времени полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления наличия делеции гена Six1. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменения в этих последовательностях вряд

Таблица 2

Специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдром [45–50]

Ген	Результат мутации	Автор	Год
FRAS1/FREM (отвечают за состояние гломерулярных базальных мембран на ранних периодах развития эмбриона)	Развитие первичного гломерулонефрита	E. Pavlakis et al. [43]	2011
AGTR2, HNF1, PAX2, RET и UPRK34	Развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса	H. Cordell et al. [44]	2010
Мутация в Six1	Развитие branchiootorenal или branchiootic синдромов	S. Negrisolo et al. [47]	2014
Отсутствие гена Six1	Одно- или двусторонняя агенезия почечной ткани, развитие мегауретера и гидронефроза	A. Brockschmidt et al. [45]	2012
PAX2 и EMX2 (Локализуются на 10 хромосоме, в которой кодируется синтез кортизола, тестостерона и эстрадиола)	Полная деструкция хромосомы, с развитием следующих заболеваний: почечная гиперплазия, кардиомиопатия, катаракта, болезнь Гиршпрунга, острая Т-клеточная лейкемия, эндокринная неоплазия, наследственная нейропатия	S.K. Boualia et al. [46]	2011
Мутации в рецессивных генах спектра Fraser / MOTA / BNAR	Развитие изолированного САКУТ – синдрома в 2,5% случаев его диагностики	S. Kohl et al. [48]	2014

ли могут быть одной из основных причин несиндромального САКУТ-синдрома [49].

По данным S Kohl et al. (2014), мутации в рецессивных генах спектра Fraser / MOTA / BNAR являются причиной изолированного САКУТ-синдрома в размере 2,5% из 590 обследуемых семей [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин САКУТ-синдром, обозначающий сочетанную врожденную аномалию почек и мочевых путей, является общепринятым в педиатрической нефрологии. Изучение причин развития и исходов САКУТ-синдрома является общей актуальной проблемой для нефрологов, урологов и генетиков. На долю САКУТ-синдрома приходится около 30% всех аномалий развития органов мочевыводящей системы, протекающих с формированием ХБП. Одной из наиболее частых причин развития ХБП у детей является САКУТ-синдром

Ранняя диагностика и лечение САКУТ-синдрома необходимы для предотвращения инвалидизации детского населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ингелфингер Д, Калантар-Заде К, Шефер Ф. Всемирный день почки 2016. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек. *Нефрология* 2016; 20: 10–17 [Ingelfinger D, Kalantar-Zade K, Shefer F. Vsemirnyy den pochki 2016. Sosredotochim vnimanie na periode detstva predotvratim posledstviya zabolevaniy pochk. *Nefrologiya* 2016; 20: 10–17]
2. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61: 212–213 [Lysova EV, Savenkova ND. Chastota SAKUT-sindroma v etiologicalheskoj strukture hronicheskoy bolezni pochk u detej i podrostkov. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61: 212–213]
3. Yerkes E, Nishimura H. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int* 1998; 67: 75–77
4. Kirsten Y, Renkema, Paul J, Winyard, Ilya N, Skovorodkin et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Oxford Journals Medicine & Health, Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26: 3843–3851
5. Пытель АЯ, Голигорский СД. Избранные главы нефрологии и урологии. Часть 1. Л.: Медицина, 1968: 312 [Pytel AY, Goligorskij SD. Izbrannye glavy nefrologii i urologii. Chast 1. L.: Medicina 1968: 312]
6. Kirsten Y, Renkema, Paul J, Winyard, Ilya N, Skovorodkin et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Oxford Journals Medicine & Health, Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26: 3843–3851
7. Виор МП, Сантос Ф. Нормальное и патологическое развитие почек. В кн.: Детская нефрология. Под ред. Лойманна Э, Цыгина АН, Саркисяна АА. М.: Литтера. 2010; 23–27 [Vior MP, Santos F. Normalnoe i patologicheskoe razvitiye pochk. V kn.: *Detskaya nefrologiya*. Pod red. Lojmanna E, Cygina AN, Sarkisyana AA. M.: Littera. 2010; 23–27]
8. Renkema KJ, Winyard PY, Skovorodkin IN, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 8 (12): 3842–3851
9. Игнатова МС. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. 2011; 10–15 [Ignatova M. S. Dizembriogenez organov mochevoy sistemy i nefropatii. *Detskaya nefrologiya*. Pod red. M. S. Ignatovoy. 2011; 10–15]
10. Папаян АВ, Осипов ИБ, Валькович ЭИ, Левандовский АБ. Врожденные пороки развития органов мочевой системы. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под редакцией Папаяна АВ, Савенковой НД. СПб.: «Санкт-Петербург. Левша» 2008; 108–121 [Papayan AV, Osipov IB, Valkovich EI, Levandovskiy AB. Vrozhdennyye poroki razvitiya organov mochevoy sistemy. V kn.: *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Pod redaktseye Papayana AV, Savenkovo ND. SPb.: «Sankt-Peterburg. Levsha», 2008; 108–121]
11. Лопаткин НА. Аномалии развития почек, мочевых путей и мужских половых органов. В кн.: Урология, Москва «Медицина» 2013; 147–210 [Lopatkin NA. Anomalii razvitiya pochk, mochevyih putey i muzhskih polovyyh organov. V kn.: *Urologiya, Moskva «Meditsina»* 2013; 147–210]
12. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей. Издание СПбГПМУ 2012; 3–5 [Andreeva EF, Savenkova ND. Kistoznyye bolezni pochk u detey. *Izdanie SPb-GPMU* 2012; 3–5]
13. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Novel Perspectives for understanding congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant Dec.*, 2011; 26(14): 3841–3851
14. Cordell H, Darlay R, Charoen P et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (1): 113–123
15. Rosenblum D. 11 International workshop in developmental nephrology. *PediatrNephrol* 2011; 26: 1163–1164
16. K/DOOQ, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *A J K D* 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1–266
17. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM et al. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(12):720–731
18. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol*. 2010;30(4):374–86
19. Vosypiv I.V. Congenital Anomalies of Kidney and urinary tract: Genetic Disorder? *Int J Nephrology* 2012;909–913
20. Fletcher J, McDonald S, Alexander SI. Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA) Prevalence of genetic renal disease in children. *PediatrNephrol* 2013;28(2):251–256
21. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated non-urinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet* 2014;57(7):322–328
22. Danziger P, Berman DR, Luckritz K et al. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *Journal of Perinatology* 2016; 36: 954–959
23. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1917–1922
24. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:142–151
25. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ et al. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:998–1007
26. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010;30(4):374–386
27. Asinobi AO, Ademola AD, Ogunkunle OO, Mott SA. Paediatric end-stage renal disease in a tertiary hospital in South West Nigeria. *BMC Nephrol* 2014;15–25
28. Kirsten Y, Renkema, PhD, Marianne C. Verhaar, MD, PhD, Nine V.A.M. Knoers, MD, PhD. University Medical Center Utrecht, the Netherlands. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? *American Journal of Kidney diseases* 2015; 6: 644–646

29. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Аничкова ИВ. Особенности патологии почек у детей с Lowe синдромом. *Нефрология* 2015; 19 (6): 53–60 [Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Anichkova IV. Osobennosti patologii pochk u detey s Lowe sindromom. *Nefrologiya* 2015; 19 (6): 53–60]
30. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007;8:791–802
31. El-Dahr SS, Harrison-Bernard LM, Dipp S et al. Bradykinin B2 null mice are prone to renal dysplasia: gene-environment interactions in kidney development. *Physiol Genomics* 2000;3:121–131
32. Schwaderer AL, Bates CM, McHugh KM et al. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007;22:52–56
33. Валькович Э.И. Эмбриональное развитие почек человека. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под редакцией Папаяна АВ, Савенковой НД. СПб: Левша. 2008; 102–108 [Valkovich EI. Embryonalnoe razvitiye pochk cheloveka. V kn.: Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Pod redaktsiey Papayana AV, Savenkovoy ND. SPb: Levsha. 2008; 102 – 108]
34. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: developmental defects of the urinary tracts. *Clin Genet* 2009;75:307–317
35. Toka HR, Toka O, Harin A et al Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010; 30(4): 374–388
36. Song R, Vosypin IV. Genetic of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(3): 353–364
37. Kohl S, Chen J, Vivante A et al. Targeted sequencing of 96 renal developmental microRNAs in 1213 individuals from 980 families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 0: 1–4
38. Игнатова МС, Длин ВВ, Новиков ПВ. Генетика в развитии CAKUT-синдрома. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Москва: Оверлей. 2014; 223–229 [Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikov P.V. Genetika v razvitiy CAKUT-sindroma. V kn.: Nasledstvennyye bolezni organov mochevoy sistemy u detey Moskva: Overley. 2014; 223–229]
39. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Novel Perspectives for understanding congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol dial Transplant* 2011; 26(14): 3841–3851
40. Harnabat J, van Stalen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363–373
41. Cain J, Rosenblum ND. Control of mammalian kidney development by the Hhehog signaling pathway. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1365–1371
42. Погодаева ТВ, Лучанинова ВН. Прогнозирование формирования заболеваний почек у плода и новорожденного. *Росс Вестн перинатологии и педиатрии* 2012;57 4(1):75–80 [Pogodaeva TV, Luchaninova VN. Prognozirovaniye formirovaniya zabolevaniy pochk u ploda i novorozhdennogo. *Ross. Vest. perinatologii i pediatrii*. 2012;57 4(1):75–80]
43. Stewart K, Bouchard M. Kidney and urinary tract development: an apoptotic balancing act. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1419–1425
44. Saiawat P, Tasic V, Vega-Warner V et al. Identification of two novel CAKUT – causing genes by massively parallel exon sequencing of candidate genes in patients unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 8(2):196–200
45. Pavlakis E, Chotaki R, Chalipakis G. The role of FRAS1/FREM proteins in the structure and function of basement membrane. *Inf J Biochem Cell Biol* 2011; 43(4):497–495
46. Cordell H, Darlay R, Charoen P et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1):113–123
47. Brockschmidt A, Chung B, Weber S et al. CHD1L – the new candidate gene for congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(6):2355–2364
48. Boualia SK, Gartin Y, Murawski I et al. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compounded Heterozygous for PAX2 and EMX2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(24):9815–9820
49. Negrisolo S, Centi S, Benetti E et al. SIX1 gene: absence of mutations in children with isolated congenital anomalies of kidney and urinary tract. *J Nephrol* 2014; 27(6):667–671
50. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1917–22

Сведения об авторах:

Кутырло Ирина Эдуардовна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: 416-52-86; E-mail: kutyrloririna@gmail.com

Kutyrlor Irina E.

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone 8(812) 416-52-86; E-mail: kutyrloririna@gmail.com

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Зав.каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Savenkova Nadezhda D., MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation The Head of Department of faculty pediatrics. Phone (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.09.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© А.А.Вялкова, Е.Н.Лебедева, С.Н.Афони́на, С.А.Чеснокова, Л.В.Куценко, Е.В.Лукерина, 2017
 УДК [616.61+616-056.257]-07.019.941
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

*А.А. Вялкова¹, Е.Н. Лебедева², С.Н. Афони́на², С.А. Чеснокова¹,
 Л.В. Куценко¹, Е.В. Лукерина¹*

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И ОЖИРЕНИЕ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ (обзор литературы)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ¹ Кафедра факультетской педиатрии, эндокринологии, ² Кафедра биологической химии

*A.A. Vyalkova¹, E.N. Lebedeva², S.N. Afonina², S.A. Chesnokova¹,
 L.V. Kutsencko¹, E.V. Lukerina¹*

KIDNEY DISEASES AND OBESITY: MOLECULAR RELATIONSHIP AND NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS (literature review)

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

РЕФЕРАТ

Использование биомаркеров формирования патологии почек при ожирении с оценкой уровня показателей липидного, углеводного обмена, инсулинорезистентности, сывороточного лептина и адипонектина является перспективным для ранней диагностики ренального поражения при ожирении у детей [1–4]. Непосредственное влияние адипоцитокинов, вырабатываемых жировой тканью, может быть причиной формирования структурных и функциональных почечных нарушений [5, 6].

Ключевые слова: ожирение, почки, лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли – альфа, ренин-ангиотензиновая система, подоцит.

ABSTRACT

The use of biomarkers of formation of kidney pathology in obesity by evaluation of the level of lipid and carbohydrate metabolism, insulin resistance, serum leptin and adiponectin is promising for early diagnosis of renal lesions in obesity in children [1–4]. Direct impact adipocytokines produced by adipose tissue, may be the cause of formation of structural and functional renal abnormalities [5, 6].

Key words: obesity, kidney, leptin, adiponectin, tumor necrosis factor - alpha, renin-angiotensin system, podocyte.

Актуальность проблемы поражения почек у детей с ожирением обусловлена ростом частоты нефропатий, связанных с метаболическими нарушениями, склонностью к прогрессирующему течению и необходимостью оптимизации их ранней диагностики [1–8].

Ранняя диагностика патологии почек основана на выявлении и оценке патогенетических факторов риска их формирования [8–11].

Механизмы развития и прогрессирования патологического процесса в почках под влиянием избытка массы тела изучены недостаточно. Известны единичные, в основном эксперименталь-

ные работы по клиническим [12–14] и эпидемиологическим [15] исследованиям в этой области.

В исследованиях последних лет установлено прямое повреждающее действие на структуру почечной ткани, эндотелий сосудов почек и клиническое значение гиперхолестеринемии, атерогенных фракций липидов, липидных медиаторов (простогландинов), цитокинов, среди которых наиболее значимыми являются медиаторы, непосредственно продуцируемые адипоцитами: лептин, альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, 6, 8 [16–21].

В последнее десятилетие распространённость ожирения повышается до эпидемии и является медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире [12, 13, 18, 21]. По глобальным оцен-

Вялкова А.А. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет. Тел. 8 (922) 625-88-75; e-mail: k_pediatriy@orgma.ru

кам ВОЗ (2014 г.) частота встречаемости ожирения среди детей и подростков составляет 17%. Более 1,9 миллиарда взрослых людей имеют избыточный вес, из них свыше 600 миллионов людей страдают ожирением [22]. Высокая распространенность ожирения способствует развитию хронических заболеваний, в том числе и хронической почечной недостаточности [23–24].

По результатам комплексных исследований установлены клиничко-параклинические особенности нефропатий у детей на фоне висцерального ожирения, характеризующиеся многофакторной природой развития заболевания на фоне нарушений липидного, углеводного обмена, высокого уровня сывороточного лептина, под влиянием комплекса патогенетических наследственных и медико-биологических (воздействие хронической гипоксии) факторов [7, 17, 19, 25, 26]. Доказано, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности [10], увеличением сывороточных триацилглицеринов, общего холестерина, холестерол липопротеидов очень низкой плотности в сочетании гиперлептеинемией и нарушением толерантности к глюкозе. Доказано, что у всех пациентов с ХГН, даже при самых благоприятных клиничко-метаболических вариантах его течения, отмечается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов. При анализе профилей флотации липопротеидов высокой плотности выявлено увеличение третьей и уменьшение второй субфракции липопротеидов высокой плотности у всех пациентов с ХГН, что косвенно указывает на снижение активности фермента лецитинхолестеринацетилтрансферазы при данной патологии [10].

При нефротическом синдроме с минимальными изменениями в дебюте и при рецидивах заболевания у детей диагностированы Па, Пб типы гиперлипидотеинемий. В период ремиссии нефротического синдрома в течение 5–10 лет у детей не выявлено нарушений липидного обмена, что подтверждает отсутствие атерогенного характера нефротической гиперлипидотеинемии при данной патологии [16].

Установлено, что повышение сывороточного лептина и нарушение показателей липидного обмена у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения ассоциирует с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций [17, 19].

Исследования Framingham Heart Study и 18-летнее наблюдение пациентов показали более высокий риск развития третьей стадии хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) по сравнению с пациентами с избыточным весом (ИМТ 25–30 кг/м²) [23].

Доказано, что заболевания почек прогрессируют у пациентов с АГ с формированием нефросклероза и развитием первично-сморщенной почки. При СД 2 формируется тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулосклероз и развивается диабетическая нефропатия [12–14].

Заболевания почек, связанные с ожирением, с СД, развиваются при взаимодействии нескольких метаболических и гемодинамических факторов, активирующих общие внутриклеточные сигналы, которые, в свою очередь, вызывают выработку цитокинов и факторов роста, формирующих почечную недостаточность. Механизмы, лежащие в основе клубочковой гиперfiltrации на фоне ожирения широко обсуждаются в литературе [1]. Признанным механизмом являются данные об увеличении реабсорбции натрия в непосредственной близости от трубочек или петли Генле, ведущей к развитию тубулогломерулярной обратной связи – опосредованному уменьшению сопротивления афферентных артериол, увеличению внутрикапсулярного давления и скорости клубочковой filtration [27].

Среди основных факторов прогрессирования повреждения почек при ожирении выделяют: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, дислипидемию, нарушение системной и почечной гемодинамики, ишемию тканей почек, ауто- и паракринное воздействие гормонов жировой ткани [1, 28–29].

В настоящее время при оценке патофизиологических механизмов поражения почек особое внимание уделяется изучению роли метаболического синдрома (МС). Многие авторы считают, что ключевым патогенетическим звеном поражения почек является выработка жировой тканью биологически активных веществ – адипоцитокинов, что позволяет рассматривать жировую ткань как активный эндокринный орган. Среди адипокинов особое внимание уделяют лептину и адипонектину [30].

Установлено, что первоначальное увеличение скорости клубочковой filtration, связанное с ожирением, является ранним компенсаторным ответом, способствующим восстановлению солевого баланса, несмотря на продолжающуюся активизацию реабсорбции. Длительно сохраняющаяся

клубочковая гиперфилтрация является причиной развития повреждения ткани почек, особенно у пациентов, имеющих сочетание с АГ. Имеются исследования, в которых показано снижение клубочковой гиперфилтрации и повреждения ткани почек при потере веса [31]. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции в настоящее время является актуальным при многих заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек [32].

Эндотелиальная дисфункция у больных ХБП рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторами и релаксирующими факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [33].

Связь эндотелиальной дисфункции (ЭД) с повреждением почек представляется закономерной, но недостаточно изученной. Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите, хроническом гломеруло-нефрите [34].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных веществ, которые продуцирует эндотелий – с другой [34]. Маркёрами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурии и другие [35].

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

повреждения, среди которых активно изучаются маркеры эндотелиальной дисфункции [34].

Варианты поражения почек при ожирении

Строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек при ожирении не идентифицирован. Вместе с тем, оценка выявляемых у большинства пациентов с ожирением изменений мочи, системного АД и внутривисочечной гемодинамики позволило выделить несколько типичных клинических признаков:

- микроальбуминурия (МАУ), являющаяся локально-почечным маркером генерализованной эндотелиальной дисфункции и стойкой гиперфилтрации [3, 36];
- нефротическая или субнефротическая протеинурия, рассматриваемая как следствие прямого повреждения гломерулярной базальной мембраны (как результат стойкой гиперфилтрации); при этом гипопроteinемия и отеки, как правило, не формируются [26, 37–38].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – поражение почек, обнаруживаемое при биопсии у пациентов с ожирением, имеющих в клинике протеинурию более 1 г/сут. При сравнении течения ФСГС-нефропатии, ассоциированной с ожирением и ФСГС с идиопатической формой этого заболевания, установлено, что у большинства пациентов протеинурия достигала нефротического уровня, при этом у пациентов с ФСГС и ожирением выявлена положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем суточной протеинурии [39,40].

Ренальные эффекты ожирения

Влияние ожирения на почки реализуется через морфологические и функциональные изменения органа [26, 38–40].

Морфологические изменения: Эксперименты на животных показали расширение Боуеновой капсулы, быструю гиперплазию гломерул, утолщение клубочковой и трубчатой базальной мембраны, увеличение мезангиальной основы во многих гломерулах и изменения размера почек. Исследования структуры почек у тучных пациентов выявили обусловленную ожирением гломерулопатию (ООГ), которая включает ФСГС, гломеруломегалию, мезангиальную гиперплазию и лизис ножек (подий) подоцитов, а также центральный мезангиальный склероз или утолщение базальной мембраны центральных гломерул и трубок [38].

По сравнению с идиопатическим ФСГС у ООГ реже встречаются склерозированные гломерулы, что отражает более медленно развивающуюся болезнь. Кроме того, при ООГ развивается бо-

лее умеренный лизис подий в подоцитах и почти 100%-ый уровень гломеруломегалии. Гломеруломегалия может быть единственным проявлением ООГ без ФСГС. При гистологических исследованиях наблюдали гиперплазию юктагломерулярного аппарата у тучных пациентов с заболеваниями почек, даже без гипертонии [26, 36–41].

Функциональные изменения: Эксперименты на животных показали существенную клубочковую гиперфилтрацию и повышение почечного кровотока, АД, увеличение уровня ренина и инсулина в плазме [42]. Функциональные изменения, которые происходят в почках тучных пациентов, включают увеличение ФРГ, повышение почечного кровотока, протеинурию субнефротического и нефротического диапазона. В отличие от идиопатического ФСГС у тучных пациентов более высокий альбумин сыворотки, более низкий холестерин сыворотки и ниже выраженность отеков, что связано с сохранением функции трубок в реабсорбции белков и меньшим повреждением подоцитов, наблюдаемой при ООГ [43]. На процесс формирования патологии почек при ожирении оказывают влияние гормональные факторы [44].

Гиперинсулинемия

Наибольший практический интерес вызывает раннее нарушение углеводного обмена – инсулинорезистентность (ИР), рассматриваемая не просто как метаболический феномен, но как один из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС), частота и выраженность которого в популяции людей уже приобрели характер «мировой эпидемии XXI века» [45].

Развитие ИР приводит к целому ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения [45].

Инсулинорезистентность приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани, индуцирует нейропатию, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность как результат гиперактивации центральных α -адренорецепторов паравентрикулярных гипоталамических ядер, а затем и органного (тканевого) адренергического нейрорецепторного аппарата [46].

Индуцируемая инсулинорезистентностью нейропатия приводит к развитию системных и местных (органных и тканевых вазоконстрикторных) реакций, эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилататора – оксида азота NO (т.к. 90% синтеза оксида азота

происходит не в эндотелии, а в терминалах нервных окончаний сосудов). Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [47].

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие ИР запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин-ангиотензин – альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [48].

Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, тем самым способствуя повышению внутриклубочкового давления. Кроме того, участие инсулина в развитии гипертрофии клубочков и гломерулосклероза при ожирении реализуется и через активацию синтеза некоторых факторов роста (ИФР-1 и ИФР-2) и фиброгенеза [42, 44].

По мнению Н. Pham et al. (2011) ИР при заболеваниях почек развивается вследствие МС, сопутствующему ожирению. Установлено, что уровень инсулина крови может неадекватно отражать степень ИР, так как нарушения функции печени и почек способны влиять на метаболизм инсулина. Проведенные исследования показывают, что коррекция ИР может быть важной новой терапевтической целью нефропротективной стратегии [49]. М. Ensling et al. (2011) на основании проведенного анализа баз данных PubMed (1961–2010) утверждают, что почки могут быть непосредственной мишенью для повреждающего воздействия всех компонентов МС, включая ИР [50].

Сами клетки жировой ткани (адипоциты) продуцируют различные гормоны и медиаторы – адипокины (лептин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО α), резистин и др.), большинство из которых обладает тканедеструктивным действием, способностью индуцировать тканевое воспаление и, как следствие, фиброз [51–52]. Установлено, что развитие и прогрессирование поражения почек при ожирении реализуются при участии некоторых гормонов, факторов роста и цитокинов, продуцируемых как непосредственно адипоцитами, так и макрофагами [50].

В настоящее время при изучении роли лептина, ФНО – α , ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1) и ангиотензина-2, установлено, что лептин – продукт Ob-гена, гормон пептидной природы – синтезируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани и играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головной-

му мозгу о запасах жировой ткани и, таким образом, являясь представителем группы гормонов насыщения. Основная функция лептина в норме – стимуляция соответствующих зон гипоталамуса, угнетающих пищевое поведение [44, 53–55]. Известно, что лептин регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза). У пациентов с ожирением выявлена гиперлептинемия [8] и резистентность к данному гормону (подобно инсулинорезистентности), в связи с чем и формируется его стойкая гиперпродукция [56].

При лептинорезистентности активируется перекисное окисление липидов, что стимулирует развитие липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса. При висцеральном ожирении и лептинорезистентности этот гормон влияет на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина клетками сосудистой стенки, повышение тонуса симпатической нервной системы.

Рецепторы к лептину обнаруживаются в клетках канальцевого эпителия. Следствием их стимуляции являются увеличение диуреза и натрийуреза, при этом уровень АД и экскреции калия с мочой не изменяются. В работах последних лет показано, что при ожирении лептин индуцирует продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков. Избыток лептина способен непосредственно активировать пролиферацию мезангиоцитов и продукцию ими медиаторов фиброгенеза (трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-β), обладает антинатрийуретическим действием и значительно усиливает инсулинорезистентность [57].

В 1985 г. открыт гормон жировой ткани – адипонектин. У пациентов с ожирением наблюдается снижение активности и концентрации адипонектина в плазме крови. Установлено, что адипонектин способен препятствовать дифференцировке преадипоцитов, участвовать в регуляции жирового обмена [51, 52]. Существует обратная взаимосвязь между уровнем адипонектина и массой жировой ткани, показателем отношения «объем талии/объем бедер». При развитии ожирения происходит не только значительное уменьшение уровня адипонектина в крови, но снижение экспрессии рецепторов к адипонектину, в результате чего защитные механизмы адипонектина в отношении развития атеросклероза утрачиваются. По данным многочисленных исследований при снижении веса у пациентов с

ИМТ выше 30 кг/м² более, чем на 12% (около 14 кг) от исходного значения на протяжении 8 недель, отмечается увеличение уровня адипонектина на 22% от исходного, а снижение веса на 5–7 кг не сопровождается значительным повышением уровня адипонектина. Известно, что этот гормон оказывает тормозящее действие на процессы дифференцировки преадипоцитов, препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, трансформации макрофагов в пенные клетки, пролиферации и миграции миоцитов, захвату ЛПНП при формировании атеросклеротической бляшки, что указывает на его антиатерогенное и противовоспалительное действие.

Адипонектин снижает активность миеломоноцитов, фагоцитов, уменьшает синтез фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) макрофагами, тормозит обусловленную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами благодаря способностям увеличивать уровни интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и снижать концентрацию в крови ИЛ-6. Несомненным признается тот факт, что адипонектин оказывает положительный эффект на метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину миоцитов и гепатоцитов [58].

Один из главных механизмов поражения почек, индуцируемого лептином и другими адипокинами, – общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков. Под действием лептина эндотелий начинает продуцировать медиаторы вазоконстрикции, тканевой гипоксии и антинатрийуреза (ангиотензин II, эндотелин-1), а также факторы роста и фиброгенеза (ТФР-β, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста), компоненты эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитор активатора плазминогена типа 1) [54]. Все эти факторы, а также наблюдающееся при стойкой гиперлептинемии расстройство эндотелий-зависимой вазодилатации, связанное с угнетением эндотелиальной NO-синтазы и резким уменьшением сродства эндотелиоцитов к образовавшемуся NO, приводят к выраженным нарушениям внутривисцеральной гемодинамики, наблюдающимся уже тогда, когда показатели, характеризующие фильтрационную функцию почек, остаются в пределах нормальных значений [47].

При ожирении развивается воспалительный процесс, связанный с инфильтрацией макрофагов в почках. Инфильтрация макрофагов, в свою очередь, становится источником повышения числа целого ряда медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6,

С-реактивный белок, хемоаттрактантный протеин 1 моноцитов и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [59]. Кроме того, висцеральные адипоциты вырабатывают адипокины, такие как адипонектин и лептин, которые играют роль в патофизиологии поражения почек. Кроме адипокинов и медиаторов воспаления, такие вазоактивные пептиды, как ангиотензин II, также способствуют развитию гломерулопатии, ассоциированной с ожирением и СД [10].

Доказано, что у пациентов с ожирением выявлены стабильно низкие уровни адипонектина в циркулирующей крови [60].

Нами установлено, что первой клинической стадией поражения почек при ожирении является нарушение внутривисцеральной гемодинамики [2]. По мере прогрессирования тубулярной и (или) гломерулярной эндотелиальной дисфункции выявляются постепенное снижение почечного функционального резерва [44].

В норме лептин циркулирует в крови, главным образом, в связанной форме, достигает гипоталамуса, проходя через гематоэнцефалический барьер и проявляет действие, уменьшая аппетит и увеличивая метаболизм. Трансдукция сигнала после связывания лептина с гипоталамическими рецепторами, включает уменьшение секреции нейропептида Y (NPY) и изменения в образовании меланокортина, которые изменяют пищевое поведение и вызывают насыщение. Уровни лептина изменяются в течение дня, повышаясь ночью, с чем и связано отсутствие аппетита в ночное время.

Установлено, что у тучных пациентов выражена экспрессия лептиновой м-РНК в подкожной жировой ткани. Но у них развивается лептинорезистентность из-за дефектного транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, что и приводит к гиперлептинемии. Гиперлептинемия обуславливает повышение аппетита и, как следствие, увеличение массы тела. Кроме того, высокие уровни инсулина у тучных пациентов непосредственно стимулируют производство лептиновой м-РНК. Другие факторы (пубертатный возраст, женский пол, повышение уровня IL-1, ФНО- α , кортикостероиды) увеличивают секрецию лептина, в то время как менопауза, старение, голодание – уменьшают. С другой стороны, лептин снижает секрецию инсулина и увеличивает гематопоз, ангиогенез, термогенез [56, 57].

Лептин экскретируется почками. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности уровень лептина повышается. Этому способствуют такие факторы, как тучность и воспаление

[10, 29]. В экспериментах на животных показано, что лептин вызывает быстрое увеличение клубочковых эндотелиальных клеток, увеличивает экспрессию ТФР- β 1 с увеличением образования м-РНК коллаген IV типа. Эти факторы приводят к ФСГС и протеинурии. Кроме того, лептин связан с адренергической активацией, повышением АД, тахикардией, что объединяет повреждение почек и гипертензию при ожирении.

В ткани почек активно экспрессируется м-РНК рецептора лептина. Предполагают, что это связано с транспортом лептина через ткань почки – это основной этап тканевого захвата и катаболизма лептина. Лептиновый рецептор – член семейства цитокиновых рецепторов gp130. Выделяют 6 изоформ лептиновых рецепторов [Ов-R (a-f)]. Среди них вариант Ов-Ra транспортирует лептин через гематоэнцефалический барьер, и вариант Ов-Rb представляет рецептор, необходимый для внутриклеточной трансдукции сигнала. Длинная изоформа рецептора Ов-Rb экспрессируется в мозге, особенно в гипоталамических ядрах. В периферических тканях длинная изоформа Ов-Rb была обнаружена только в надпочечниках и пирамидальной области почек [37, 44]. Роль почек в выделении лептина у человека оценивают при измерении концентрации лептина в плазме артериальной и венозной крови. Показано, что при однократном прохождении через почки концентрация лептина в плазме крови снижается на 17% [40, 56]. К. Sharma et al. (2008) сообщили об уменьшении концентрации лептина на 12% при прохождении через почки у здоровых лиц [61]. У пациентов с умеренно выраженным снижением функции почек выделение лептина было значительно снижено. В ходе экспериментальных исследований показано, что у крыс, подвергшихся двухсторонней нефрэктомии, снижается уровень выделения лептина [62, 63]. Вероятно, почки являются основным органом выведения лептина из организма.

При обследовании 70 пациентов с абдоминальным ожирением выявлена артериальная гипертензия у 68%. Доказано, что по мере возрастания ИМТ нарастает частота поражения почек. С увеличением массы тела происходит прогрессирующее увеличение концентрации лептина в сыворотке крови, достигающей максимальных значений у пациентов с морбидным ожирением [5]. Аналогичные результаты продемонстрированы и другими исследователями [8, 9].

Механизм повреждающего действия лептина на ткань почек при ожирении и метаболическом

синдроме до конца не ясен. Установлено, что реализация эффектов лептина осуществляется через рецепторы, расположенные преимущественно во внутренней зоне мозгового вещества, пирамидах, канальцах и собирательных трубках. В этой связи предполагают, что лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функции почек [64]. В эксперименте было показано, что введение рекомбинантного лептина стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочка и увеличивает продукцию коллагена I и IV типа, приводя к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии даже при нормальном уровне АД. Описано опосредованное влияние лептина на почку [30].

ФНО α , как один из основных индукторов инсулинорезистентности, наиболее активно образуется в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Являясь одним из ключевых провоспалительных факторов, он стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза ЭТ1 в мезангиальных клетках почек и активацией процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [65].

Кроме того, ФНО α принадлежит ключевая роль в активации продукции PAI1. При нормальной массе тела его синтез происходит преимущественно в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени – в клетках гладкой мускулатуры и тромбоцитах. Доказано, что при ожирении повышается экспрессия гена PAI1 в жировой ткани сальника, являющегося одним из ведущих источников избытка этого маркера эндотелийзависимого звена гемостаза в плазме наряду с ЛПНП и ЛПОНП, способствующего тромбообразованию и нарушениям микроциркуляции [66].

Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует ангиотензиноген, превращающийся под влиянием локально продуцируемого ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в АП. Последний регулирует дифференцировку клеток жировой ткани, а также способствует увеличению плазменной концентрации лептина. Предполагают, что, вызывая стойкую вазоконстрикцию, АП способствует снижению перфузии жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к нарушению обмена глюкозы и свободных жирных кислот в адипоцитах и впоследствии – к усугублению инсулинорезистентности [67].

АП, в том числе его локально-почечный пул, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста

β_1 , которые способствуют нарастанию макрофальной инфильтрации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза и в итоге – прогрессированию гломерулосклероза. Кроме того, АП непосредственно увеличивает проницаемость базальной мембраны клубочков, таким образом способствуя нарастанию протеинурии. Вызывая спазм преимущественно выносящей артериолы, АП обуславливает повышение внутриклубочкового давления и увеличение градиента почечного транскапиллярного давления. Спазм клубочковых артерий может приводить к перераспределению крови в почке: увеличивается шунтирование ее в сосуды почечных пирамид, что ведет к частичной ишемии структур почечной коры [68].

Ангиотензин II играет важную роль в развитии и прогрессировании нефропатии. Это главным образом связано с клубочковой капиллярной гипертонией и гипертрофией мезангиальных клеток. Особенно это выражено при ожирении, когда увеличенные уровни ангиотензина II сопровождаются гиперинсулинемией [66]. Эстрогены вызывают изменение соотношения аполипопротеинов А-IV и В и увеличение клубочковой секреции белка десмина и коллагена IC типа, с последующим почечным повреждением [36].

Таким образом, ожирение приводит к прогрессивному повреждению почек через множество механизмов. ООГ включает широкий диапазон морфологических и функциональных изменений в почках: гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз, гломеруломегалию, клубочковую гипертрофию, утолщение клубочковой базальной мембраны и протеинурию [36].

Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации увеличены при ожирении и связаны с появлением альбумина в моче (альбуминурия) [68]. Эпидемиологические исследования показали, что наличие микроальбуминурии 30–300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ассоциирует с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Отношение альбумина/креатинина (в норме 10–30 $\mu\text{g}/\text{mg}$) связано с более высоким сердечно-сосудистым риском [36, 69].

Появление МАУ зависит от начального ведущего механизма её развития. Основными пусковыми механизмами являются эндотелиальная дисфункция и клубочковая гиперфильтрация. Повышение внутриклубочкового давления происходит по причине сужения выносящей артериолы в результате непосредственного влияния на эндотелий сосудов или гиперактивации симпатической нервной системы. В результате данных изменений наблюдается усиление процессов фильтра-

ции – гиперфльтрация, и увеличение поступления альбуминов в первичную мочу [69, 70].

Вторым ведущим механизмом поступления альбуминов в мочу является непосредственное поражение эндотелия сосудов. Известно, что наличие МАУ коррелирует с признаками эндотелиальной дисфункции по результатам пробы с реактивной гиперемией, позволяющей оценить степень эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Эндотелиоцит – главная мишень для факторов риска, ведущих к возрастанию мочевого экскреции альбумина. Несомненным является тот факт, что стойкое повышение АД сопровождается существенной интенсификацией воздействия на эндотелий гемодинамического удара – так называемого shear stress, при котором эндотелиоциты растягиваются, взаимодействия между ними нарушаются. Гемодинамический удар способен сам приводить к повышению экспрессии эндотелиальными клетками некоторых вазоактивных молекул с преимущественно вазоконстрикторным действием – ангиотензина II, эндотелина I, молекул адгезии (VCAM-1), компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена типа 1). Таким образом, эндотелиальная дисфункция является интегральным маркером поражения органов – мишеней при АГ, и в первую очередь почек [71].

Инсулинорезистентность, окислительный стресс и воспаление приводят к альбуминурии и снижению почечной функции, но основные механизмы развития этих нарушений неясны.

K.Sharma et al. (2008) описывают роль адипонектина в развитии альбуминурии [61]. Адипонектин секретируется исключительно адипоцитами. Адипонектин циркулирует в плазме в виде различных комплексов: высокая молекулярная масса (HMW; 12-к 36-mer), низкая молекулярная масса (hexamer) и в форме тримера. Общее количество и высокомолекулярная форма адипонектина характерны для женщин и снижении степени ожирения [42–43]. Низкие уровни адипонектина наблюдаются при СД 2, воспалении и атеросклерозе [12]. Эффекты тиазолидинеионов, повышающие чувствительность к инсулину связаны с увеличением уровня высокомолекулярной формы адипонектина [43, 51].

В последние годы активно изучается действие факторов риска, составляющих метаболический синдром (МС): артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность [72–77]. Доказано, что влияние этих факторов на почечную ткань во

многом стереотипно: первым этапом поражения почек всегда является дисфункция гломерулярных эндотелиоцитов. В дальнейшем, в зависимости от преобладающего фактора, картина почечного поражения может стать более специфичной (гипертоническая, диабетическая нефропатия) и на определенной стадии изменения ткани почек при МС развивается фокально-сегментарный гломерулосклероз или тубулоинтерстициальный фиброз. При фокально-сегментарном гломерулосклерозе, ассоциированном с ожирением, возможна «большая» (>3г/сут) протеинурия, не приводящая, к снижению сывороточной концентрации альбумина и другим признакам нефротического синдрома. Ассоциированный с ожирением фокально-сегментарный гломерулосклероз развивается медленно и встречается сравнительно редко (часть случаев его, очевидно, остается нераспознанной в связи с тем, что биопсию почки этим пациентам, как правило, не выполняют); о его формировании с наибольшей достоверностью свидетельствует нарастание экскреции альбумина с мочой [61, 63, 72].

Анализ морфологической картины почечной ткани у пациентов, у которых была выполнена нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака, показал, что у пациентов с МС достоверно более выраженными оказались атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолярный склероз, а также гломерулосклероз. Спустя 1 год наблюдения за этими пациентами установлено, что скорость клубочковой фильтрации была достоверно ниже по сравнению с пациентами без МС [66].

По результатам эпидемиологических исследований, доказано, что МС и его составляющие представляют собой одну из основных детерминант хронической болезни почек, при которой имеется основной ее признак – стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации [28]. Установлено, что по мере увеличения индекса массы тела риск терминальной почечной недостаточности возрастает более чем в 7 раз.

В исследовании Strong Heart Study показано, что наличие МС сопряжено с увеличением на 40% вероятности стойкой микроальбуминурии и снижением на 30% (менее 60 мл/мин/1,73 м²) расчетной скорости клубочковой фильтрации, что соответствует III стадии хронической болезни почек. Обследование 994 жителей Финляндии, страдавших артериальной гипертензией, выявило, что при МС вероятность развития хронической почечной недостаточности возрастает в 2,79 раза. Показано, что риск хронической болезни почек возрастает по мере увеличения числа компонентов МС:

присутствие одной составляющей его увеличивает относительный риск почечного поражения в 1,49 раза, двух – в 1,86, трех – в 2,65 раза. У пациентов, имеющих МС, вероятность возникновения признаков хронической болезни почек (альбуминурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации) увеличивается более чем на 80% [29].

При обследовании молодых мужчин, имеющих абдоминальное ожирение, выделены группы со сниженным и истощенным почечным функциональным резервом, при котором исходный почечный плазмоток был ниже должного, рассчитанного по номограмме. Установлено, что у этих пациентов с абдоминальным ожирением даже при приеме каптоприла под контролем результатов радиоизотопной нефросцинтиграфии, выявлено дальнейшее снижение почечного плазмотока. В группе пациентов с истощенным почечным функциональным резервом наблюдались максимально выраженные расстройства эндотелий-зависимой вазодилатации и наиболее высокий уровень; плазменной концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, микроальбуминурии) [11, 36, 66, 73–75].

При диагностике поражения почек у пациентов с ожирением изменения мочи мало информативны: лейкоцитурия, эритроцитурия не характерны, протеинурия не превышает уровень «следовой».

Значительно более точным методом диагностики ранней стадии поражения почек является количественное определение альбумина в моче, позволяющее своевременно выявить микроальбуминурию [75]. Нами было выявлено, что на этапе скринингового обследования возможно использование тест-полосок (микральный-тест). Обязательно также определение сывороточной концентрации креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам Cockcroft-Gault или MDRD (у детей по Шварцу). Результаты нашего исследования доказали, что необходима оценка показателей, характеризующих обмен липопротеидов (сывороточная концентрация общего холестерина, липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности, триацилглицеридов), тощачковой гликемии и урикемии, а также проведение диагностических тестов, используемых для диагностики инсулинорезистентности [2].

Нами доказано, что клиничко-параклинические особенности нефропатий у детей на фоне висцерального ожирения характеризуются многофакторной природой заболевания с нарушениями липидного, углеводного обмена, высоким уровнем сывороточного лептина, влиянием комплекса наследственных и медико-биологических (воз-

действие гипоксии) факторов. Установлено, что у больных с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности при снижении холестерина липопротеидов высокой плотности, увеличением сывороточных триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сочетании с гиперлептинемией и нарушением толерантности к глюкозе. Выявлено, что повышение уровня сывороточного лептина и нарушение показателей липидного обмена у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения ассоциирует с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций. Для диагностики патологии почек у детей с висцеральным ожирением информативными являются комплекс показателей: микроальбуминурия, уровень лептинемии, показатели углеводного и липидного спектра крови в сочетании с эхографическими параметрами структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики и состоянием функции почек. Гиперлептинемия, повышение атерогенности сыворотки крови за счет снижения ХС ЛПВП и увеличения ХС ЛПНП являются предикторами развития патологии почек у детей с висцеральным ожирением [8].

Для ранней диагностики нефропатий у детей с висцеральным ожирением в программу диагностического обследования помимо общепринятых показателей рекомендовано включить определение уровня сывороточного лептина, микроальбуминурии, липидного спектра крови, показателей внутривисцеральной гемодинамики, результатов суточного мониторирования артериального давления и функционального состояния почек с оценкой функционального почечного резерва.

Применение диагностической таблицы с определением комплекса показателей: микроальбуминурии, структурно-функционального состояния почек по данным цифрового доплеровского картирования, доплерографии почечных сосудов и функционального почечного резерва позволяет совершенствовать диагностику нефропатий у детей с висцеральным ожирением [8].

Разработанный алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с висцеральным ожирением рекомендовано использовать в практике врачей-педиатров, детских нефрологов и детских эндокринологов [8].

За последние 15 лет значительные успехи достигнуты в определении роли липидов в биологии

подоцитов [77–80]. Сложное структурное устройство подоцита обеспечивает широкий набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но в то же время делает эту клетку очень чувствительной к повреждению. После воздействия различных патогенных факторов (метаболических, токсических, гемодинамических) подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям (рис. 1) [81]. Нарушения функционирования этих важнейших клеточных структур канальцевого аппарата получили обозначение подоцитопатий.

Признаками подоцитопатии являются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от БМК со слипанием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков (нефрина, подоцина и др.), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения) [78–81].

В настоящее время установлено, что феномен сглаживания ножек отростков представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора. Он обусловлен нарушениями актинового цитоскелета подоцита с реорганизацией его в плотную сеть, что ведет к дислокации щелевидной диафрагмы к апикальной поверхности подоцита, слиянию фильтрационных щелей и увеличению проницаемости гломерулярного фильтра. С открытием

большого количества подоцитарных белков расшифрована сложная молекулярная организация ножковых отростков подоцитов. Идентифицированы особые адгезивные соединения, образующие фильтрационные щели, основным компонентом которых является трансмембранный белок нефрин, который участвует в связывании с актиновым цитоскелетом подоцитов, с другой стороны, через взаимодействие экстрацеллюлярных доменов между собой – в формировании межподоцитарной щелевой диафрагмы [79-]. Нефрин-порообразующий белок, который необходим для формирования структуры основного компонента почечного фильтра – фенестрированной мембраны. Нефрин формирует комплексы с другими протеинами: подоцином и молекулой CD2AP. При целостности щелевой диафрагмы через барьер не могут пройти белковые молекулы, например, сывороточный альбумин [79–81].

При дефиците нефрина наблюдаются протеинурия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия и др. Гипергликемия приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышению уровня ангиотензина II [78–80] и способствуют количественным и функциональным нарушениям подоцитов и снижению экспрессии вырабатываемого ими нефрина. Усиливающаяся в результате этих повреждений фильтрация белка, в свою очередь, может приводить к избыточной секреции эпителием проксимальных канальцев специфического почечного фактора фиброза MCP-1, экс-



Рис. 1. Ожирение и подоцитопатии [81].

прессия которого индуцируется гипергликемией. МСР-1 вызывает усугубление процессов воспаления и фиброза в почечных канальцах и интерстиции. Усиленная экскреция нефрина с мочой свидетельствует о подоцитопатии [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные исследования последних лет по проблеме поражения почек у детей с ожирением проводятся в направлении изучения биомаркеров формирования патологии почек с оценкой уровня показателей липидного, углеводного обмена, инсулинорезистентности, сывороточного лептина и адипонектина [1–4].

Установлено, что непосредственное влияние адипоцитокинов, вырабатываемых жировой тканью, может быть причиной формирования структурных и функциональных почечных нарушений [5, 6]. Перспективным является выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимосвязей патологии почек при ожирении для разработки новых диагностических подходов к использованию биомаркеров уже на ранних стадиях избыточного накопления жировой ткани в организме и изменений в органах-мишенях, в том числе и почках.

Доказано, что основными звеньями патогенеза нефропатии при ожирении являются не только гемодинамические нарушения и эндотелиальная дисфункция, но и повышенная секреция провоспалительных адипокинов, снижение образования адипонектина, липотоксичность, латентное воспаление, гиперурикемия и другие механизмы. До открытия лептина общее представление о жировой ткани рассматривалось как пассивное депо хранения триглицеридов. В настоящее время доказано, что адипоциты секретируют белки, которые активно управляют энергетическим гомеостазом, участвуют в регуляции углеводного и липидного обмена, а также нейроэндокринной и сердечно-сосудистой и другими системами. Выявление ведущих патогенетических факторов, действующих на почку, которые тесно взаимосвязаны, дополняют и активируют друг друга, позволяет сформировать группу риска по нефропатиям у детей с избыточной массой тела.

А.А. Крячковой и соавт. доказано, что увеличение степени ожирения при метаболическом синдроме сопровождается нарастанием концентрации лептина в сыворотке крови. Гиперлептинемия тесно связана с антропометрическими показателями и функциональными параметрами почек и является фактором риска развития артериальной гипертензии при ожирении [5].

Адипонектин – адипокин, наиболее вероятный критерий для исследований связи между жировой тканью и почечной функцией. Использование адипонектина как биомаркера альбуминурии при ожирении – важный шаг к профилактике и лечению почечных заболеваний [76,77].

Результаты многочисленных клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о всё более возрастающей роли системных гормонально-метаболических факторов в патогенезе патологии почек. Перспективным направлением патогенетической профилактики и лечения заболеваний почек является междисциплинарный подход, в рамках которого особый интерес представляет один из ключевых компонентов метаболического синдрома – инсулинорезистентность, оказывающая разносторонние патофизиологические эффекты, способные приводить к развитию и прогрессированию заболеваний почек. Раннее выявление и коррекция инсулинорезистентности у пациентов с метаболическими нарушениями и заболеваниями почек будут способствовать как патогенетической профилактике этих заболеваний, так и оптимизации их современного лечения, стандартные схемы диагностики и терапии которых пока не учитывают индивидуальные особенности гормонально-метаболического статуса пациента, а потому нередко болезнь носит длительный, рецидивирующий или прогрессирующий характер [10, 16, 29].

Ожирение наряду с другими элементами метаболического синдрома тесно взаимосвязаны. Каждый из них вносит свой вклад в развитие и прогрессирование заболеваний почек. Воздействие множественных факторов приводит к вазодилатации почечных сосудов, клубочковой гиперfiltrации и альбуминурии с дальнейшим развитием нефропатии. Присоединение АГ способствует прогрессированию заболевания с формированием хронической болезни почек. Дальнейшие исследования молекулярной взаимосвязи при нефропатиях у детей с ожирением позволят индивидуализировать подход к каждому ребенку с избыточной массой тела, диагностировать и корректировать ведущее звено нарушенного метаболизма.

Раннее выявление болезни, контроль веса, уровня гипергликемии и АД, ведение правильного образа жизни и новые подходы к диагностике и лечению заболевания могут привести к уменьшению риска высокой частоты заболеваемости и смертности от почечной патологии, связанной с ожирением, СД и другими обменными заболеваниями [1, 11, 58].

Использование ранних биомаркеров патологии почек при ожирении с оценкой уровня показателей липидного, углеводного обмена, сывороточного лептина и инсулинорезистентности является перспективным для диагностики ренального поражения при ожирении у детей [1, 8].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014; (3): 24-33 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI i dr. Kliniko-patogeneticheskie aspekty povrezhdeniya pochk pri ozhireнии (obzor literatury). *Nefrologiya* 2014; (3): 24-33]
2. Вялкова АА, Зорин ИВ, Седашкина ОА и др. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей. *Нефрология* 2012; (3): 68-75 [Vyalkova AA, Zorin IV, Sedashkina OA i dr. Biomarkery renal'nogo porazheniya pri patologii organov mochevoj sistemy u detej. *Nefrologiya* 2012; (3): 68-75]
3. Вялкова АА, Савельева ЕВ, Барсукова СВ, Дребнева СА. Факторы риска и биомаркеры диагностики вторичных заболеваний почек у детей. *Материалы VIII Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»* (Санкт-Петербург, 12-13 сентября 2016). СПб., 2016; 30-31 [Vyalkova AA, Savel'eva EV, Barsukova SV, Drebneva SA. Faktory riska i biomarkery diagnostiki vtorichnyh zabolevanij pochk u detej. *Materialy VIII Rossijskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem "Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovacii, dostizheniya"* (Sankt-Peterburg, 12-13 sentyabrya 2016). SPb., 2016; 30-31]
4. Смирнова НН, Куприенко НБ. Непропатия ожирения в педиатрии. *Нефрология* 2013 (6): 37-45 [Smirnova NN, Kuprienko NB. Nephropathy in pediatric obesity. *Nefrologiya* 2013 (6) 37-45]
5. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямова МГ и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ* 2010; 12 (1): 34-38 [Kryachkova AA, Savel'eva SA, Gallyamova MG i dr. Rol' ozhireniya v porazhenii pochk pri metabolicheskom sindrome. *Nefrologiya i dializ* 2010; 12 (1): 34-38]
6. Лебедева ЕН, Вялкова АА, Николаева СН, Саломатина ИИ. Определение структуры тела у детей с ожирением. *Сборник научных работ «Актуальные проблемы здоровья детей и подростков»* (Уфа, 2006); 160-163 [Lebedeva EN, Vyalkova AA, Nikolaeva SN, Salomatina II. Opredelenie struktury tela u detej s ozhireniem. *Sbornik nauchnyh rabot "Aktual'nye problemy zdorov'ya detej i podrostkov"* (Ufa, 2006); 160-163]
7. Вялкова АА, Гордиенко ЛМ, Кулагина ЕП. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей, ассоциированная с висцеральным ожирением. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; (4): 201 [Vyalkova AA, Gordienko LM, Kulagina EP. Tubulointerstitial'naya bolez'n' pochk u detej, associirovannaya s viscerpal'nym ozhireniem. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; (4): 201]
8. Николаева СН. Особенности поражения почек у детей с ожирением. *Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук* 2010: 23-24 16 [Nikolaeva SN. Osobennosti porazheniya pochk u detej s ozhireniem. *Avtoreferat na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk* 2010: 23-24 16]
9. Вялкова АА, Ушакова ЮВ, Кулагина ЕП и др. К вопросу ранней диагностики диабетической нефропатии у детей. *Нефрология и диализ* 2010; (2): 358-365 [Vyalkova AA, Ushakova YUV, Kulagina EP i dr. K voprosu rannej diagnostiki diabeticheckoj nefropatii u detej. *Nefrologiya i dializ* 2010; (2): 358-365]
10. Смирнов АВ. Характеристика дислипотеинемий у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; (2): 76-83 [Smirnov AV Dislipoproteinemia features in patients with glomerulonephritis. *Nephrology* 1998; (2): 76-83]
11. Вялкова АА, Савельева ЕВ, Кулагина ЕП, Белова МА. Ранняя диагностика поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Педиатр* 2016; (2): 181-182 [Vyalkova AA, Savel'eva EV, Kulagina EP, Belova MA. Rannaya diagnostika porazheniya pochk u detej s saharnym diabetom 1 tipa *Pediatr* 2016; (2): 181-182]
12. Кутырина ИМ, Краснова ЕА, Федорова ЕВ, Фомин ВВ. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Врач* 2005; (6): 6-9 [Kutyryna IM, Krasnova EA, Fedorova EV, Fomin VV. Porazhenie pochk pri ozhireнии: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. *Vrach* 2005; (6): 6-9]
13. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; (9): 5-11 [Muhin NA, Balkarov IM, Moiseev SV i dr. Hronicheskie progressirujushhie nefropatii i obraz zhizni sovremennogo cheloveka. *Ter arh* 2004; (9): 5-11]
14. Мухин НА, Шоничев ДГ, Балкаров ИМ и др. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер арх* 1999; (6): 12-24 [Muhin NA, Shonichev DG, Balkarov IM i dr. Formirovanie arterial'noj gipertonii pri uratnom tubulointerstitial'nom porazhenii pochk *Ter. arh* 1999; (6): 12-24]
15. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087-2102
16. Савенкова НД, Папаян АВ. Нефротический синдром в практике педиатра. *Эскулап*. СПб., 1999; 128-143 [Savenkov ND Papayan AV. Nephrotic syndrome in pediatric practice. *St. Petersburg: Aesculapius*. 1999; 128-143]
17. Вялкова АА, Савельева ЕВ, Кулагина ЕП, Белова МА. Особенности патологии почек при сахарном диабете и ожирении у детей. *Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти А.В. Папаяна посвящается»* (Санкт-Петербург, 5 февраля 2016). СПб., 2016 [Vyalkova AA, Savel'eva EV, Kulagina EP, Belova MA. Osobennosti patologii pochk pri saharnom diabete i ozhireнии u detej. *Materialy konferencii pediatrov-nefrologov, urologov «Pamyati A.V. Papayana posveshchaetsya»* (Sankt-Peterburg, 5 fevralya 2016). SPb., 2016]
18. Бутрова СА, Дзгоева ФХ. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм* 2004; (1): 10-16 [Butrova SA, Dzgoeva FH. Visceral'noe ozhirenie – kljuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma. *Ozhirenie i metabolizm* 2004; (1): 10-16]
19. Вялкова АА, Николаева СН, Лебедева ЕН и др. Характеристика липидного обмена при ожирении у детей с нефропатиями. *Материалы III научно-практической конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»* (Казань, 2006) ; 107-108 [Vyalkova AA, Nikolaeva SN, Lebedeva EN i dr. Harakteristika lipidnog obmena pri ozhireнии u detej s nefropatijami. *Materialy III nauchno-prakticheskaja konferencija «Pediatrija i detskaja hirurgija v Privolzhskom federal'nom okruge»*. Kazan', 2006; 107-108]
20. Гинзбург ММ, Козупица ГС. Значение распределения жира при ожирении. *Пробл Эндокр* 1996; (3): 42-46 [Ginzburg MM, Kozupica GS. Znachenie raspredelenija zhira pri ozhireнии *Probl jendokr* 1996; (3): 42-46]
21. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм* 2004; (1): 3-9 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romancova TI. Patogeneticheskie aspekty ozhireniya. *Ozhirenie i metabolizm* 2004; (1): 3-9]
22. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO, 2012.: doi: 10.1016/j.amepre.2015.10.007
23. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1): 39-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003
24. Wang Y, Chen X, Song Y et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73(1): 19-33. doi: 10.1038/sj.ki.5002586
25. Савельева ЕВ, Вялкова АА, Кулагина ЕП, Куценко ЛВ. Эндокринопатии и патология почек у детей. *Российский*

- вестник перинатологии и педиатрии 2016; (4): 217 [Savel'eva EV, Vyalkova AA, Kulagina EP, Kutsenko LV. Endokrinopatii i patologiya pochk u detej. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; (4): 217].
26. Федорова ЕЮ, Кутырина ИМ. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении. *Нефрология и диализ* 2006;(2): 3-12 [Fedorova EJu, Kutyryna IM. Mechanizmy progressirovaniya porazheniya pochk pri ozhireнии. *Nefrologiya i dializ* 2006;(2): 3-12]
27. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2007; 72 (2):1367-1373. doi: 10.1038/sj.ki.5002516
28. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; (16): 9-21 [NatochinYuV. Nephrologiya i fundamental'naja nauka. *Nefrologiya* 2012; (16): 9-21]
29. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; (16): 89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA. National'nye Recommendacii. Chronicheskaja bolez'n' pochk: osnovnye principy screninga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. *Nefrologiya* 2012; (16): 89-115]
30. Chdek J, Adamczak M, Nieszporek T. et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ-A Nephrologists Perspective. *Obesity and kidney. Gunter Wolf* 2006; 15 (1): 70-90. doi: 10.1159/000095320
31. Chagnac A, Herman M, Zingerman B et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 3946-3952. doi: 10.1093/ndt/gfn379
32. Мартынов АИ, Аветяк АИ, Акатова ЕВ и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее диагностики. *Российский кардиологический журнал* 2005; (4): 94-98 [Martynov AI, Avetyak NA, Akatova EV et al. Endothelial dysfunction and method of its diagnosis. *Russia Cardiology Journal* 2005; (4): 94-98]
33. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Normal Serum Creatinine Levels Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Gerontol* 2010; (56): 51-54. doi: 10.1159/000265560
34. Боровкова НЮ, Боровков НН, Теплова НО. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. *Клиническая медицина* 2009; (4): 57-61 [Borovkova NYU, Borovkov NN, Teplova NO. Sostoyanie vazodilatiroyushchej funkci ehndoteliya pri arterial'noj gipertenzii u bol'nyh hronicheskim glomerulonefritom s sohrannoij funkciej pochk. *Klinicheskaya medicina* 2009; (4): 57-61]
35. Конюх ЕА, Парамонова НС. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия. *Журнал ГРГМУ* 2010; (2): 149-151 [Konyuh EA, Paramonova NS. Klinicheskie osobennosti techeniya ostrogo i hronicheskogo glomerulonefritov u detej s disfunkciej ehndoteliya. *Zhurnal GrGMU* 2010;(2): 149-151]
36. Мухин НА, Арутюнов ГП, Фомин ВВ. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин Нефр* 2009; (1): 5-10 [Muhin NA, Arutjunov GP, Fomin VV. Al'buminuriya – marker porazheniya pochk i riska serdechno-sosudistyh oslozhnenij. *Klin Nefr* 2009; (1): 5-10]
37. Papafragaki DK, Tolis G. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones* 2005; 4 (2): 90-95.
38. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013; 33(1):14-22. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.006
39. Praga M, Hernandez E, Morales E. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (15): 1790-1798
40. Meier-Krieshe HU, Vaghela M, Thambuganipalle R. The effect of body index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999; (68): 1294-1297
41. Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria. *JCI* 2008; 118 (2): 1619-1622. doi: 10.1172/JCI35655
42. Villarreal D, Reams G, Freeman RH, Taraben A. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive and obese rats. *Am J Physiol*. 1998; 27 (5): 2056-2060
43. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 1996; (1): 2-26
44. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013; 33(1):2-13. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.008
45. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. *Biochem Pharmacol* 2002; 54(63): 1921-1935
46. Leibson CL, O'Brien PC, Atkinson E. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (12): 12-22. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009187
47. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response. *Endocr Regul* 2011;53 (45): 37-41
48. Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 30 (2): 148-158. doi: 10.1016/j.mce.2008.11.003.
49. Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(6): 640-646. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834b23c1.
50. Ensling M, Steinmann W, Whaley-Connell A. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome). *Cardiorenal Med* 2011; 1(1): 67-74. doi: 10.1159/000322886
51. van Stijn CM, Kim J, Barish GD. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PLoS One* 2014; 9 (1): 86-94
52. Wolf G. Obesity and Renal Disease: Introduction. *Semin Nephrol* 2013; 33(1):1. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.001
53. Han DC, Isono M, Chen S. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney Int* 2001; (59):1315-1323
54. Hong SW, Isono M, Chen S et al. Increased glomerular and tubular expression of transforming growth factor-beta 1, its type II receptor, and activation of the Smad signaling pathway in the db/db mouse. *Am J Pathol* 2001;(158): 1653-1663
55. Riuster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013; 33(1):44-53
56. Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney. *Semin Nephrol* 2013 Jan; 33(1): 54-65. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.005
57. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):81-85. doi: 10.1681/ASN.2005121332
58. Ваулин НА. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина: с чего начать лечить гипертензию. *Consilium Medicum* 2012; 14 (5): 21-27 [Vaulin NA. Ingibitor angiotenzinprevrashchayushchego fermenta ili blokatory receptorov angiotenzina: s chego nachat' lechit' gipertenziyu. *Consilium Medicum* 2012; 14 (5): 21-27]
59. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79(8): 1527-1534. doi: 10.1902/jop.2008.080246
60. Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(6): 1165-1169. doi: 10.2337/dc07-2306
61. Sharma K. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; (118):1645-1656. doi: 10.1172/JCI32691
62. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA-nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; (37): 720-727
63. Siddiqi FS, Advani A. Endothelial-Podocyte Crosstalk: The

Missing Link Between Endothelial Dysfunction and Albuminuria in Diabetes. *Diabetes* 2013;62 (11): 3647-3655

64. Pabafraqkaki DK, George T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormone* 2005; 4 (2): 90-95

65. Sharma K, McCue P, Dunn S. Diabetic kidney disease in the db/db mouse. *Am J Renal Physiol* 2003; (284): 1138-1144. doi:10.1152/ajprenal.00315.2002

66. Henegar J, Bigler S, Henegar L et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Am J Soc Nephrol* 2001;(12): 1211-1217

67. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;(116):1784-1792. doi: 10.1172/JCI29126

68. Ohashi K. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; (27):1910-1917. doi:10.1161/ATVBAHA.107.147645

69. Jauregui A, Mintz DH, Mundel P, Fornoni A. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(6): 539-545. doi:10.1097/MNH.0b013e32832f7002

70. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008; (156): 277-283. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.024

71. Кочуева МН, Гаврилюк ВА. Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини* 2014; (1): 43-50 [Kochueva MN, Gavriluk VA. Nejroendokrinnnye mekhanizmy razvitiya nefropatii u bol'nyh ehssencial'noj arterial'noj gipertenziej s ozhireniem. *Skhidnoevropejs'kij zhurnal vnutrishn'oi ta simejnoi medicini* 2014; (1): 43-50]

72. Lee MJ. A role for AMP-activated protein kinase in diabetes-induced renal hypertrophy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; (292):F617-F627. doi: 10.1152/ajprenal.00278.2006

73. Yamauchi T, Nio Y, Maki T et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007;(13):332-339. doi:10.1038/nm1557

74. Yano Y. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;(9):775-782

75. Looker HC. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; (89):4010-4017. doi:10.1210/jc.2003-03191

76. Risheng Y, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab* 2013; 2(3): 133-141. doi:10.1016/j.molmet.2013.04.001

77. Jeon WS, Park JW, Lee N et al. Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macrovascular complications. *Cardiovasc Diabet* 2013; (12):137. doi:10.1186/1475-2840-12-137

78. Othman M, Kawan B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2009; 113 (1): 16-23

79. Fornoni A, Merscher S, Kopp JB. Lipid biology of the podocyte—new perspectives offer new opportunities. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10(7):379-88. doi: 10.1038/nrneph.2014.87

80. Kandasamy et al. Nephron – a biomarker of early glomerular injury. *Biomarker Research* 2014; (2): 21

81. Camici M, Galetta F, Abraham N, Carpi A. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: A mini review Front Biosci (Elite Ed). *PLoS One* 2012; 1(4):1058-1069

Сведения об авторах:

Профессор Вялкова Альбина Александровна
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии, д.м.н.

Тел.: 8 (922) 625-88-75; e-mail: k_pediatriy@orgma.ru
Professor Vyalkova Albina Alexandrovna, MD, DMedSci
460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6, Orenburg State Medical University, Head of Department of faculty Pediatrics, Endocrinology. Phone 8 (922) 625-88-75; e-mail: k_pediatriy@orgma.ru

Доцент Лебедева Елена Николаевна
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии, к.м.н. Тел. кафедры: 8(3532) 77-48-67; моб.: 8(950)181-40-90; e-mail: lebedeva.e.n@mail.ru
Associate Professor Lebedeva Elena Nikolaevna
460000, Russia, Orenburg, Soviet st, 6, Orenburg State Medical University, Department of Biological Chemistry, CD. Phone of the Department: 8(3532) 77-48-67; mob.: 8(950)181-40-90; e-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

Доцент Афонина Светлана Николаевна
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии, к.м.н. Тел. кафедры: 8(3532) 77-48-67; e-mail: afonina_sn@mail.ru
Associate Professor Afonina Svetlana Nikolaevna
460000, Russia, Orenburg, Soviet st, 6, Orenburg State Medical University, Department of Biological Chemistry, CD. Phone of the Department: 8(3532) 77-48-67; mob.: 8(950)181-40-90; e-mail: afonina_sn@mail.ru

Клинический ординатор Чеснокова Светлана Александровна
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологии. Тел: 8(922) 885-84-87; e-mail: k_pediatriy@mail.ru
Clinical resident Chesnokova Svetlana Aleksandrovna
460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Endocrinology Tel: 8 (922) 885-84-87; E-mail: k_pediatriy@mail.ru

Ассистент Куценко Людмила Васильевна
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологии Тел: 8(905) 8830170-06; e-mail: kutsenkoludmila11@yandex.ru
Assistant Kutsenko Lyudmila Vasilyevna
460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Endocrinology Tel: 8 (905) 8830170-06; E-mail: kutsenckoludmila11@yandex.ru

6) Аспирант Лукерина Елена Витальевна
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологии Тел: 8(922) 865-79-37; e-mail: k_pediatriy@mail.ru

Graduate student Lukerina Elena Vitalevna
460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Endocrinology Tel: 8 (922) 865-79-37; E-mail: k_pediatriy@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 30.09.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© С.В.Байко, А.В.Сукало, А.И.Бураковский, 2017
УДК 616.63-008.6-053.32-07 : 616.153.962+612.118.223
doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-39-46

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}, А.И. Бураковский³

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ NGAL, БЕЛКОВ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА C3 И C4, ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь, ²Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь, ³Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}, A.I. Burackovski³

DIAGNOSTIC VALUE OF BLOOD NGAL, COMPLEMENT PROTEINS C3 AND C4, IMMUNOGLOBULINS IN CHILDREN WITH HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

¹1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, ²Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Belarus, ³Institute of Bioorganic Chemistry, Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

РЕФЕРАТ

Цель работы – определить изменения уровней липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), белков системы комплемента C3, C4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) и найти взаимосвязи между ними и факторами, определяющими тяжесть повреждения почек. Проспективное исследование включало 159 детей: 35 в острой фазе ГУС, 124 – перенесших ГУС не ранее 6 месяцев после выписки из стационара и 28 практически здоровых детей. Обнаружено повышение NGAL у всех детей с ГУС, наиболее выраженное у нуждавшихся в заместительной почечной терапии. Выявлена активация альтернативного пути системы комплемента при ГУС Д «+», обусловленная снижением фракции C3 при нормальном уровне C4. Степень повышения NGAL и снижения C3 комплемента имеют тесные корреляционные связи с параметрами, отражающими тяжесть почечного повреждения. В дебюте ГУС отмечается снижение IgG, IgA и нормальные уровни IgM, что может указывать на неадекватную гуморальную защиту и риски инфекционных осложнений.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, компоненты комплемента C3 и C4, иммуноглобулины, острое повреждение почек.

ABSTRACT

The AIM: to determine changes of levels of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), complement proteins C3 and C4, immunoglobulins in children with hemolytic-uremic syndrome (HUS) and to find the relationship between them and factors determining the severity of kidney injury. A prospective study included 159 children: 35 in the acute phase of HUS, 124 – after HUS, at least 6 months after discharge from the hospital and 28 healthy children. NGAL was elevated in all children with HUS more pronounced in those who required renal replacement therapy. Activation of the alternative pathway of the complement system in HUS D «+» due to reduced C3 and normal C4 levels was found. The degree of increasing NGAL and decreasing complement C3 has a close correlation with parameters reflecting the severity of renal damage. At the onset of HUS the decreasing of IgG and IgA with normal IgM levels was found, indicating inadequate humoral protection and the risks of infectious complications.

Key words: hemolytic uremic syndrome (HUS), children, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), complement C3 and C4, immunoglobulins, acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) наиболее частая причина острого повреждения почек (ОПП) у детей раннего возраста. ГУС – клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий

микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПП [1].

В настоящее время ГУС подразделяется на 2 группы:

1. ГУС, индуцированный инфекцией:
 - типичный ГУС, вызванный шига- (STEC) или и веротоксин- (VTEC)
 - продуцирующими бактериями, или про-

Байко С.В. 220020, Беларусь, Минск, ул. Нарочанская, д. 17. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375 (17) 250-37-61, e-mail: baiko@yandex.ru.

дуцирующим нейраминидазу *Streptococcus pneumoniae*,

2. Атипичный ГУС, обусловленный генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:

Первая группа заболеваний в структуре причин ГУС составляет 90–95% и в подавляющем числе случаев развивается на фоне диареи, поэтому часто обозначается термином ГУС Д «+» (типичный, диарея-ассоциированный ГУС) до точного установления его этиологии [2, 3].

Острое повреждение почек (ОПП) является неотъемлемой частью ГУС. Согласно рекомендациям KDIGO (Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury) по диагностике и лечению ОПП, опубликованных в 2012 году, оценку функции почек проводят по уровню креатинина сыворотки крови и динамике его нарастания, а также по степени снижения почасовой скорости мочеотделения [4].

Основным недостатком такого подхода является невозможность доклинического выявления ОПП. Во многих случаях увеличение концентрации креатинина происходит лишь через 24–48 часов после развития ОПП. Это связано с тем, что почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не развивается дисфункция более 50% почечной паренхимы. Кроме того, повышение уровня креатинина в сыворотке крови может зависеть не только от функции почек, но и от других факторов, не связанных с мочевыделительной системой [5]. Именно поэтому, в течение последних лет идет активный поиск биологических маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем креатинин, и могут помочь в ранней диагностике ОПП.

Идеальный биомаркер должен продуцироваться клетками почек, а его уровень – повышаться непосредственно сразу после и пропорционально степени их повреждения и снижаться вскоре после улучшения функции почек. Данным требованиям в основном соответствует липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин-2).

NGAL – белок с молекулярной массой 25 кДа. Первоначально он был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, однако позднее было показано, что NGAL может синтезироваться в разных органах и различными типами клеток (например, гепатоцитами, адипоцитами,

клетками почечных канальцев и др.). У здорового человека NGAL в крови определяется в небольшой концентрации [6, 7].

Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев связано с ишемией почечной паренхимы или ее поражением нефротоксическими соединениями. При ишемическом повреждении почек выработка NGAL в клетках канальцевого эпителия многократно увеличивается, возрастает его концентрация в крови и экскреция с мочой, опережая повышение концентрации креатинина [8]. Содержание NGAL как в моче, так и в сыворотке крови увеличивается пропорционально тяжести и длительности повреждения почек [9].

Достоинством определения NGAL является то, что его уровень можно быстро и просто измерить в небольших объемах биологических жидкостей при помощи средств современного иммунохимического, в частности, – иммуноферментного – анализа. Важность раннего выявления таких маркеров ОПП, как NGAL, не вызывает сомнения, поскольку открывает возможности для своевременного лечения ГУС.

Иммуноглобулины (Ig) являются продуктами, образованными системой В-лимфоцитов, и участвуют в специфических гуморальных защитных реакциях организма. Основные функции Ig включают нейтрализацию и агглютинацию антигена, активацию комплемента и опсонизацию. IgM самостоятельно не является опсонином, а только в комплексе с компонентом комплемента C3b приобретает эту функцию. IgM является очень эффективным агглютинином, поскольку имеет пентамерическую структуру. У человека определяют четыре подкласса IgG: из них IgG1 и IgG3 связывают C3b, и эти комплексы являются наиболее важными опсонинами. IgG2 и, возможно, IgG4 играют роль агглютининовых антител против микробных полисахаридов. IgA, имеющийся на поверхности слизистой оболочки, состоит из равных количеств двух подклассов IgA1 и IgA2, образованных плазматическими клетками в слизистой оболочке. Секреторный IgA не является опсонином; он предотвращает прикрепление бактерий к поверхности слизистой оболочки, угнетает подвижность бактерий, вызывает их склеивание и нейтрализует эндотоксины и вирусы [10].

Не изучена направленность изменений уровня иммуноглобулинов у детей с ГУС, при том, что в большинстве случаев дебют заболевания связан с инфекционным процессом, обусловленным энтерогеморрагическими *E.coli* или *Shigella dysenteriae* I типа. Не установлено влияние остро-

го почечного повреждения, особенно протекающего с олигоанурией, на их клиренс.

Система комплемента является важным элементом врожденного иммунитета и активируется в результате иммунного ответа организма под действием как антител, относящихся к иммуноглобулинам классов IgG и IgM, так и бактериальных липосахаридов или других соединений. Активированные белки системы комплемента либо непосредственно разрушают патоген (киллерное действие), либо обеспечивают лучшее их поглощение фагоцитами (опсонизирующее действие); либо выполняют функцию хемотаксических факторов, привлекая в зону проникновения патогена клетки воспаления [11]. Механизмы активации системы комплемента достаточно хорошо описаны при многих заболеваниях, однако недостаточно изучены у детей с пост-диарейным ГУС.

Цель работы: определить изменения уровней NGAL, белков системы комплемента C3, C4, иммуноглобулинов крови у детей с ГУС и оценить их диагностическую значимость. Выявить взаимосвязи между исследуемыми параметрами и факторами, определяющими тяжесть почечного повреждения и исхода (уровнями лейкоцитов, аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови в дебюте заболевания, длительностью анурии и нормализации уровней креатинина и др.).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное, продольное исследование проводилось с 1 января 2013 года по 31 декабря 2015 года на базе Республиканского центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии (УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска). Обследовано 159 детей: основную группу составили 35 пациентов в остром периоде ГУС, группу сравнения – 124 человека, перенесших ГУС не ранее 6 месяцев после выписки из стационара, группу контроля – 28 здоровых детей. Обследование включало сбор данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое наблюдение, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Для изучения NGAL при диарея-ассоциированном ГУС выделено 4 группы пациентов: 1-я – острый период ГУС без потребности в диализе (n=6), медиана возраста 1,92 (1,33–6,67) лет, 2-я – острый период ГУС с необходимостью в диализной терапии (n=20), медиана возраста 2,5 (1–9,42) лет, 3-я – переболевшие ГУС (n=60), медиана возраста 6,4 (1,58–12,67), катамнез забо-

левания 4,13 (0,5–8,5) лет; 4-я – 28 практически здоровых детей. Отдельно изучались уровни липокалина-2 при атипичном ГУС (аГУС) у мальчика (№1) в возрасте 6,67 лет с развитием в остром периоде кровоизлияния в головной мозг и смертью, и девочки (№2) 7,42 лет с геморрагическим инсультом при поступлении в диализный центр (ДЦ) и исходом в терминальную почечную недостаточность. Оба ребенка находились на лечении гемодиализом. Проведен забор образцов сывороток крови в 4 основных точках: 1 точка – поступление в ДЦ, 2 точка – восстановление нормального уровня тромбоцитов, 3 точка – достижение адекватного диуреза (более 1 мл/кг/час) и 4 точка – нормализация уровней креатинина крови. Определение уровней NGAL крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Human Lipocalin-2 / NGAL (ELISA), R&D Systems» (США).

С целью оценки изменений уровней иммуноглобулинов и белков системы комплемента C3 и C4 в крови у детей с ГУС выделено 2 группы: в острой фазе ГУС – 35 пациентов с медианой возраста 2,33 (1,0–9,42) лет и 124 ребенка, перенесших ГУС в анамнезе, в возрасте 6,21 (1,58–16,08) лет, катамнез заболевания 4,34 (0,5–9,17) лет. Исследования фракций комплемента C3, C4 и иммуноглобулинов проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus MU 400» («Beckman Coulter», США) методом турбодиметрии с использованием наборов BioSystems (Испания).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США) и «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», США). Рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении признака, медиану и квартили: Me (P25; P75) и Me (Min-Max) – при несимметричном. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали параметрические методы статистического анализа, при несимметричном – непараметрические: хи-квадрат (χ^2), χ^2 с поправкой Йейтса (χ^2 Йейтса), тест Манна-Уитни. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке уровней NGAL у пациентов с острым ГУС Д «+» выявлено, что максимальная

Таблица 1

Динамика изменений NGAL в сыворотке крови у пациентов с ГУС Д «+»

Пациенты	n	NGAL в сыворотке крови, нг/мл			
		1-я точка	2-я точка	3-я точка	4-я точка
1-я группа	6	123,5 [85,8;281,1]	157,1 [90,1;166,3]	–	109,6 [105,6;134,5]
2-я группа	20	425,9 [347,1;515,3]	356,1 [332,9;427,3]	271,2 [230,5;307,3]	76,6 [66,5;138,2]
3-я группа (сравнения)	60	42,9 [30,1; 55,4]			
4-я группа (контроля)	28	53,8 [43,5;63,1]			
p		p _{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,001	p _{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,001	p _{2-3, 2-4} < 0,001	p _{1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,05
аГУС (№1)	1	365,2	469,6	–	–
аГУС (№2)	1	393,5	364,5	388,5	–

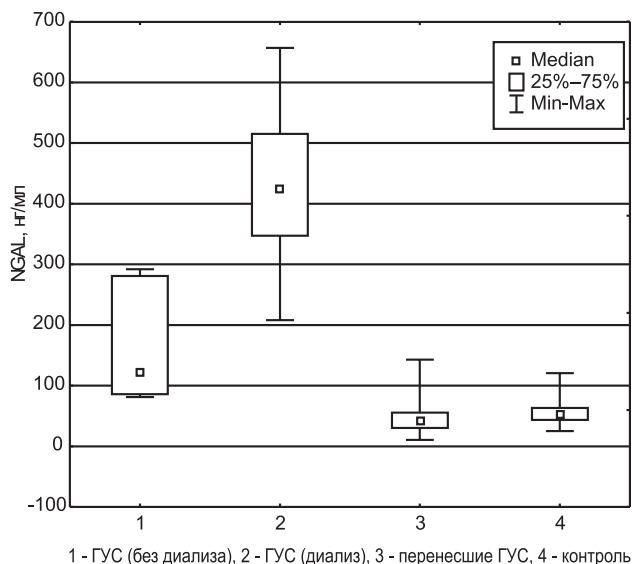


Рис. 1. NGAL сыворотки крови у детей с ГУС Д «+» при поступлении в диализный центр.

концентрация его в сыворотке отмечалась при поступлении в стационар и имела тенденцию к снижению в 1-й группе и значимое снижение во 2-й гр. в процессе восстановления функции почек (табл. 1). Отсутствие столь значимого изменения NGAL в группе ГУС без диализа, в сравнении со второй группой, можно объяснить более быстрой нормализацией уровней креатинина крови (в 1-й гр. – $7,2 \pm 4,4$ дней, а во 2-й $18,2 \pm 6,7$ дней, $p < 0,001$), при том что на восстановление эпителия проксимальных почечных канальцев, как правило, требуется больше времени. У всех детей в острой фазе ГУС при поступлении в ДЦ, с потребностью и без в заместительной почечной терапии (ЗПТ), выявлено значимое повышение данного маркера в сравнении с группой после перенесенного ГУС (3-я гр.) и контролем (4-я гр.), что подтверждает наличие ренальных повреждений (табл. 1, рис. 1).

Таблица 2

Динамика изменений уровней иммуноглобулинов у детей с ГУС Д «+»

Ig	Поступление / выписка из ДЦ	ГУС острая фаза	ГУС перенесенный	P
Ig G	Поступление, г/л	5,5 [4,6;6,6]*	9,6 [8,3;11,3]	U=121, p<0,001
	частота низких уровней (%)	17 / 19 (89,5%)**	22 / 115 (19,1%)	χ^2 Йейтса=39,1, p<0,001
	Выписка, г/л	7,6 [6,1;9,3]*	9,6 [8,3;11,3]	U=737, p<0,01
	частота низких уровней (%)	10 / 21 (47,6%)**	22 / 115 (19,1%)	χ^2 =10,68, p<0,01
	P	U=82,5, p* < 0,01 χ^2 Йейтса=6,54, p** < 0,05		
Ig A	Поступление, г/л	0,62 [0,4;1,1]	0,95 [0,66;1,3]	U=1273, p<0,01
	частота низких уровней (%)	19 / 31 (61,3%)	45 / 124 (36,3%)	χ^2 =6,39, p<0,05
	Выписка, г/л	0,68 [0,34;1,48]	0,95 [0,66;1,3]	U=1350, p<0,05
	частота низких уровней (%)	17 / 29 (58,6%)	45 / 124 (36,3%)	χ^2 =4,86, p<0,05
	P	–		
Ig M	Поступление, г/л	0,68 [0,55;0,86]***	1,0 [0,82;1,32]	U=668, p<0,001
	частота повышенных значений (%)	0 / 23 (0%)	6 / 124 (4,8%)	–
	Выписка, г/л	1,18 [0,9;1,49]***	0,95 [0,66;1,3]	–
	частота повышенных значений (%)	3 / 25 (12%)	6 / 124 (4,8%)	–
	P	U=118, p*** < 0,001		

Таблица 3

Белки системы комплемента С3 и С4 у детей с ГУС Д «+»

	Поступление / выписка из ДЦ	ГУС острая фаза	ГУС перенесенный	P
С3	Поступление, г/л	0,75 [0,67;0,91]*	1,06 [0,95;1,18]	U=791, p<0,001
	частота низких уровней (%)	26 / 34 (76,5%)**	22 / 124 (17,7%)	$\chi^2=43,51$, p<0,001
	Выписка, г/л	1,18 [1,06;1,28]*	1,06 [0,95;1,18]	U=1152, p<0,01
	частота низких уровней (%)	2 / 31 (6,5%)**	22 / 124 (17,7%)	–
	P	U=112, p*<0,001 χ^2 Йейтса=29,63, p***<0,001		
С4	Поступление, г/л	0,21 [0,19;0,25] ***	0,26 [0,23;0,3]	U=1230, p<0,001
	частота низких уровней (%)	0 / 35 (0%)	2 / 124 (1,6%)	–
	частота повышенных значений (%)	0 / 35 (0%) ****	2 / 124 (1,6%)	–
	Выписка, г/л	0,34 [0,28;0,39] ***	0,26 [0,23;0,3]	U=833, p<0,001
	частота повышенных значений (%)	5 / 29 (17,2%) ****	2 / 124 (1,6%)	χ^2 Йейтса=9,81, p<0,01
	P	U=107,5, p***<0,001 χ^2 Йейтса=3,06, p****=0,08		

Степень повышения NGAL была существенно выше в группе детей, нуждавшихся в диализе, отражая тяжесть повреждения почечных канальцев (табл. 1, рис. 1).

У ребенка с фатальным исходом аГУС (№1) отмечалось в динамике повышение уровней NGAL, а у ребенка с исходом в терминальную ХПН – эти уровни практически не изменились в процессе течения патологического процесса в почках (табл. 1).

При поступлении в ДЦ у 89,5% детей в острой фазе ГУС Д «+» выявлено снижение уровней IgG в сравнении с возрастными нормами и данными группы сравнения (p<0,001) (табл. 2). В процессе восстановления функции почек при ГУС отмечалось повышение уровней IgG, однако у 47,6% пациентов они сохранялись ниже нормы. Низкие уровни IgA также часто определялись у детей в острой фазе ГУС Д «+» (у 61,3%), частота и уровень которых, в отличие от IgG, практически не изменялись к моменту выписки из стационара (табл. 2). Уровни IgM при поступлении в ДЦ хотя и были существенно ниже чем в группе сравнения (p<0,01), но они находились в пределах возрастной нормы (табл. 2). В динамике имелось значимое их нарастание к концу пребывания в клинике (p<0,01) и у 12% пациентов они превышали нормативные значения (табл. 2).

У двоих детей с аГУС уровни иммуноглобулинов при поступлении в ДЦ не выходили за границы возрастной нормы: у первого пациента IgG – 9,6, IgA – 1,95, IgM – 0,77 г/л, у второго : 9,95, 1,25, 0,7 г/л, соответственно.

На активацию системы комплемента по альтернативному пути указывает существенное

снижение уровней С3 (p<0,001) у 76,5% детей в острой фазе ГУС Д «+» при госпитализации в стационар и сохранение С4 в пределах нормы. В динамике заболевания отмечалось нарастание как С3 (p<0,001), так и С4 фракций (p<0,001) (табл. 3).

По-видимому, активация альтернативного пути комплемента связана с тяжестью повреждения почек, о чем свидетельствует снижение С3 фракции комплемента ниже возрастной нормы у 85,7% пациентов с ГУС, нуждавшихся в диализе, по сравнению с теми, кому он был не показан – у 28,6% детей (p<0,01) и перенес его ранее – у 17,7% (p<0,01). Такая же закономерность выявлялась и при сравнении абсолютных значений С3 (0,73 (0,62; 0,84) г/л по сравнению с 1,07

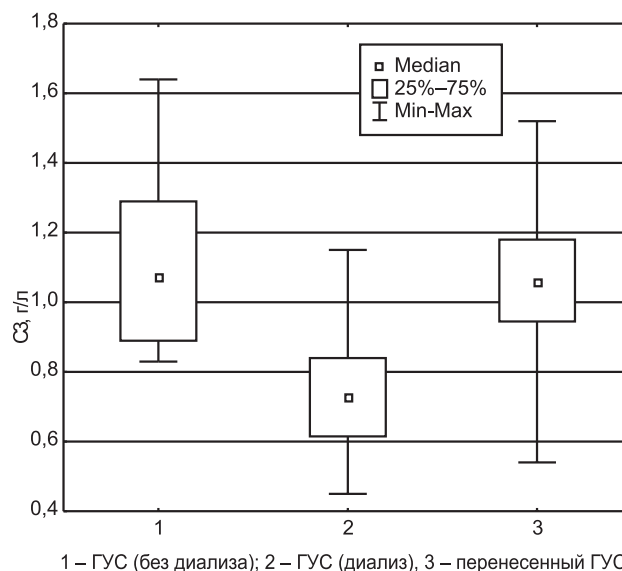


Рис. 2. Уровни С3 фракции комплемента у детей с ГУС Д «+» при поступлении в диализный центр.

Таблица 4

Взаимосвязи уровней NGAL, С3 фракции комплемента с различными параметрами, включая определяющие степень почечного повреждения, у детей с ГУС Д «+»

	Параметры	NGAL (R_s)	С3 комплемент (R_s)
1.	Потребность в диализе	0,73	- 0,6
2.	Длительность госпитализации в реанимации	0,56	- 0,49
3.	Длительность госпитализации в ДЦ	0,68	- 0,53
4.	Длительность нормализации тромбоцитов крови	0,46	- 0,44
5.	Длительность нормализации креатинина	0,51	- 0,59
6.	Продолжительность анурии	0,72	- 0,48
7.	Продолжительность диализа	0,7	- 0,54
При поступлении в диализный центр:			
8.	Натрий	- 0,71	-
9.	Общий белок	- 0,64	0,52
10.	Альбумин	- 0,49	-
11.	Креатинин	0,79	- 0,45
12.	Лактатдегидрогеназа	0,55	-
13.	Аланинаминотрансфераза	0,84	- 0,42
14.	Общий билирубин	- 0,67	-
15.	IgG	-	0,67
16.	С4 фракция комплемента	-	0,64

(0,89; 1,29) и 1,06 (0,95;1,18) г/л, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Выраженное снижение уровней С3 фракции комплемента выявлено у двоих детей с аГУС: 0,56 г/л и 0,69 г/л, при нормальных уровнях С4: 0,18 и 0,35 г/л, соответственно.

Нами выявлены тесные корреляционные связи между уровнями NGAL и С3 фракции комплемента сыворотки крови при поступлении в ДЦ у детей с ГУС Д «+» и показателями, определяющими степень тяжести почечного повреждения (значениями креатинина, длительностью его нормализации, потребностью в диализе, продолжительностью анурии и диализа), а также другими (табл. 4, рис. 3). В табл. 4 приведены только статистически значимые корреляции ($p < 0,05$).

Обнаружена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнями IgG и IgA ($R_s = 0,59$), IgM ($R_s = 0,54$), С3 фракцией комплемента ($R_s = 0,67$); IgA и IgG ($R_s = 0,59$), IgM ($R_s = 0,62$); IgM и IgG ($R_s = 0,54$), IgM ($R_s = 0,62$), витамином Д ($R_s = 0,47$) и отрицательная высокой силы с уровнем фибриногена А ($R_s = - 0,7$) и средней с интерлейкином-18 ($R_s = - 0,56$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Маркером раннего повреждения почек является NGAL, уровень которого существенно повышается в сыворотке крови и в моче через часы после развития острого почечного повреждения [9]. Н. Trachtman и соавт. впервые изучены изменения уровней NGAL в моче у детей с ГУС Д «+» в зависимости от тяжести почечного повреждения [12]. Авторы отдают предпочтение измерению данного маркера в моче, т.к. в сыворотке крови уровень последнего может повышаться при васкулитах [13] и без почечного повреждения. По-

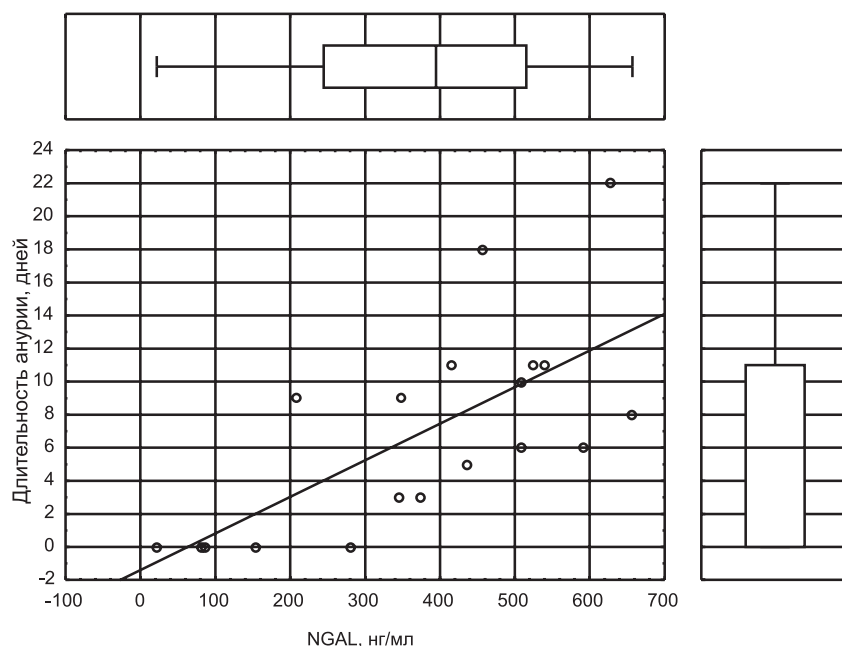


Рис. 3 Корреляционная зависимость длительности анурии от уровней NGAL в крови при поступлении в диализный центр.

сколькx ГУС Д «+» не относится к васкулитам, а у большей части пациентов рано развивается анурия, нами предпринята попытка оценить уровни и динамику изменений NGAL в крови при данной патологии. При поступлении в ДЦ выявлено повышение уровней NGAL у всех детей, как нуждавшихся в ЗПТ, так и без нее, что отражает развитие ренальных повреждений. Значимое превышение NGAL отмечалось у пациентов с ГУС, которые в последующем получали ЗПТ ($p < 0,001$), отражая тяжесть повреждения проксимальных канальцев почек и определяя дальнейший прогноз (рис. 1). Оценка концентрации NGAL в сыворотке крови и динамики его изменений может служить основой для определения критериев почечного повреждения при ГУС и определения тактики лечения (необходимости начала диализной терапии).

Снижение С3 фракции комплемента и продуктов его распада (С3b, С3с, С3d) у детей с ГУС Д «+» ранее было описано в литературе [14, 15]. Повышение уровня продукта распада С3 – фактора В указывало на активацию альтернативного пути комплемента [14]. В последующем это подтверждено выявлением высоких уровней фактора Вв и мембраноатакующего комплекса комплемента С5b-9 у детей в острой фазе ГУС Д «+» [16, 17, 18]. Однако не было обнаружено взаимосвязей между степенью активации комплемента и тяжестью почечных повреждений и исходов ГУС [16, 17]. По результатам нашего исследования снижение уровней комплемента С3 при нормальном уровне С4 в крови свидетельствовало об активации комплемента по альтернативному пути у всех пациентов с ГУС Д «+». Кроме того, установлена связь между активацией системы комплемента и тяжестью почечного повреждения: уровни С3 были ниже и встречались чаще у детей, нуждавшихся в ЗПТ ($p < 0,001$) (рис. 2).

Значения NGAL и С3 фракции комплемента в сыворотке крови у пациентов с ГУС Д «+» отражают тяжесть почечного повреждения, что подтверждается выявлением тесных корреляционных связей между ними и факторами, определяющими это повреждение (уровнями креатинина при поступлении в ДЦ, длительностью их нормализации, наличием потребности в диализе, продолжительностью анурии и диализа).

Изменения уровней иммуноглобулинов у больных с ГУС Д «+» впервые описано в работе L. Monnens и соавт., которые обнаружили низкие уровни IgG и высокие IgA, IgM при поступлении в стационар [19]. В нашем исследовании выявлены низкие уровни IgG, IgA и нормальные IgM,

с последующим нарастанием значений IgG, М и без существенной динамики IgA к моменту выписки из ДЦ. Эти изменения указывают на снижение гуморального иммунитета при данном заболевании.

Среднесрочный прогноз при аГУС неблагоприятный, причем более серьезный у взрослых по сравнению с детьми. Прогноз определяется генотипом аномалии системы комплемента [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что определение NGAL в сыворотке крови у пациентов с ГУС позволяет на ранних этапах заболевания выявлять ОПП. Получены убедительные данные об активации альтернативного пути системы комплемента у детей с ГУС Д «+», а степень снижения С3 фракции, также как и повышение уровней липокалина крови отражают тяжесть почечного повреждения. Снижение IgG и IgA в дебюте заболевания указывают на недостаточность гуморального иммунитета и высокие риски инфекционных осложнений, требующие соответствующей профилактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ruggerenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60(3): 831–846
2. Байко СВ. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). *Нефрология и диализ* 2007; 9(4): 370–377 [Bajko SV. Gemolitiko-uremicheskij sindrom: e'pidemiologiya, klassifikaciya, klinika, diagnostika, lechenie (Chast' 1). *Nefrologiya i dializ* 2007; 9(4): 370–377]
3. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(1): 1–138
5. Uchino S. Serum creatinine. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(6): 562–567
6. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268(14): 10425–1032
7. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482(1–2): 272–283
8. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarjan P et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(11): 3349–3354
9. Mishra J, Ma O, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2534–2543
10. Adachi T. Structures and functions of antibodies. *Nihon Rinsho* 2005; 63(Suppl 4): 237–242
11. Cho H. Complement regulation: physiology and disease relevance. *Korean J Pediatr* 2015; 58(7): 239–244
12. Trachtman H, Christen E, Cnaan A et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(7): 989–994

13. Ohlsson S, Wieslander J, Segelmark M. Increased circulating levels of proteinase 3 in patients with anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies-associated systemic vasculitis in remission. *Clin Exp Immunol* 2003; 131(3): 528-535

14. Monnens L, Molenaar J, Lambert PH et al. The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood. *N Engl J Med* 1980; 13(4): 168-171

15. Robson WL, Leung AK, Fick GH et al. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1992; 62(3): 296-299

16. Keir LS, Saleem MA. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(10): 1895-1902

17. Thurman JM, Mariani R, Emlen W et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12): 1920-1924

18. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int* 2016; 89(2): 278-288

19. Monnens L, Samwel M, Lestijo BJ et al. Serum immunoglobulin levels in the hemolytic-uremic syndrome in children. *Acta Paediatr Belg* 1980; 33(3): 157-161

20. Лора Ш, Фремю-Бачи В (Loirat C, Fremeaux-Bacchi V). Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012; 16(2): 16-48 [Atipichnij Gemolitiko-uremicheskij sindrom. *Nefrologiya*. 2012; 16(2): 16-48]

Сведения об авторах:

Доцент Байко Сергей Валерьевич
220020, Беларусь, Минск, ул. Нарочанская, д. 17. Белорусский государственный медицинский университет 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375 (17) 250-37-61, e-mail: baiko@yandex.ru

Dr. Sergey V. Baiko, MD, PhD

Affiliation: 220016, Belarus, Minsk, Narochanskaya St., 17, 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University. Phone: +375 (17) 250-37-61, e-mail: baiko@yandex.ru

Академик НАН Сукало Александр Васильевич

220020, Беларусь, Минск, ул. Нарочанская, д. 17. Белорусский государственный медицинский университет 1-я кафедра детских болезней, заведующий. Тел.: +375 (17) 250-37-61, e-mail: kafedra.pediatric1@yandex.ru

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

Affiliation: 220016, Belarus, Minsk, Narochanskaya St., 17, 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University. Phone: +375 (17) 250-37-61, e-mail: kafedra.pediatric1@yandex.ru

Бураковский Алесь Игоревич

220141, Беларусь, Минск, ул. Купревича, д. 5/2. Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Тел.: +375 (17) 380-39-25, e-mail: alesbur@ya.ru

Ales I. Burakovski, PhD

Affiliation: 220141, Belarus, Minsk, Kuprevich Str. 5/2, Institute of Bioorganic Chemistry, Belarusian National Academy of Sciences. Phone: +375 (17) 380-39-25, e-mail: alesbur@ya.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.09.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© Г.И.Выходцева, Л.А.Строзенко, Е.Г.Махова, 2017
 УДК [616.611-002 : 616-008.841.5 : 575]-053.32
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-47-53

Г.И. Выходцева, Л.А. Строзенко, Е.Г. Махова

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

G.I. Vykhodtseva, L.A. Strozenko, E.G. Makhova

DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES SYSTEM HEMOSTASIS AND FOLATE METABOLISM CHILDREN IN THE ACUTE GLOMERULONEPHRITIS

The Altay state medical university, Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить частоту встречаемости протромботических полиморфизмов, состояние системы гемостаза у детей с острым гломерулонефритом **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** Проведен анализ носительства протромботических полиморфизмов при остром гломерулонефрите у детей. Гены-кандидаты предрасположенности к повышенному тромбообразованию были исследованы методом ПЦР аллельные варианты генов факторов II протромбина (G20210A); фактора V Лейден (G1691A); фактора VII свертывания крови (G10976A); фактора XIII свертывания крови (G226A); фибриногена G(-455)A; ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(-675)5G; и полиморфные варианты генов нарушения фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы – (MTHFR C677T, MTHFR A1298C), B12-зависимой метионин-синтазы – (MTR A2756G) и метионин-синтазы редуктазы – (MTRR A66G), у 31 ребенка: 20 детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом; 11 детей с острым гломерулонефритом нефритическим синдромом. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Выявлено, что частота мажорного аллеля 5G (-675) гена PAI-1 50% статистически значимо ($p=0,042$) выше определялась у детей с гормоночувствительным НС, чем в группе здоровых детей. При сравнении распределения частоты аллелей, генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группы, статистически значимых различий не выявлено. В результате проведенного исследования установлено, что у детей с острым гломерулонефритом чаще встречаются сочетания протромботических полиморфизмов – у 48,4% ($p<0,05$), среди которых преобладают компаунды генотипа 677 СТ гена MTHFR и генотипа (-675) 4G5G гена PAI-1 – у 40% детей. Коагуляционный статус связанный с дисфункцией гемостаза более выражен при сочетании острого гломерулонефрита и ген-генов ассоциаций протромботических полиморфизмов, чем в контрольной группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Гетерозиготный генотип 677 СТ гена MTHFR 60% и гетерозиготный генотип 66 AG гена MTRR 70% встречаются с большей частотой, чем в группе контроля.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, протромботические полиморфизмы

ABSTRACT

PURPOSE OF THE RESEARCH: to study the prevalence of prothrombotic polymorphisms of the hemostatic system in children with acute glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS:** analysis of carriers of prothrombotic polymorphisms in acute glomerulonephritis in children. Genes are candidates for predisposition to increased thrombus formation was investigated by PCR the allelic variants of genes of factors II prothrombin (G20210A); factor V Leiden (G1691A), factor VII clotting (G10976A); factor XIII of blood coagulation (G226A); fibrinogen G(-455)A; inhibitor of plasminogen activator PAI-1 4G(-675)5G; and polymorphic gene variants of folate cycle disorders: methylenetetrahydrofolate reductase – (MTHFR C677T, MTHFR A1298C), B12-dependent methionine synthase (MTR A2756G) and methionine synthase reductase – (MTRR A66G), 31 children: 20 children with endocrine nephrotic syndrome; 11 children with acute glomerulonephritis nephritic syndrome. **RESULTS:** it was found that the frequency of the major allele 5G (-675) of the gene PAI-1 50% statistically significantly ($p=0,042$) above was determined in children with endocrine NS group than in healthy children. When comparing the distribution of allele frequencies, genotypes of the genes of the hemostatic system and folate metabolism in patients with acute GN nephritic syndrome and the control group, statistically significant differences were revealed. In the study found that in children with acute glomerulonephritis often have a combination of prothrombotic polymorphisms – 48,4% ($p<0.05$), dominated by compounds of the genotype 677 CT MTHFR gene and genotype (-675) 4G5G PAI-1 gene in 40% of children. Coagulation status associated with dysfunction of hemostasis is more pronounced in the combination of acute glomerulonephritis and gene-genych Association of prothrom-

botic polymorphisms than in the control group. **CONCLUSION:** the Heterozygous genotype 677 CT MTHFR gene is 60% and the heterozygous genotype AD 66 gene MTRR 70% occur with greater frequency than in the control group

Key words: children, glomerulonephritis, thrombogenic polymorphisms.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимыми среди наследственных механизмов, повышающих риск тромбозов, является наличие тромбогенных полиморфизмов системы гемостаза. Известно, что носительство полиморфизмов генов фолатного цикла сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, в сочетании с полиморфизмом гена ингибитора активатора плазминогена – играет важную роль в развитии микротромбоваскулитов [10–15]. Актуальность проблемы обусловлена возникновением тромбозов в большинстве случаев при сочетании факторов воспаления и наличия тромбофилий, что в свою очередь влияет на активность гломерулонефрита [1–9].

Цель работы: изучить частоту встречаемости протромботических полиморфизмов, состояние системы гемостаза у детей с острым гломерулонефритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 ребенок в возрасте от 2 до 15 лет с острым гломерулонефритом, сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошли 20 (64,5%) больных с гормоночувствительным нефротическим синдромом (НС); во 2-ю 11 (35,5%) детей с острым постинфекционным гломерулонефритом (острый ГН), характеризующимся нефритическим синдромом. Для суждения о нормальном распределении в популяции генотипов генов системы гемостаза и генов фолатного цикла обследовано 115 здоровых детей со сходными демографическими характеристиками. Контрольную группу для сравнения лабораторных данных составили 30 практически здоровых детей.

Определение аллельных вариантов генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих Tag-Man зондов. Проведено генетическое исследование шести протромботических полиморфных маркеров генов-кандидатов системы гемостаза: фактора II протромбина (G20210A); фактора V Лейден (G1691A); фактора VII свертывания крови (G10976A); фактора XIII свертывания крови (G226A); фибриногена G(-455)A; ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(-675)5G и четырех полиморфных вариантов генов, ассоцииро-

ванных с нарушениями фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы – (MTHFR C677T, и MTHFR A1298C), B₁₂-зависимой метионинсинтазы – (MTR A2756G) и метионинсинтазы редуктазы – (MTRR A66G). При анализе частоты встречаемости тромбогенных аллельных полиморфизмов в исследованной выборке детей с острым гломерулонефритом не было обнаружено гетерозиготных и гомозиготных (минорных аллелей) полиморфных вариантов гена *FII G20210A* и гена *FV G1691A* свертывающей системы крови, что не позволило включить данные генотипы в статистическую обработку и провести соответствующие расчеты.

У больных исследовали показатели системы гемостаза: подсчет количества тромбоцитов в крови, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрацию фибриногена в плазме, РФМК с помощью количественного орто-фенантролинового теста (ОФТ), исследование уровня гомоцистеина крови (ГЦ).

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D-092218FAN11). Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова-Смирнова, критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением средних величин (M), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p). Распределение значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В расчетах использовали ϕ – угловое преобразование Фишера, критерии оценки значимости различия срединных величин по t-критерию Стьюдента и χ^2 – критерий Пирсона. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$, используя при этом онлайн калькулятор (<http://www.oege.org/software/hardy-weiberg.shtml>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 31 пациента с острым гломерулонефритом у 20 диагностирован гормоночувствительный нефротический синдром; у 11 – нефритический синдром.

Характеристика 1-ой группы пациентов с гормоночувствительным нефротическим синдромом. У 20 больных дебют заболевания характеризовался симптомокомплексом нефротического синдрома (НС) без артериальной гипертензии, гематурии и нарушения функции почек. В исследование были включены 13 мальчиков и 7 девочек в возрасте 2–15 лет (средний возраст $7,9 \pm 2,2$). Пациенты с нефротическим синдромом получали преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут 4–6 недель с постепенным снижением дозы с переходом на поддерживающую. Общий курс составил 12–14 недель. Нормализация анализов мочи у детей в среднем отмечалась на второй неделе назначения преднизолона.

В ходе исследования пациентов с нефротическим синдромом были рассчитаны частоты аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла (табл. 1).

При сравнении распределения частоты аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных детей с нефротическим синдромом и контрольной группы получено, что мажорный аллель 5G (-675) гена *PAI-1* значимо чаще выявлен в группе больных пациентов ($p=0,042$) по сравнению с контролем. По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов статистически значимых различий не наблюдалось.

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах системы гемостаза и фолатного метаболизма у детей с нефротическим синдро-

Таблица 1

Распределение частот аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у 20 детей с нефротическим синдромом

Локус	Аллели	Группа детей с НС (%)	Группа контроля (здоровые дети) (%)	p
FGB	G	17 (85,0)	60 (78,9)	1,000
G(-455)A	A	3 (15,0)	16 (21,1)	0,718
FVII	G	18 (90,0)	65 (90,3)	1,000
G10976A	A	2 (10,0)	7 (9,7)	1,000
FXIII	G	14 (70,0)	79 (76,0)	1,000
G226A	A	6 (30,0)	25 (24,0)	0,731
PAI-1 4G	5G	20 (50,0)	94 (40,9)	0,042
(-675)5G	4G	20 (50,0)	136 (59,1)	0,136
MTHFR	C	26 (65,0)	171 (74,4)	0,517
C677T	T	14 (35,0)	59 (25,6)	0,148
MTHFR	A	11 (42,3)	73 (70,2)	0,452
A1298C	C	9 (57,7)	31 (29,8)	0,082
MTR	A	16 (80,0)	73 (81,1)	1,000
A2756G	G	4 (20,0)	17 (18,9)	1,000
MTRR	A	13 (65,0)	44 (44,0)	0,676
A66G	G	7 (35,0)	56 (56,0)	0,104

Статистика: p – точный критерий Фишера (ТКФ); в скобках – %.

Таблица 2

Распределение частот генотипов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма у 20 детей с нефротическим синдромом

Ген	Генотип	Группа детей с НС (%)	Группа контроля (здоровые дети) (%)	p
FGB	(-455) GG (-455) GA (-455) AA	7 (70,0) 3 (30,0) 0 n=10	23 (60,5) 14 (36,8) 1 (2,6) n=38	0,722 0,732 1,000
FVII	10976 GG 10976 GA 10976 AA	8 (80,0) 2 (20,0) 0 n=10	29 (80,6) 7 (19,4) 0 n=36	1,000 1,000
FXIII	226 GG 226 GA 226 AA	5 (50,0) 4 (40,0) 1 (10,0) n=10	30 (57,7) 19 (36,5) 3 (5,8) n=52	0,735 1,000 1,000
PAI-1	(-675) 5G5G (-675) 4G5G (-675) 4G4G	7 (35,0) 6 (30,0) 7 (35,0) n=20	20 (17,4) 54 (47,0) 41 (35,6) n=115	0,125 0,223 1,000
MTHFR	677 CC 677 CT 677 TT	7 (35,0) 12 (60,0) 1 (5,0) n=20	66 (57,4) 39 (33,9) 10 (8,7) n=115	0,050 0,043 0,701
MTHFR	1298 AA 1298 AC 1298 CC	2 (20,0) 7 (70,0) 1 (10,0) n=10	24 (46,1) 25 (48,1) 3 (5,8) n=52	0,170 0,303 1,000
MTR	2756 AA 2756 AG 2756 GG	6 (60,0) 4 (40,0) 0 n=10	30 (66,7) 13 (28,9) 2 (4,4) n=45	0,723 0,706 1,000
MTRR	66 AA 66 AG 66 GG	3 (30,0) 7 (70,0) 0 n=10	15 (30,0) 14 (28,0) 21 (42,0) n=50	1,000 0,025 0,025

Статистика: p – точный критерий Фишера (ТКФ); в скобках – %.

мом соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

У детей с нефротическим синдромом гетерозиготный генотип 677 CT гена *MTHFR* и гетерозиготный генотип 66 AG гена *MTRR* встречались с большей частотой, чем в группе контроля.

Характеристика 2-ой группы с острым ГН нефритическим синдромом у детей. Проведено исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у 11 детей с острым постинфекционным гломерулонефритом (острый ГН), характеризующимся нефритическим синдромом. В исследование были включены 9 мальчиков и 2 девочки в возрасте 2–15 лет (средний возраст $8,2 \pm 1,9$).

В ходе обследования пациентов с острым ГН нефритическим синдромом были рассчитаны частоты аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма табл. 3.

При сравнении распределения частоты аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группы статистически значимых различий выявить не удалось ($p>0,05$).

Обнаружено, что распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

При сравнении распределения частоты аллелей, генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группой статистически значимых различий не выявлено.

Частота встречаемости ген-генных ассоциаций у детей с острым гломерулонефритом представлены в табл. 5.

При остром гломерулонефрите с гормоночувствительным нефритическим синдромом – у 9 (29%) обследованных детей выявлены варианты сочетаний гетерозиготных и гомозиготных полиморфизмов генов: *MTHFR* 677 C>T + *MTRR* 66 A>G + *FGB* (-455)G>A + *PAI-1* (-675) 5G>4G. Носительство одного генетического полиморфизма гетерозиготного (либо гомозиготного варианта) гена *MTHFR* C677T и гена *PAI-1* (-675) 5G>4G обнаружено – у 6 (19,4%), вместе с тем – у 5 (16,1%) пациентов однонуклеотидные полиморфные замены обнаружены не были.

Таблица 3

Распределение частот аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у 11 детей с острым ГН нефритическим синдромом

Локус	Ал- лели	Группа детей с острым ГН нефритическим синдромом (%)	Группа кон- троля (здоро- вые дети) (%)	p
<i>FGB</i>	G	5 (62,5)	60 (78,9)	0,684
<i>G</i> (-455)A	A	3 (37,5)	16 (21,1)	0,313
<i>FVII</i>	G	7 (87,5)	65 (90,3)	1,000
<i>G10976A</i>	A	1 (12,5)	7 (9,7)	1,000
<i>FXIII</i>	G	6 (75,0)	79 (76,0)	1,000
<i>G226A</i>	A	2 (25,0)	25 (24,0)	1,000
<i>PAI-1 4G</i>	5G	13 (59,1)	94 (40,9)	0,740
<i>(-675)5G</i>	4G	9 (40,9)	136 (59,1)	1,000
<i>MTHFR</i>	C	14 (63,6)	171 (74,4)	0,579
<i>C677T</i>	T	8 (36,4)	59 (25,6)	0,216
<i>MTHFR</i>	A	7 (87,5)	73 (70,2)	0,693
<i>A1298C</i>	C	1 (12,5)	31 (29,8)	0,303
<i>MTR</i>	A	6 (75,0)	73 (81,1)	1,000
<i>A2756G</i>	G	2 (25,0)	17 (18,9)	1,000
<i>MTRR</i>	A	3 (37,5)	44 (44,0)	1,000
<i>A66G</i>	G	5 (62,5)	56 (56,0)	1,000

Статистика: p – точный критерий Фишера (ТКФ); в скобках – %.

При остром ГН нефритическом синдроме сочетание протромботических полиморфных вариантов генов *MTHFR*: 677 C>T + *MTRR* 66 A>G + *FGB* (-455)G>A + *PAI-1* (-675) 5G>4G определялись у 6 (19,3%) пациентов, носительство одного полиморфного варианта гена *MTHFR* C677T либо гена *PAI-1* (-675) 5G>4G зафиксировано – у 4 (12,9%) детей, у 1 (3,2%) ребенка полиморфизма исследованных генов обнаружено не было. У детей с нефритическим синдромом сочетание генов системы гемостаза и фолатного цикла выявлены в 55,6% случаев, при остром ГН нефритическом синдроме ген-генные ассоциации обнаружены у 33,3% больных. Определено, что в группе обследованных детей с НС и детей с острым ГН нефритическим синдромом чаще встречается однонуклеотидная замена в гене *PAI-1* 5G (-675) 4G, в 50% и 75% соответственно.

Таблица 4

Распределение частот генотипов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма у 11 детей с острым ГН нефритическим синдромом

Ген	Генотип	Дети с острым ГН нефритиче- ским синдро- мом	Контроль- ная группа (%)	p
<i>FVII</i>	10976 GG 10976 GA 10976 AA	3 (75,0) 1 (25,0) 0 n=4	29 (80,6) 7 (19,4) 0 n=36	1,000 1,000 -
<i>FXIII</i>	226 GG 226 GA 226 AA	3 (75,0) 0 1 (25,0) n=4	30 (57,7) 19 (36,5) 3 (5,8) n=52	0,636 0,288 0,263
<i>FGB</i>	(-455) GG (-455) GA (-455) AA	2 (50,0) 1 (25,0) 1 (25) n=4	23 (60,5) 14 (36,8) 1 (2,6) n=38	1,000 1,000 0,183
<i>PAI-1</i>	(-675) 5G5G (-675) 4G5G (-675) 4G4G	3 (27,3) 7 (63,6) 1 (9,1) n=11	20 (17,4) 54 (47,0) 41 (35,6) n=115	0,687 0,353 0,098
<i>MTHFR</i>	677CC 677 CT 677 TT	4 (36,4) 6 (54,6) 1 (9,0) n=11	66 (57,4) 39 (33,9) 10 (8,7) n=115	0,214 0,198 1,000
<i>MTHFR</i>	1298 AA 1298 AC 1298 CC	3(75,0) 1(25,0) 0 n=4	24 (46,1) 25 (48,1) 3 (5,8) n=52	0,343 0,615 1,000
<i>MTR</i>	2756 AA 2756 AG 2756 GG	2(50,0) 2(50,0) 0 n=4	30 (66,7) 13 (28,9) 2 (4,4) n=45	0,602 0,576 1,000
<i>MTRR</i>	66 AA 66 AG 66 GG	0 3 (75,0) 1 (25,0) n=4	15 (30,0) 14 (28,0) 21 (42,0) n=50	0,320 0,087 0,638

Статистика: p – точный критерий Фишера (ТКФ); в скобках – %.

Таблица 5

Распределение ген-генных ассоциаций генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у детей с острым гломерулонефритом

Острый гломерулонефрит n=31 (100%)	Протромботические полиморфизмы с сочетанными минорными аллелями	Протромботические полиморфизмы с единичными минорными аллелями	Протромботические полиморфизмы с мажорными аллелями
НС n=20(64,5%)	9(29%)	6(19,4%)	5(16,1%)
Острый ГН нефритический синдром n=11(35,5%)	6(19,3%)	4(12,9%)	1(3,2%)

Таблица 6

Показатели системы гемостаза у детей с острым гломерулонефритом

	Полиморфные варианты сочетаний генов системы гемостаза и фолатного цикла			
Показатели	I-й вариант n=15	II-й вариант n=10	III-й вариант n=6	Группа контроля n=30
АПТВ, с	24,7±0,71* *	27,4±0,19** *	29,6±0,16*** *	37,6±0,4
РФМК по ОФТ тесту, мкг/мл	262±21,8*	246±19,3*	190±19,64*	38,7±0,5
Концентрация фибриногена в плазме, г/л	5,9±0,12*	4,7±0,16*	4,4±0,21*	3,0±0,1
Количество тромбоцитов*10 ⁹ /л	399,1±35,5*	349,75±31,48*	303,8±24,9**	258±6,4
Гомоцистеин, (мкмоль/л)	16,5±1,86*	14,9±1,27***	6,4±1,01***	7,1±1,4

Примечание: I-й вариант – Протромботические полиморфизмы с сочетанными минорными аллелями; II-й вариант – Протромботические полиморфизмы с единичными минорными аллелями; III-й вариант – Протромботические полиморфизмы с мажорными аллелями. t критерий Стьюдента * статистически значимые различия (p<0,05): * – 1–2; ** – 1–3; *** – 2–3; + – с группой контроля.

Показатели системы гемостаза с учетом распределения протромботических полиморфизмов у 31 ребенка с острым гломерулонефритом представлены в табл. 6.

Результаты исследования показали, что при носительстве ген-генных ассоциаций протромботических полиморфизмов и при наличии однонуклеотидных минорных замен показатели гемокоагуляции, уровень гомоцистеина, статистически значимо отличались от показателей контрольной группы. При носительстве ген-генных ассоциаций у детей с острым гломерулонефритом активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) достигает высокой скорости свертывания ($p<0,05$), чем в группе детей при носительстве гомозиготных полиморфизмов мажорных аллелей. Интересно, что высокий уровень гомоцистеина в крови больных детей, достигал уровня статистической значимости ($p<0,05$) при носительстве сочетаний протромботических полиморфизмов генов системы фолатного метаболизма.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы [12–14], полиморфизм в гене *MTHFR C677T* приводит к увеличению концентрации ГЦ, что существенно влияет на прогрессирование гломерулонефрита, которые проявляются быстрее у пациентов с генотипом ТТ или СТ, а так же при наличии ген-генных ассоциаций генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Козловская Н.Л., Боброва Л.А. (2009) указывают, что мультигенетическая тромбофилия является

фактором риска развития тромбозов в микроциркуляторном русле.

По данным К.А Папаян. и соавт. (2015) [14] при сравнении групп детей с НС, первичным и вторичным гломерулонефритом в результате проведенного исследования зарегистрировано малое количество гомозигот по аллелю 677Т гена *MTHFR* в общей группе больных – 6(4,0%) по сравнению с 10,1% в группе сравнения ($OR=0,4$; $p=0,03$). Больных с НС с этим генотипом не выявлено. Установили различия в коагуляционном статусе и распределении генотипов ряда генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза у пациентов с НС, первичным и вторичным ГН. Большая выраженность гиперкоагуляции характеризовала пациентов первой группы с гормоночувствительным НС, что сочеталось с высокой частотой мутаций FV Leiden среди пациентов с НС 12,9% ($OR=3,2$; $p=0,05$).

По нашим данным, частота мажорного аллеля 5G (-675) гена *PAI-1* 50% статистически значимо ($p=0,042$) выше определялась у детей с гормоночувствительным НС, чем в контрольной группе. Гетерозиготный генотип 677 СТ гена *MTHFR* 60% и гетерозиготный генотип 66 AG гена *MTRR* 70% встречаются с большей частотой, чем в группе контроля.

При сравнении распределения частоты аллелей, генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группы, статистически значимых различий не выявлено.

В результате проведенного исследования получены данные о том что у детей с острым гломерулонефритом чаще встречаются сочетания протромботических полиморфизмов – у 48,4% ($p < 0,05$), среди которых преобладают компаунды генотипа 677 CT гена *MTHFR* и генотипа (-675) 4G5G гена *PAI-1* – у 40% детей. При анализе частоты встречаемости тромбогенных аллельных полиморфизмов нами не было обнаружено гетерозиготных и гомозиготных (минорных аллелей) полиморфных вариантов гена *FII G20210A* и гена *FV G1691A* свертывающей системы крови.

В коагуляционном статусе при носительстве ген-генных ассоциаций у детей с острым гломерулонефритом активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) достигает высокой скорости свертывания, чем в группе детей при носительстве гомозиготных полиморфизмов мажорных аллелей. Высокий уровень гомоцистеина в крови больных детей, определяется при носительстве сочетаний протромботических полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма. Для профилактики тромботических осложнений данной группе больных показана антикоагулянтная терапия [5–9].

Учитывая выявленную взаимосвязь протромботических полиморфизмов с течением и изменениями в коагуляционном статусе при остром гломерулонефрите, считаем необходимым дальнейшее исследование данной проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования представлен характер и частота встречаемости протромботических полиморфизмов, а также влияние на степень выраженности нарушений в системе гемостаза, у детей с гормоночувствительным НС и острым ГН нефритическим синдромом. Установлено, что гетерозиготный генотип 677 CT гена *MTHFR* 60% и гетерозиготный генотип 66 AG гена *MTRR* 70% встречаются с большей частотой, чем в группе контроля. Характерен высокий уровень гомоцистеина в крови больных детей при носительстве сочетаний протромботических полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма. Более выраженная гиперкоагуляция отмечалась в группе детей с острым гломерулонефритом в сочетании с протромботическими полиморфизмами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. С-Пб. «Левша. Санкт-Петербург», 2008; 600. [Papayan AV, Savenkova ND. Clinical nephrology of childhood: The manual for physicians. S-Pb. «Levcha Sankt-Peterburg» 2008; 600]
2. Коровина НА, Гаврюшова ЛП, Шашинка М. Гломерулонефрит у детей. Медицина, М., 1990; 256. [Korovina NA, Gavrushova LP, Shashinka M. Children glomerulonephritis. M., 1990; 256].
3. Игнатова МС, Коровина НА. Диагностика и лечение нефропатий у детей: руководство для врачей. М., 2007; 91-142. [Ignatova MS, Korovina NA. Diagnosis and treatment the children nephrology: manual for physicians. M., 2007; 91-142]
4. Игнатова МС, Москалева ЕС, Харина ЕА. Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей: пособие для врачей. М., 2001; 24. [Ignatova MS, Moskaleva ES, Charina EA. Algorithm for treatment of nephrotic syndrome in primary glomerulonephritis at children: The manual for physicians. M., 2001; 24]
5. Баркаган ЗС, Момот АП. Диагностики и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001; 296. [Barkagan ZS, Momot AP. Diagnostiki i kontroliruemaja terapija narushenij gemostaza. M., 2001; 296]
6. Мовчан ЕА, Тов НЛ, Лоскутова СН, Чупрова АВ. Роль системы гемостаза в прогрессировании острого гломерулонефрита. *Терапевт архив* 2001; (6): 41-43. [Movchan EA, Tov NL, Loskutova SN, Chuprova AV. Rol' sistemy gemostaza v progressirovanii ostrogo glomerulonefrita. *Terapevtich arhiv* 2001; (6): 41-43]
7. Папаян КА, Савенкова НД. Антифосфоллипидный синдром в практике педиатра-нефролога. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2014; (2): 9-15 [Papayan KA, Savenkova ND. Antifosfolipidnyj sindrom v praktike peditra-nefrologa. *Tromboz, gemostaz i reologija* 2014; (2): 9-15]
8. Подчерняева НС, Меграбян МФ, Вашакмадзе НД и др. Принципы анти тромботической терапии у детей. *Лечащий врач* 2006; (7): 52-56. [Podchernjaeva NS, Megrabjan MF, Vashakmadze ND i dr. Principy antitromboticheskoy terapii u detej. *Lechashhij vrach* 2006; (7): 52-56]
9. Савенкова НД. Стратегии терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013; (3): 17-25 [Savenkova ND. Strategy debut therapy, recurrent and often recurrent hormone-sensitive and hormone-dependent nephrotic syndrome with minimal changes in children. *Nephrology* 2013; (3): 17-25]
10. Момот АП, Цывкина ЛП, Тараненко ИА и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул, 2011; 138. [Momot AP, Civkina LP, Taranenko IA. Modern methods of the state thrombosis readiness recognition. Barnaul, 2011; 138]
11. Строзенко ЛА, Гордеев ВВ, Лобанов ЮФ. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края. *Мать и дитя в Кузбассе* 2015; (60). 29-34. [Strozenko LA, Gordeev VV, Lobanov JuF. Raspredelenie genov folatnogo cikla v populjacii podrostkov g. Barnaula Altajskogo kraja. *Mat' i ditja v Kuzbasse* 2015; (60). 29-34]
12. Козловская НЛ, Боброва ЛА. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология* 2009; (3): 23-32. 6 [Kozlovskaja NL, Bobrova LA. Geneticheskaja trombofilija i pochki. *Klinicheskaja nefrologija* 2009; (3): 23-32.6]
13. Чугунова ОЛ, Козловская НЛ, Шумихина АИ и др. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога. *Педиатрия* 2012; 91 (6): 34-40. [Chugunova OL, Kozlovskaya NL, Shumikhina AI. The problem of hereditary thrombophilia in the child neurologist practice. *Pediatrics* 2012; 91 (6): 34-40]
14. КА Папаян, СИ Капустин, НД Савенкова, ЛП Папаян, ЕП Федотова, ОГ Головина, ИВ Гельцер, ЛР Тарковская, ТЛ Качанова. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом *Нефрология* 2015; (3): 64-71 [KA Papayan, SI Kapustin, ND Savenkova, LP Papayan, EP Fedotova, OG Golovina, IV Gельцер, LR Tarkovskaja, TL Kachanova. Polimorfizm genov, associirovannyh s nasledstvennoj trombofiliej, u pacijentov s nefroticheskim sindromom, pervichnym i vtorichnym glomerulonefritom *Nefrologija* 2015; (3): 64-71]

Savenkova, LP Papayan, EP Fedotova, OG Golovina, IV Geltser, LR Tarkovskaya, TL Kachanova. Polimorfizm genov, asociirovannyh s nasledstvennoj trombofiliej, u pacientov s nefroticheskim sindromom, pervichnym i vtorichnym glomerulonefritom. *Nephrology* 2015; (3): 64-71]

15. Fodinger C, Mannhalter G, Wolf I et al. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney International* 1997; 52: 517-523

Сведения об авторах:

Проф. Выходцева Галина Ивановна

656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии с курсом ДПО, доктор мед. наук. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: dekanat1966@bk.ru

Prof. Galina I. Vyhodtseva MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40, Altai State Medical University Department of Pediatrics with course of postgraduate education. Phone (3852) 366179, E-mail: dekanat1966@bk.ru

Строзенко Людмила Анатольевна

656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет,

кафедра пропедевтики детских болезней, доктор мед. наук. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: strozen@mail.ru.

Lyudmila A. Strozenko MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40, Altai State Medical University Department of propaedeutics of children's diseases. Phone (3852) 366179, E-mail: strozen@mail.ru.

Махова Елена Геннадьевна

656060, Россия, Алтайский край, Барнаул, Гущина, д. 179. Алтайская краевая клиническая детская больница, педиатр отделения нефрологии. Тел.: +7 (3852) 559-896, E-mail: mahovaeg@mail.ru

Elena G. Makhova, MD, PhD

Affiliations: 656060, Russia Altai Territory, Barnaul, of health Gushina 179 Regional Clinical Children's Hospital of Altai, Russian ministry Doctor of the nephrology department. Phone: +7 (3852) 559-896, E-mail: mahovaeg@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.11.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© А.А.Селиверстова, Н.Д.Савенкова, Г.Г.Хубулава, С.П.Марченко, А.Б.Наумов, 2017
 УДК 616.12-007-053.31-089-06 : 616.61-001
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-54-60

*А.А. Селиверстова^{1,2}, Н.Д. Савенкова¹, Г.Г. Хубулава³, С.П. Марченко³,
 А.Б. Наумов²*

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Российская Федерация, ²Отделение анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Российская Федерация, ³Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Российская Федерация

*A.A. Seliverstova^{1,2}, N.D. Savenkova¹, G.G. Hubulava³, S.P. Marchenko³,
 A.B. Naumov²*

ACUTE KIDNEY INJURY IN NEONATES AND INFANTS WITH CONGENITAL HEART DISORDERS AFTER CARDIAC SURGERY

¹Department of faculty Pediatric, ²Department of Anesthesiology and Intensive Care of children with cardiac surgical pathology, ³Department of Cardiovascular Surgery of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Определить частоту, стратифицировать тяжесть кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек (КХА-ОПП) по прогностической системе RACHS в 6 категориях риска у новорожденных и грудных детей с врожденными пороками сердца (ВПС). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 65 детей с ВПС до 1 года, из них 29 (44,62%) новорожденных и 36 (55,38%) от 1 месяца до 1 года, перенесших операцию. Диагноз ОПП установлен по AKIN-критериям (2007) с выделением 3-х стадий по уровню сывороточного креатинина (SCr). Тяжесть КХА-ОПП стратифицирована по прогностической системе RACHS в 6 категориях риска у новорожденных и грудных детей с ВПС. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота КХА-ОПП при ВПС у новорожденных в нашем исследовании составляет 72,1%, у грудных детей – 41,67%. Статистически значимых различий в частоте КХА-ОПП у новорожденных при операциях с использованием и без использования ИК ($p>0,05$) не выявлено. У детей старше месяца и до 1 года выявлены статистически значимые различия в частоте ОПП в зависимости от использования искусственного кровообращения ($p<0,001$). В зависимости от категорий риска по RACHS частота ОПП составила 25% во 2-й категории, 28,57% в 3-й категории, 78,95% в 4-й и 91,67% в 6-й категории. В 3 категории риска КХА-ОПП встречается чаще у новорожденных (45,45%) чем у детей грудного возраста (10%) ($p=0,049$). Статистически значимых различий в развитии ОПП у новорожденных и детей грудного возраста в 4 и 6 категориях риска по RACHS не выявлено ($p>0,05$). Высокая частота развития ОПП в 4-6 категориях установлена как у новорожденных, так и у детей грудного возраста. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокая частота развития КХА-ОПП у новорожденных и детей грудного возраста с ВПС требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению в отделениях кардиореанимации. Распределение пациентов по категориям RACHS позволяет прогнозировать риск развития и тяжесть КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей.

Ключевые слова: кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек, врожденные пороки сердца, система RACHS.

ABSTRACT

THE AIM. To determine frequency and severity of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) according to the predictive RACHS system of 6 risk categories in newborns and infants with CHD. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 65 children under 1 year with CHD, 29 of them (44.62%) neonates and 36 newborns (55.38%) from 1 month to 1 year underwent surgery. The diagnosis of AKI was set up according to AKIN criteria (2007), with allocating 3 stages using the serum creatinine level (SCr). The severity of cardiac surgery associated AKI was distributed by categories of RACHS system of 6 risk categories in newborns and infants with CHD. **RESULTS.** 72,1% of neonates and 41,67% of infants developed cardiac surgery-associated AKI. Statistically significant differences in the incidence of AKI in newborns operated on with or without cardiopulmonary bypass were not revealed. In infants from 1 month to 1 year there were differences in AKI frequency with regard to using bypass for surgical correction ($p<0,001$). Depending on the RACHS risk category, AKI developed in 2nd category – 25%, 3rd category in 28.57%, 4th – 78,95% and 6th – 91.67%, respectively. In the 3rd risk category CSA-AKI was increased in neonates

Селиверстова А.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. Отделение анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники, кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел. (812) 416-53-99, E-mail: alisa-0072006@yandex.ru

(45.45%) comparing to infants (10%) ($p=0.049$). Statistically significant differences in the development of AKI in neonates and infants in categories 4 and 6 RACHS were not found ($p>0.05$). The high incidence of AKI in 4-6 categories established both in neonates and infants. **CONCLUSION.** The high incidence of CSA-AKI in neonates and infants requires a multidisciplinary approach for diagnosis and treatment in the cardiac ICU. The distribution of patients by RACHS categories allows to predict the risk and severity of CSA-AKI in newborns and infants.

Key words: Cardiac surgery-associated acute kidney injury, congenital heart disease, RACHS.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек (КХ-ОПП) у новорожденных и грудных детей обусловлена:

- высокой категорией сложности кардиохирургических вмешательств, требующих использования длительного искусственного кровообращения (ИК);

- особенностями кровообращения при врожденных пороках сердца (ВПС) с физиологией единого желудочка;

- возрастными анатомо-функциональными особенностями (повышенное легочное сосудистое сопротивление, более высокий уровень метаболизма и потребления кислорода, повышенная проницаемость капилляров, повышенное содержание воды во внеклеточном секторе);

- анатомо-функциональными особенностями миокарда (незрелость кардиомиоцитов с низкой плотностью сократительных белков, незрелостью кальциевых каналов, митохондрий, внеклеточного матрикса, приводящая к несовершенству функций сокращения и расслабления, а также ограниченные возможности для увеличения сердечного выброса);

- анатомо-функциональными особенностями почек (низкие величина клубочковой фильтрации, порог реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах и чувствительность V2 рецепто-

ров базолатеральных мембран клеток дистальных канальцев и собирательных трубок к антидиуретическому гормону, физиологический гиперальдостеронизм).

Следует отметить отсутствие единой классификации ОПП у новорожденных, алгоритмов диагностики и лечения КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей.

По данным зарубежной литературы, частота КХА-ОПП у детей составляет от 15 до 64% [1–13]. В литературе приводится высокая частота развития КХА-ОПП у новорожденных в 45–64% [4, 7, 9, 13].

В табл. 2 представлена частота КХА-ОПП у детей различного возраста по данным зарубежной литературы [1–13].

ОПП после кардиохирургических операций чаще всего развивается в течение первых 24–72 часов раннего послеоперационного периода. В табл. 2 приведены по D.M Kwiatkowski. и C.D. Krawczeski (2015) наиболее частые факторы развития ОПП после использования искусственного кровообращения [14].

D. Klauwer, C. Neuhäuser (2013) указывают на то, что в послеоперационном периоде в условиях сниженного сердечного выброса уменьшение СКФ происходит из-за редукции почечного кровотока. Появление после кардиохирургической операции эпизодов артериальной гипотензии, а также повышенное внутриренальное сосудистое

Таблица 1

Частота кардиохирургически-ассоциированного ОПП у детей [1–13]

Автор	Год	Характеристика исследуемой группы	Используемая классификация ОПП	% КХА-ОПП
Zapitelli M et al [1]	2009	390 детей	pRIFLE-критерии	36%
Krawczeski CD et al [2]	2010	374 ребенка	pRIFLE-критерии	32%
Li Simon, Catherine D et al [3]	2011	311 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет	AKIN-критерии	41,8%
Blinder JJ et al [4]	2012	430 детей (возраст менее 90 дней жизни)	AKIN-критерии	52%
Toth R et al [5]	2012	1510 детей	pRIFLE-критерии	31,9%
Aydin SI et al [6]	2012	458 пациентов	pRIFLE-критерии	51%
Morgan CJ [7]	2012	264 новорожденных	AKIN-критерии	64%
Taylor Marnie L et al [8]	2013	693 пациентов	AKIN-критерии	15%
A. AlAbbas et al [9]	2013	122 новорожденных	AKIN-критерии	62%
Ricci Z et al [10]	2013	160 детей	pRIFLE-критерии	56%
M.A.Gil-Ruiz Gil-Esparza et al [11]	2014	409 детей в возрасте до 16 лет	pRIFLE-критерии	26%
J. Sanchez-de-Toledo et al [12]	2015	480 детей	AKIN-критерии	26%
K.D.Piggott et al [13]	2015	95 новорожденных	AKIN-критерии	45%

Таблица 2

ОПП в педиатрической популяции [14]

Патофизиология ОПП
Ишемия и реперфузионное повреждение (вазоконстрикция и низкий сердечный выброс)
Воспаление
Оксидативный стресс
Нехватка АТФ
Микроэмболия
Апоптоз

сопротивление (афферентная и/или эфферентная вазоконстрикция из-за высокого симпатического тонуса или катехоламинов) способствуют уменьшению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. В дополнение к этому, происходит послеоперационная активация РААС и повышение секреции АДГ [15]. Понимание патофизиологических механизмов взаимодействия сердечно-сосудистой и почечной систем у детей с врожденными пороками сердца, оценка факторов риска КХА-ОПП в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах имеют первостепенное значение для успешного лечения и исхода после кардиохирургического лечения ВПС [16].

Цель исследования: определить частоту, стратифицировать тяжесть кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек (КХА-ОПП) по прогностической системе RACHS в 6 категориях риска у новорожденных и грудных детей с врожденными пороками сердца (ВПС).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедрах факультетской педиатрии и сердечно-сосудистой хирургии СПбГПМУ. Клинической базой являлось отделение анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией (ОАРДКХП) Перинатального центра клиники СПбГПМУ. В отделении кардиореанимации находились на лечении 65 детей до 1 года из них 34 (52,31%) девочки и 31 (47,69%) мальчик, перенесших открытое кардиохирургическое вмешательство. Из 65 обследо-

ванных детей – 29 новорожденных (44,62%) и 36 детей от 1 месяца до 1 года (55,38%). У 14 детей (21,54%) подтверждены генетические синдромы (синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром делеции 22q11.2).

Диагноз ОПП установлен в соответствии с AKIN-критериями (2007) с выделением 3х стадий по уровню сывороточного креатинина (SCr) [17]. Классификация ОПП, разработанная общества неонатальной почки (AKIN Network) по критериям сывороточного креатинина и диуреза (Mehta R.L et al, 2007) [17], представлена в табл. 3.

Уровень SCr определялся до оперативного вмешательства, в 1-е, 3-и и 5-е послеоперационные сутки. Темп диуреза для оценки ОПП не учитывался, так как во время оперативного вмешательства применялась модифицированная ультрафильтрация и в раннем послеоперационном периоде все пациенты получали внутривенную инфузию лазикса.

Для определения прогнозируемой летальности использовали систему RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, система оценки риска летального исхода при ВПС у детей до 18 лет). Система RACHS делит всех пациентов с ВПС на 6 категорий в зависимости от вида операции, отражающим ее сложность, продолжительность и др. В окончательной модели RACHS рассматриваются следующие факторы (табл. 4) [18,19]:

В соответствии с риском кардиохирургического вмешательства по системе RACHS, все 65 пациентов были распределены с 1 по 6 категорию.

Данные представлены в виде долей и частот. Значимость различия частот оценивалась по t-критерию Стьюдента с поправкой Йейтса (в программе Excel). Статистически значимыми считали различия частот при $p < 0,05$.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США). Результаты представлены в виде долей и частот. Статистическую значимость различий между группами определяли при помощи χ^2 -критерия Пирсона. Нулевую ста-

Таблица 3

Классификация ОПП по критериям AKIN – Acute Kidney Injury Network [17]

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

Таблица 4

Окончательная модель RACHS [18,19]

	Отношение шансов	95%-доверительный интервал	p
Категория риска RACHS			
1	1,00	–	–
2	1,09	(0.65, 1.82)	0.75
3	2,28	(1.31, 3.94)	0.003
4	2,78	(1.57, 4.93)	<0.001
5+6	5,16	(2.91, 9.14)	<0.001
Возраст			
0–28 дней	6,28	(4.54, 8.69)	<0.001
29–90 дней	2,96	(2.16, 4.07)	<0.001
91–364 дня	1,19	(0.89, 1.59)	0.23
1–17 лет	1,00	–	–
Вес при рождении 500–2499 г	1,96	(1.49, 2.59)	<0.001
Необходимость сочетанных вмешательств во время одной операции	2,19	(1.81, 2.66)	<0.001
Большие внесердечные структурные аномалии	1,27	(1.06, 1.51)	0.008
Транспортировка новорожденного	0,96	(0.76, 1.21)	0.73

Таблица 5

Сравнительные данные оценки тяжести КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей

Стадии ОПП по AKIN	Группа новорожденных с КХА-ОПП (n=21)		Группа грудных детей с КХА-ОПП (n=15)		p
	Число детей	Процент	Число детей	Процент	
1	7	33,33	10	66,67	>0,05
2	9	42,86	1	6,67	<0,05
3	5	23,81	4	26,67	>0,05

Таблица 6

Сравнительные данные частоты развития КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей при операциях с использованием и без использования искусственного кровообращения

	Операции с использованием ИК (n=39)		Операции без использования ИК (n=26)		p
	Число детей, с ОПП при ИК	Процент	Число детей, с ОПП без ИК	Процент	
Новорожденные с ОПП	11	28,2	10	38,46	p>0,05
Грудные дети с ОПП	14	35,9	1	3,8	p<0,001

статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 65 обследованных детей с ВПС 29(44,62%) новорожденных и 36 (55,38%) детей от 1 месяца до 1 года. Из 29 новорожденных у 21 (72,41%) развилось КХА-ОПП, из 36 пациентов грудного возраста – у 15 (41,67%) ($p<0,05$). КХА-ОПП диагностировано из 65 детей у 36 (55,38%), из которых у 17 (47,22%) – 1 стадия AKIN, у 10 (27,78%) – 2 стадия AKIN, и у 9 (25%) – 3 стадия AKIN.

В табл. 5 представлены сравнительные данные оценки тяжести КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей.

Как видно из табл. 5, ОПП 2 ст. по AKIN установлена достоверно чаще у новорожденных в сравнении с грудными детьми.

У 39 детей (60%) выполнена коррекция ВПС в условиях ИК, у 26 детей (40%) – без использования

ИК. КХА-ОПП развилось после операций с ИК у 25 детей (64,10%), без ИК у 11 детей (42,31%).

Из представленных в табл. 6 данных следует, что не выявлено статистически значимых различий в частоте КХА-ОПП у новорожденных при операциях с использованием и без использования ИК ($p>0,05$) в сравнении с детьми грудного возраста ($p<0,001$).

Стадии КХА-ОПП (AKIN-критерии) по 6 категориям риска по RACHS: во 2-й из 12 детей у 3 диагностировано ОПП 1 стадии; в 3-й из 21 ребенка у 4 диагностировано ОПП 1 стадии, у 1 – ОПП 2 стадии, у 1 – ОПП 3 стадии; в 4-й из 19 детей у 5 диагностировано ОПП 1 стадии, у 5 – ОПП 2 стадии, у 5 – ОПП 3 стадии, в 5-й у 1 ребенка диагностировано ОПП 1 стадии; в 6-й из 12 детей у 4 диагностировано ОПП 1 стадии, у 4 – ОПП 2 стадии, у 3 – ОПП 3 стадии.

Выявлена частота КХА-ОПП у 36 пациентов в зависимости от 6 категорий риска по RACHS: 2-я

категория риска по RACHS-1 – 25%, 3-я категория риска – 28,57%, 4-я категория риска – 78,95%, 6-я категория риска – 91,67% (табл. 7).

В 3 категории риска по RACHS КХА-ОПП встречается чаще у новорожденных (45,45%) в отличие от детей грудного возраста (10%) ($p=0,049$). Статистически значимых различий частоты ОПП у новорожденных и детей грудного возраста в 4 и 6 категориях риска по RACHS не выявлено ($p>0,05$). Высокая частота развития ОПП в 4–6 категориях установлена как у новорожденных, так и у детей грудного возраста (табл. 8).

Повышение дооперационного уровня SCr диагностировано из 65 у 10 (15,39%) детей, из которых 8 перенесли транспортировку из других стационаров.

В группе новорожденных 29 детей диагностированы ВПС: синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) (7), коарктация аорты с гипоплазией дуги аорты/ перерыв дуги аорты (5), транспозиция магистральных сосудов (ТМС) (3), общий артериальный ствол (ОАС) (2), функционально единственный желудочек (ФЕЖ) (4), тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) (2), стеноз аортального клапана выраженной степени (1), атриовентрикулярная коммуникация (АВК) (2), двойное отхождение сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ) (2), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (1).

В группе 36 детей грудного возраста диагностированы ВПС: СГЛОС (5), коарктация аорты с

гипоплазией дуги аорты/ перерыв дуги аорты (2), ТМС (1), ОАС (1), ФЕЖ (2), ТАДЛВ (2), стеноз аортального клапана выраженной степени (3), АВК (3), двойное отхождение сосудов от правого желудочка (1), ДМЖП (8), тетрада Фалло (8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлены результаты сравнительного исследования развития КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей. Установлено, что развитие КХА-ОПП чаще наблюдалось у новорожденных в отличие от детей грудного возраста (72,41% и 41,67% соответственно).

На высокую частоту развития КХА-ОПП у новорожденных детей указывает С.Л. Morgan et al (2013) [7] и А. AlAbbas et al (2013) [9]. Однако, в литературе нам не встретилось данных сравнительного исследования частоты КХА-ОПП среди новорожденных и грудных детей.

Из 65 детей в 47,22% установлена 1 стадия ОПП, в 27,78% – 2 стадия ОПП, в 25% – 3 стадия ОПП по AKIN. Необходимо отметить, что у новорожденных и грудных детей чаще встречается 1 стадия ОПП. При сравнении групп новорожденных и грудных детей 2-ая стадия ОПП по AKIN установлена чаще у новорожденных в сравнении с грудными детьми.

У оперированных новорожденных нами не выявлено статистически значимых различий в частоте КХА-ОПП при операциях с использованием ИК и без использования ИК. Факт открытого

Таблица 7

Частота и тяжесть КХА-ОПП в 6 категориях риска по RACHS у новорожденных и грудных детей

Категория риска по RACHS	ОПП 1 стадия по AKIN	2 стадия ОПП по AKIN	3 стадия ОПП по AKIN
1 (n=0)	–	–	–
2 (n=12)	n=3 (25%)	–	–
3 (n=21)	n=4 (19,05%)	n=1 (4,76%)	n=1 (4,76%)
4 (n=19)	n=5 (26,32%)	n=5 (26,32%)	n=5 (26,32%)
5 (n=1)	n=1	–	–
6 (n=12)	n=4 (33,33%)	n=4 (33,33%)	n=3 (25%)

Таблица 8

Сравнительные данные частоты развития КХА-ОПП в 6 категориях риска по системе RACHS среди новорожденных и грудных детей

Категории по RACHS (n=65)	Группа новорожденных (n=29)		Группа грудных детей (n=36)		p
	Число новорожденных в группе/ количество детей с ОПП (n=21)	Процент КХА-ОПП	Число грудных детей в группе/ количество детей с ОПП (n=15)	Процент КХА-ОПП	
1 (n=0)	0	0	0	0	
2 (n=12)	0	0	у 3 из 12	25	
3 (n=21)	у 5 из 11	45,45	у 1 из 10	10	$p=0,049$
4 (n=19)	у 8 из 9	88,89	у 7 из 10	70	$>0,05$
5 (n=1)	0	0	1 (1)	-	
6 (n=12)	у 8 из 9	88,89	у 3 из 3	100	$>0,05$

кардиохирургического вмешательства у новорожденных определяет высокий риск развития ОПП.

В исследованиях показано, что высокие категории риска по системе RACHS связаны с риском развития КХА-ОПП у детей с ВПС [2–4, 7, 9, 14].

По данным S. Li et al (2012) [3], ОПП у детей в возрасте более 30 дней развилось в 43% и 44% с категориями риска 2 и 3 по системе RACHS соответственно, в 75% у пациентов с категорией риска 4 по системе RACHS. Однако, в исследовании S. Li et al (2012) не рассматривалась группа новорожденных, что привело к исключению категорий риска 5 и 6 по RACHS. К категориям 5 и 6 по RACHS относятся ВПС, требующие коррекции в периоде новорожденности (аномалия Эбштейна, общий артериальный ствол, синдром гипоплазии левых отделов).

Мы стратифицировали степень тяжести КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей в 6 категориях системы RACHS. Нами установлена высокая частота развития КХА-ОПП в 4–6 категориях системы RACHS (группы высокой категории сложности кардиохирургических вмешательств, требующих использования длительного искусственного кровообращения) у новорожденных и грудных детей.

Следует отметить, что у новорожденных детей чаще встречались критические (с дуктус-зависимым системным кровотоком) ВПС, такие как синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), коарктация аорты с гипоплазией дуги аорты, перерыв дуги аорты, а у грудных детей – тетрада Фалло и дефект межжелудочковой перегородки. При синдроме гипоплазии левых отделов сердца и других формах ВПС с физиологией единого желудочка требуется многоэтапная кардиохирургическая коррекция.

J. H. Wong et al (2016) указывают на то, что пациенты с СГЛОС и другими ВПС, сопровождающимися обструкцией левых отделов сердца, во время 1 этапа хирургического лечения (операция Норвуда) находятся в группе риска по развитию тяжелой степени КХА-ОПП [20]. Также авторами установлено, что развитие тяжелой степени КХА-ОПП после 1 этапа кардиохирургического лечения сопровождалось повышенным риском развития тяжелой степени КХА-ОПП после второго этапа кардиохирургического лечения [20].

Следует отметить, что среди исследованных нами новорожденных и грудных детей с ВПС, развивших КХА-ОПП, 10 (27,78%) уже имели проявления ОПП до оперативного вмешательства. Из 10 детей 8 (80%) с критическими ВПС были транспортированы из других стационаров.

Наиболее частыми у новорожденных и детей грудного возраста с повышенным дооперационным уровнем креатинина являлись критические ВПС с обструкцией левых отделов сердца (критическая коарктация аорты, синдром гипоплазии левых отделов сердца). Поздняя диагностика и неправильная тактика ведения критических ВПС на предыдущих этапах оказания медицинской помощи могли обусловить развитие ОПП до кардиохирургической операции у 8 из 10 детей.

Мы, как и другие авторы, считаем, что высокая категория сложности кардиохирургических вмешательств, требующая использования длительного искусственного кровообращения у новорожденных и грудных детей с критическими ВПС, обуславливает высокий риск развития тяжелой степени КХА-ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота развития КХА-ОПП у новорожденных детей с ВПС является серьезной общей проблемой современной кардиореаниматологии, кардиохирургии, нефрологии и неонатологии. Распределение пациентов по категориям RACHS позволяет прогнозировать риск развития и тяжесть КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей. С целью прогнозирования риска летального исхода и развития КХА-ОПП у новорожденных и грудных детей с ВПС рекомендовано внедрить в практику прогностическую систему RACHS. Пренатальная диагностика критических ВПС и планирование родоразрешения в условиях специализированного перинатального центра с кардиохирургической реанимацией новорожденных позволит снизить риск развития ОПП до оперативного вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009; 76:885–892
2. Krawczeski CD, Vandevorde RG, Kathman T et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1552–1557
3. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery—a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39(6):1493–1499
4. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:368–374
5. Toth R, Breuer T, Cserep Z et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1984–1990
6. Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD et al. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2012;

94:1589–1595

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

8. Taylor ML, Carmona F, Thiagarajan RR et al. Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146:146–152

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

10. Ricci Z, Di Nardo M, Iacolla C et al. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34:1404–1408

11. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1265–1272

12. Joan Sanchez-de-Toledo, Alba Perez-Ortiz, Laura Gil et al. Abella Early Initiation of Renal Replacement Therapy in Pediatric Heart Surgery Is Associated with Lower Mortality. *Pediatr Cardiol* 2016; 37(4):623–628

13. Kurt D. Piggott, Meshal Soni, William M. Decampoli et al. Pourmoghadam Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2015; 6(3): 401–406

14. Kwiatkowski D.M. and Krawczeski C.D. Acute Kidney Injury after cardiovascular surgery in children. In Perioperative Kidney Injury: Principles of Risk Assessment, Diagnosis and Treatment. Editors C.V.Thakar, C.V. Parikh, Springer 2015; 99–109

15. D. Klauwer, C. Neuhauser, J. Thul, R. Zimmermann. Pädiatrische Intensivmedizin – Kinderkardiologische Praxis. Copyright by Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 2013; 93–125

16. Селиверстова АА, Савенкова НД, Марченко СП, Наумов АБ. Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек у детей. *Нефрология* 2016; 20 (3): 17–27 [Seliverstova AA, Savenkova ND, Marchenko SP, Naumov AB Kardiohirurgicheski-associirovannoe ostroe povregdenie почек u detej. *Nephrologija* 2016; 20 (3); 17–27]

17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31

18. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(1):110–118

19. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(1):97–104

20. J. H. Wong, D. T. Selewski, S. Yu et al. DeWitt Severe Acute Kidney Injury Following Stage 1 Norwood Palliation: Effect on Outcomes and Risk of Severe Acute Kidney Injury at Subsequent Surgical Stages. *Pediatric Critical Care Medicine* 2016; 20(30): 1–9

Сведения об авторах:

Селиверстова Анастасия Алексеевна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. Врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники СПбГПМУ, аспирант кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел. (812) 416-53-99, E-mail: alisa-0072006@yandex.ru

Anastasia A.Seliverstova MD

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Cardiologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of children with cardiac surgical pathology clinic of St-Petersburg State Pediatric Medical University, Postgraduate The Department of faculty Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Зав.каф. факультетской педиатрии, д.м.н., профессор. Тел. 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru
Prof. Nadezhda D.Savenkova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation
The Head of Department of faculty pediatrics of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Академик РАН, Хубулава Геннадий Григорьевич

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, профессор, д.м.н. Тел. (812) 275-73-84; E-mail: ggkh07@rambler.ru

Academician of RAS Gennadij G. Hubulava MD, PhD, DMedSci, Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University The Head of Department of Cardiovascular Surgery of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone (812) 275-73-84; E-mail: ggkh07@rambler.ru

Проф. Марченко Сергей Павлович

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии. Тел. (812) 275-73-84; E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

Prof. Sergey P.Marchenko MD PhD, DMedSci

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University Department of Cardiovascular Surgery of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone (812) 275-73-84; E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

Наумов Алексей Борисович

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заведующий отделением анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники СПбГПМУ. Тел. (812) 416-53-99, E-mail: naumov99@gmail.com

Naumov Aleksey B. MD

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of children with cardiac surgical pathology clinic of St-Petersburg State Pediatric Medical University. Phone: (812) 416-53-99; E-mail: naumov99@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© Е.А.Гревцева, Т.Л.Настаушева, Г.Г.Волосовец, Н.Б.Юдина, 2017
 УДК 616.1-053.32 : 616.61-001
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-61-68

Е.А. Гревцева^{1,2}, Т.Л. Настаушева^{1,2}, Г.Г. Волосовец¹, Н.Б. Юдина²

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ²Воронежская областная детская клиническая больница №1, Россия

E.A. Grevtseva^{1,2}, T.L. Nastausheva^{1,2}, G.G. Volosovets¹, N.B. Yudina²

ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN WITH LEUKEMIA

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, ²regional children's clinical hospital № 1, Voronezh, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценка частоты и течения острого повреждения почек (ОПП) у детей на различных этапах терапии лейкозов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было включено 143 ребенка с различными вариантами лейкоза, получавшими лечение на базе онкогематологического отделения химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1 за период с 01.2008г. по 01.2014г. Наблюдение проводилось на 4-х этапах: до назначения полихимиотерапии (ПХТ), на этапе интенсивной ПХТ, в период поддерживающей ПХТ и на этапе после окончания лечения в периоде стойкой ремиссии. ОПП диагностировали с учетом уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина сыворотки крови, превышающих нормальные значения как минимум в 1,5 раза (на 25%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ОПП диагностировано у 109 детей (76,2%) из 143 обследованных, причем стадия риска ОПП (Risk) выявлена у 44 детей (30,8%), стадия повреждения (Injury) – у 46 детей (32,2%), стадия недостаточности (Failure) – у 19 детей (13,3%). ОПП отмечалось на всех этапах терапии, но максимально часто (у 77 из 89 детей, 86,5%) – на этапе интенсивного лечения. У 16 из 30 детей (53,3%), наблюдавшихся на всех этапах терапии, ОПП различных стадий регистрировалось неоднократно, максимально до 4 раз. За период наблюдения летальный исход наблюдался у 20 пациентов, в основном в периоде интенсивной ПХТ, у всех было ОПП средней и тяжелой степени тяжести: 8 – стадия Injury, 12 – стадия Failure. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОПП достаточно часто регистрируется у детей с лейкозами, максимально часто на этапе интенсивной ПХТ. Развитие ОПП ухудшает прогноз лейкоза у детей в отношении выживаемости. У одного и того же пациента возможно неоднократное развитие ОПП на разных этапах лечения.

Ключевые слова: острое повреждение почек, лейкозы, дети.

ABSTRACT

THE AIM. Evaluation of frequency and course of acute kidney injury (AKI) in children with leukemia at the different stages of therapy. **PATIENTS AND METHODS.** In our study we included 143 children with different variants of leukemia receiving polychemotherapy (PCHT) at oncohematological unit of VRCH №1 for the period from 01.2008 to 01.2014 year. The observation was conducted at 4 stages: before polychemotherapy (PCHT), during intensive PCHT, during maintaining PCHT, after the end of the treatment during stable remission. AKI was diagnosed with regard to the level of glomerular filtration rate (GFR) and serum creatinine which were decreased and increased respectively minimum in 1.5 times (25%). **RESULTS:** We diagnosed AKI in 109 children (76,2 %) from 143 observed patients, Risk stage was found in 44 children (30,8 %), the stage of Injury – in 46 children (32,2 %), the stage of Failure – in 19 children (13,3%). AKI was noted at all phases of chemotherapy, maximum at the stage of intensive PCHT (in 77 from 89 children, 86,5 %). In 16 from 30 children (53,3 %) observed during all phases of treatment AKI registered several times (maximum 4 times). During the period of observation the fatal outcome was registered in 20 children (more often in the period of intensive PCHT); all of them had moderate and severe stages of AKI: 8 patients – stage Injury, 12 – stage Failure. **CONCLUSION.** AKI was registered quite often in children with leukemia, the most frequent at the stage of intensive PCHT. Development of AKI aggravates prognosis of leukemia in children in relation to survival. The patient with leukemia can develop AKI several times during different stages of PCHT and after the end of treatment.

Key words: acute kidney injury, leukemia, children.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является состоянием, развитие которого может быть обусловлено различными заболеваниями, лечебными и диагностическими мероприятиями. Не менее

широко представлена его клиническая картина: от субклинического течения до тяжелой олиго/анурии. Прогноз при ОПП в разных возрастных группах имеет свои особенности. В то время, как у взрослых ОПП чаще протекает с восстановлением почечных функций, у детей обычно отмечается формирование хронической болезни почек (ХБП) с медленным ухудшением почечных функций [1–3].

Гревцева Е.А. 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114. Онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1. Тел. : (473) 253-9267, E-mail: grievstieva85@mail.ru

По данным различных исследований, распространенность ОПП у госпитализированных в реанимационное отделение детей колеблется от 5% до 20–30%; смертность среди них составляет от 40 до 90% [4, 5]. В экономически благополучных странах основная роль в развитии ОПП принадлежит неинфекционным факторам (гипоксический ишемическое повреждение почек, нефротоксичность) и сепсису, но не первичным заболеваниям почек [1, 3, 6].

Прогноз ОПП зависит от его основной причины. Дети, у которых ОПП является составной частью полиорганной недостаточности, имеют гораздо более высокий уровень смертности [1, 6, 8, 9]. У детей с нефротоксическим и гипоксическим ОПП без недостаточности других органов функции почек обычно восстанавливаются до нормы. Однако, недавние исследования демонстрируют, что даже острые гипоксический ишемические и нефротоксические повреждения почек у детей могут привести к развитию хронической болезни почек (ХБП) в более позднее время [1, 6–9]. По рекомендации Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) пациенты после перенесенного ОПП должны наблюдаться в течение трех месяцев для оценки степени восстановления функции почек, повторного ОПП или развития ХБП [10]. Ряд исследований показывают необходимость наблюдения детей, перенесших ОПП, в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и возможного исхода в ХБП [3, 11].

Повреждение почек, вызванное опухолевыми агентами и нефротоксичными препаратами – ведущая причина ОПП у детей онкогематологического профиля. У пациентов, которым не проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ОПП может быть обусловлена мочекишечной нефропатией и/или синдромом лизиса опухолевых клеток на фоне химиотерапии. Описаны случаи синдрома лизиса опухоли с развитием ОПП на фоне химиотерапии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [12, 13].

Первичная опухолевая инфильтрация почек у детей с ОЛЛ является достаточно редким явлением. Dogan M. в 2010г. описал случай манифестации В-клеточного ОЛЛ с повреждением почек и развитием ОПП у мальчика 14 лет [14]. Biro E. с соавт. представили случай острого тубулоинтерстициального нефрита, ассоциированного с ОПП, подтвержденного лабораторными исследованиями и биопсией почки, при манифестации Т-клеточного ОЛЛ [15].

В настоящее время в нашей стране в терапии лейкозов достигнуты значительные успехи – бесспорной выживаемость больных детей увеличилась до 75–80%. Наравне с международным протоколом лечения ОЛЛ (ALL-BFM) успешно применяется собственный протокол терапии ОЛЛ (ALL-MB), разработанный совместно с клиникой «Шарите» (Германия). Тем не менее, терапия лейкозов остается интенсивной и высокотоксичной, в том числе и для почки, и основная задача ис-

Таблица 1

Нефротоксический эффект основных препаратов терапии лейкозов у детей и пути его профилактики

Лекарственный препарат	Нефротоксический эффект	Пути профилактики
Глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон)	ОПН после резкой отмены	Соблюдение режимов введения и отмены
Винкристин	Образование мочевой кислоты с последующей гиперурикемией, гиперурикемическая нефропатия	Гидратация глюкозо-солевыми растворами 1:1, 3л/м ² /сут + диуретик
Аспарагиназа	Гиперурикемическая нефропатия, канальцевая токсичность препарата отмечена на 3-й день после введения при терапии ОЛЛ	8-24 часовая инфузия глюкозо-солевых растворов 1:1, 3л/м ² /сут
Адриамицин, даунорубин, доксорубин	Гиперурикемическая нефропатия, химический цистит	Гидратация глюкозо-солевыми растворами 1:1, 3л/м ² /сут + диуретик
Цитарабин (Цитозар)	Гиперурикемическая нефропатия, задержка мочи, тубулярная нефропатия	Глюкозо-солевые растворы 1:1, 3л/м ² /сут + 7,5% KCl + фуросемид при задержке диуреза > 200 мл/м ² за 6 часов
Метотрексат	Преципитация его метаболитов в канальцах с развитием ОПН в 1,8%, острая мочекишечная нефропатия	Гидратация + ощелачивание, кальция фолиат (лейковорин)
Ифосфамид	Острый тубулярный некроз, канальцевые дисфункции, снижение СКФ	Гидратация + уромитексан (месна)
Циклофосфамид	Уротоксическое действие – метаболит акролеин приводит к развитию геморрагического цистита	
	Тубулярная токсичность, максимальна в конце лечения и в течение 1 года после окончания терапии	

следователей – добиться не только повышения эффективности терапии, но и уменьшения ее токсичности [16,17].

В табл. 1 приведены данные о нефротоксичности основных препаратов терапии лейкозов и путях ее терапии и профилактики.

В педиатрической онкогематологии начинают использоваться ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, дезатиниб, квазартиниб), которые у взрослых пациентов могут способствовать артериальной гипертензии, протеинурии, ОПП, тромботической микроангиопатии. Ruebner R.L. и соавторы представили развитие нефротического синдрома у четырех детей со злокачественными новообразованиями: хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и ОЛЛ на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы [18]. Проведенные нами исследования у детей с лимфомами показали, что развитие ОПП увеличивает вероятность летальности пациентов [19]. И все-таки данные о частоте развития ОПП у детей с лейкозами единичны и разноречивы. Поэтому выявление частоты развития и тяжести ОПП на различных этапах терапии лейкозов будет способствовать повышению эффективности терапии и профилактики этого грозного осложнения.

Цель исследования: оценка частоты и течения ОПП у детей на различных этапах терапии лейкозов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 143 пациента, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1 за период с 01.2008г. по 01.2014г. с установленным диагнозом «лейкоз» в возрасте от 10 дней до 17,5 лет (средний возраст $6 \pm 2,9$ лет). Среди детей было 80 мальчиков (55,9%) и 63 девочки (44,1%). Больные наблюдались в динамике от 1 года до 6 лет.

Дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) составили большинство больных – 119 (83,2%), с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) наблюдалось 18 пациентов (12,6%), с хроническим миелобластным лейкозом (ХМЛ) – 3 ребенка (2,1%), другими вариантами лейкоза – 3 ребенка (2,1%).

Лечение детей с ОЛЛ осуществляли по международным протоколам: группы BFM («Berlin-Frankfurt-Münster») и группы MB («Москва – Берлин»), а также EsPhALL у 1 ребенка с Ph-позитивным ОЛЛ. Пациенты с ОМЛ получали терапию по разным протоколам для ОМЛ. Пациенты с ХМЛ после установления окончательного диагноза в фазу хронизации получали постоянное лечение препаратом «Гливек». При рецидиве заболевания проводилось лечение по протоколам ALL REZ BFM-2002, FLAG или по индивидуально подобранной программе.

Диагностическое обследование включало физикальный осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного, спинного мозга).

С целью уточнения основного диагноза проводилось морфологическое исследование пунктата костного мозга, ликвора, трепанобиоптата, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/иммуногистохимическое исследования пунктата костного мозга.

Уровень креатинина сыворотки крови измерялся кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась расчетным методом по формуле Schwartz G.J. Стадию ОПП определяли согласно педиатрическим критериям rRIFLE (табл. 2).

Мы определяли 3 стадии ОПП, так как с 2011г.

Таблица 2

Педиатрическая модификация rRIFLE критериев ОПП Akcan-Arikan A et al., 2007 [20]

	Оцененный клиренс креатинина по формуле Schwartz (СКФ)	Диурез
Risk (риск)	Снижение СКФ более чем на 25% (и/или нарастание Scr x 1,5 раза)	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 8 часов
Injury (повреждение)	Снижение СКФ более чем на 50% (и/или нарастание Scr x 2 раза)	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 16 часов
Failure (недостаточность)	Снижение СКФ более чем на 75% или < 35 мл/мин/1,73 м ² (и/или нарастание Scr x 3 раза)	Диурез < 0,3 мл/кг/час x 24 часов или анурия x 12 часов
Loss (потеря функции почек)	Персистирующая недостаточность > 4 недель	
End stage renal disease (терминальная почечная недостаточность)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

стадии «потери функции почек» и «терминальной почечной недостаточности» (4-ю и 5-ю) считают исходами ОПП [21].

Для определения стадии ОПП мы использовали два критерия: СКФ и уровень креатинина сыворотки крови. Увеличение уровня креатинина и снижение СКФ считали от нормативных значений [20]. Критерий диуреза мы не учитывали, так как все дети получали гидратацию большим объемом жидкости (до 3–5 л/м²/сутки), особенно в период интенсивной ПХТ.

Все больные были разделены на группы согласно этапу терапии: этап первичного поступления до начала ПХТ, этап интенсивной ПХТ, этап поддерживающей ХТ и этап после окончания ПХТ – период ремиссии основного заболевания.

На этапе до начала ПХТ обследованы 73 ребенка в возрасте от 10 дней до 17 лет (средний возраст 6,6±4,8 лет), из них 39 мальчиков (53,4%) и 34 девочки (46,6%), с ОЛЛ – 56 детей, с ОМЛ – 14 детей, с ХМЛ – 1 ребенок, с другими вариантами – 2 ребенка. На этапе интенсивной ПХТ наблюдалось 89 детей, среди них с ОЛЛ – 76 детей, с ОМЛ – 11 детей, с ХМЛ и с редкими вариантами лейкоза – по 1 ребенку. Возраст пациентов этой группы составил от 2 месяцев до 17 лет (в среднем – 6,4±4,6 лет), среди них было 43 мальчика (48,3%) и 46 девочек (51,7%). На этапе поддерживающей ХТ обследовано 65 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем – 7,3±4,2 лет), из них 42 мальчика (64,6%) и 23 девочки (34,4%). Варианты лейкоза в данной группе были следующими: ОЛЛ – 58 детей, ОМЛ – 5 детей, ХМЛ – 2 ребенка. На этапе после завершения терапии (в периоде стойкой ремиссии основного заболевания) исследования проведены у 64 пациентов, в возрасте от 1,3 до 17 лет (в среднем – 11,1±4,7 лет), из них у 40 мальчиков (62,5%) и у 24 девочки (37,5%), с ОЛЛ – 57 детей, с ОМЛ – 6 детей, с ХМЛ – 1 ребенок. На всех этапах терапии обследовано 30 детей.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.1» («StatSoft», США). Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка для малых выборок и критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорс, если объем выборки превышал 30 наблюдений. Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение (M±SD), при асимметричном – в виде медиана и 95% доверительный интервал (ДИ). При нормальном распределении признака для выяв-

ления статистически значимых различий количественных признаков в группах с ОПП различной тяжести использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Ньюмена-Кейлса для парных сравнений. В случае малого объема данных или асимметричном распределении выборки использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса или при поиске различий между двумя независимыми группами – U критерий Манна-Уитни. Анализ различий частоты встречаемости исследуемых признаков проводится по χ^2 -критерию с 5% уровнем значимости при принятии гипотез. Поправка Йетса использовалась при сравнении групп с малым числом наблюдений. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей группе детей с лейкозами ОПП диагностировано у 109 (76,2%) из 143 обследованных, то есть у 34 пациентов (23,8%) признаков ОПП не было выявлено ни на одном из этапов терапии. Первая стадия ОПП (Risk) была диагностирована у 44 детей (30,8%), вторая стадия (Injury) – у 46 детей (32,2%), третья стадия (Failure) установлена у 19 детей (13,3%).

Среди выживших 123 детей (86,0%) ОПП установлено у 89 обследованных (72,4%), у них в основном наблюдались ранние стадии ОПП (Risk и Injury) – 44 ребенка (35,8%) и 38 детей (30,9%), соответственно; значительно реже отмечена стадия Failure – у 7 детей (5,7%). За период наблюдения заболевание закончилось летальным исходом у 20 пациентов (13,9%), у всех 20 имело место ОПП: у 8 детей (5,6%) на стадии Injury (средней степени тяжести), у 12 детей (8,3%) – на стадии Failure (тяжелой степени тяжести).

У 116 детей (81,1%) получена ремиссия, из них у 82 детей (70,7%) зарегистрировано ОПП: стадия Risk у 40 детей (34,5%) и стадия Injury у 35 детей (30,2%), гораздо реже регистрировалась ОПП на стадии Failure – 7 детей (6%).

Рецидив основного заболевания отмечен у 11 детей (7,7%) из 143 обследованных, все эти дети имели ОПП: 4 пациента на стадии Risk, 7 – на стадии Injury.

На этапе до начала химиотерапии наблюдалось 73 пациента (рис. 1).

В группу без ОПП были отнесены 40 детей (55%), признаки ОПП имели 33 ребенка (45%): Risk – 19 детей (26%), Injury – 12 детей (16%), Failure – 2 детей (3%). Необходимо отметить, что

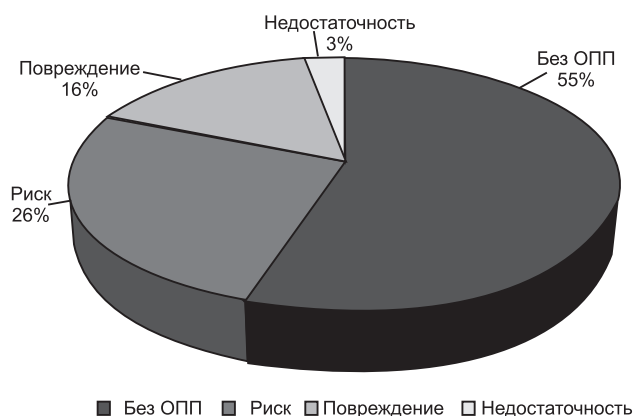


Рис. 1. Стадии ОПП на этапе первичного поступления больных с лейкозами.

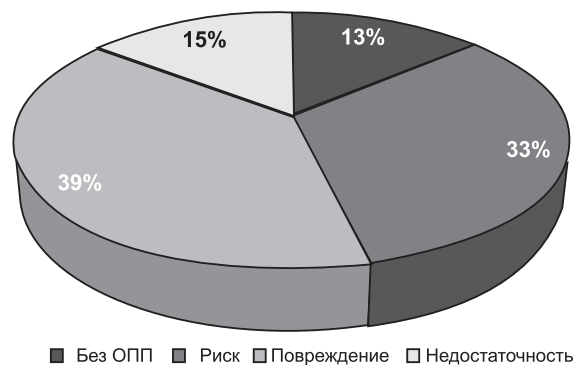


Рис. 2. Стадии ОПП на этапе интенсивной ПХТ больных с лейкозами.

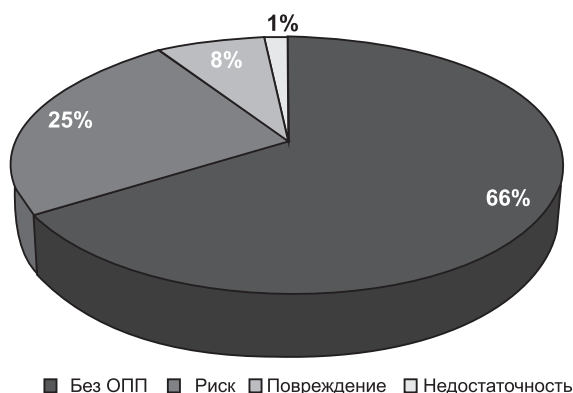


Рис. 3. Стадии ОПП на этапе поддерживающей терапии больных с лейкозами.

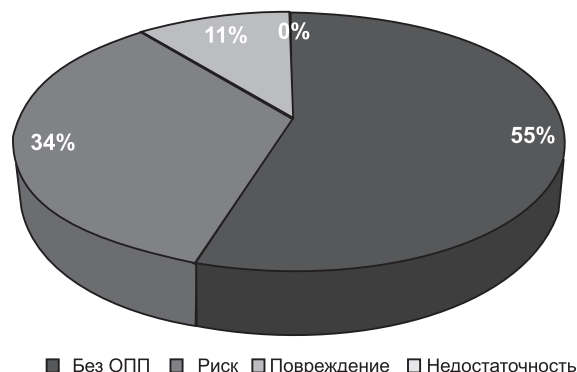


Рис. 4. Стадии ОПП на этапе после окончания лечения больных с лейкозами.

ОПП в стадиях Injury и Failure отмечалось у пациентов с лейкозами и развившимся на их фоне бактериальным инфекционным процессом.

На этапе интенсивной ПХТ в группе из 89 пациентов признаки ОПП зарегистрированы у 77 детей (86,5%) (рис. 2).

Стадия Risk отмечена у 29 детей (32,6%), Injury – у 35 детей (39,3%), Failure – у 13 детей (14,6%). На этапе поддерживающей терапии признаки ОПП зарегистрированы у 22 детей (33,8%) из 65 обследованных: стадия Risk – 16 детей (24,6%), Injury – у 5 детей (7,7%), Failure – у 1 ребенка (1,5%), у которого впоследствии случился летальный исход на фоне развившегося сепсиса (рис. 3).

На этапе после окончания химиотерапии у 29 пациентов (45,3%) из 64 обследованных имели ОПП начальных стадий: Risk – 22 ребенка (34,4%), Injury – 7 детей (10,9%) (рис. 4). Стадия Injury отмечена только у детей, имевших инфекционные осложнения, и у 3-х детей, которые впоследствии имели рецидив лейкоза.

На этапе до начала ПХТ у одного ребенка с

ОПП в стадии Failure случился летальный исход; у него фиксировалось развитие полиорганной недостаточности на фоне сепсиса. На этапе интенсивной терапии летальный исход имели 18 детей (ОПП: Injury – 8 детей, Failure – 10 детей), у 3-х пациентов отмечен синдром острого лизиса опухоли, у 1 ребенка – первично-рефрактерное течение заболевания, у остальных – инфекционные осложнения, сепсис. В эту же группу вошли 2 детей со стадией ОПП Injury с рецидивом лейкоза (ОЛЛ и ОМЛ), получавших противорецидивную терапию и имевших прогрессирующее и непрерывно-рецидивирующее рефрактерное течение заболевания, и 1 ребенок с ОПП в стадии Failure, имевший прогрессию ХМЛ, первично рефрактерное течение. На этапе поддерживающей терапии заболевание закончилось летальным исходом у одного ребенка с ОПП в стадии Failure на фоне сепсиса.

По результатам анализа протокольной терапии можно отметить, что увеличение уровня креатинина сыворотки крови выявлялось в большей степени на более интенсивных протоколах лечения и

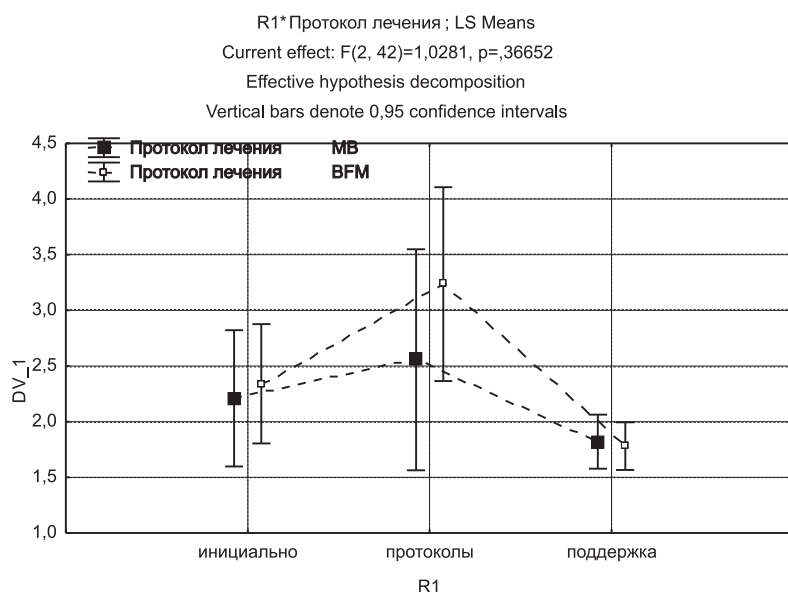


Рис. 5. Уровень креатинина сыворотки крови при различных протоколах лечения лейкозов ($p=0,366$). Примечание. Протокол MB включает все модификации протоколов группы MB, использованные у обследованных детей. Протокол BFM включает все модификации протоколов группы BFM, использованные у обследованных детей.

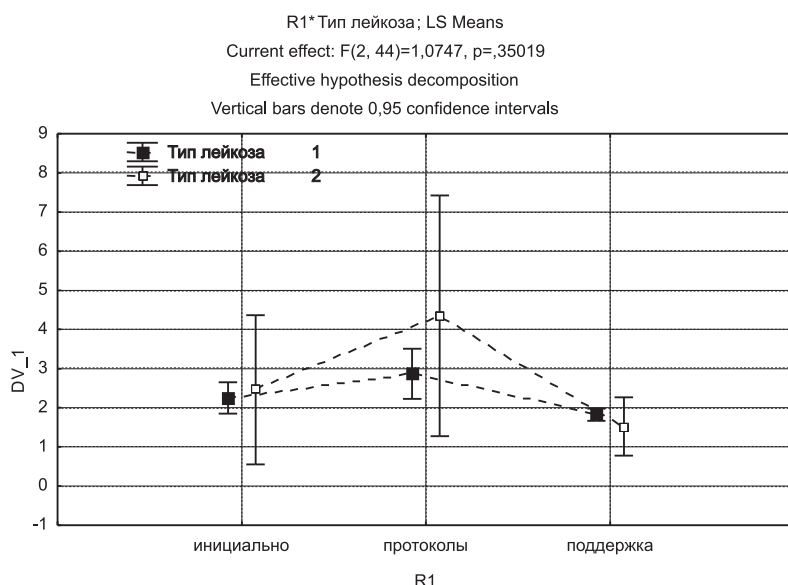


Рис. 6. Уровень креатинина сыворотки крови при различных вариантах лейкоза ($p=0,350$). Примечание. Тип лейкоза 1 – острый лимфобластный лейкоз, тип лейкоза 2 – острый миелобластный лейкоз.

при миелобластном варианте лейкоза, но эти данные статистически не были достоверными (рис. 5, 6).

В динамике на всех этапах терапии наблюдались 30 пациентов из 143 (21,0%). У большинства из них (26 детей, 86,7%) выявлено ОПП: стадия Risk – 7 детей (23,3%), Injury – 17 детей (56,7%), Failure – 2 ребенка (6,7%). У 16 детей (53,3%) из 30 обследованных ОПП за период наблюдения регистрировалось на нескольких этапах (от 2 до 4 этапов): на 2-х этапах – 8 детей (I+R – 4, R+F –

1, R+R – 3), на 3-х этапах – 6 детей (I+F+R – 1, R+R+R – 1, R+I+R – 2, I+R+O+I – 1, R+R+O+I – 1), на 4-х этапах – 2 ребенка (R+I+R+R). Тяжелая стадия ОПП (F) выявлялась на этапе интенсивной терапии, у 2-х детей – на фоне противорецидивной терапии. На остальных этапах отмечались более легкие стадии ОПП. У 4 детей (13,3%) стадия ОПП Risk выявлялась в периоде ремиссии лейкоза, на этапе после окончания терапии. Двое детей (6,7%), имевших ОПП в стадии Injury на этапе после окончания химиотерапии, развили впоследствии рецидив лейкоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что ОПП часто развивается у детей при лейкозах. В литературе есть данные о частоте развития ОПП у взрослых пациентов: в 43% случаев при лейкозах и лимфомах [22], в 15–60% – при трансплантации стволовых клеток [23]. Весьма немногочисленны данные о частоте развития ОПП у пациентов детского и подросткового возраста с лейкозами, причем они достаточно разноречивы. Например, отмечено развитие ОПП в 56,3% у детей после противоопухолевой терапии [24]. B.S. Lee, R. Rossi, R. Skinner указывают на частоту развития ОПП в 30–70% при гемобластозах у детей [25–27].

Полученный нами достаточно высокий процент детей с ОПП обусловлен, по всей видимости, учетом более легких стадий (Risk, Injury) у большинства больных, гораздо реже нами отмечена тяжелая стадия (Failure), что, возможно, связано с проводимой сопроводительной терапией. Большая частота и более тяжелые стадии ОПП нами отмечены на этапе интенсивной ПХТ, что закономерно, учитывая особенности протокольной терапии лейкозов, включающей как моновведение препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, так и введение их комбинаций. В протоколы терапии лейкозов включены такие нефротоксичные препараты, как ифосфамид, циклофосфамид, высокодозный метотрексат (более 1 г/м²), высоко-

дозный цитозинарабинозид [16, 28, 29]. Острое токсическое действие лекарственных препаратов клинически варьирует от обратимого снижения функции почек до развития острой почечной недостаточности [24, 30–33].

Наше исследование показало, что ОПП может снижать выживаемость детей с лейкозами. У всех умерших пациентов и детей с рецидивами лейкоза отмечалось развитие ОПП средней и тяжелых стадий. Легкой стадии ОПП у детей с летальным исходом не выявлено. У 63,2% пациентов со стадией ОПП Failure имел место летальный исход.

Анализ непрерывно наблюдавшихся пациентов на всех этапах терапии лейкозов показал возможность неоднократного развития ОПП разных стадий, что, скорее всего, связано не только с нефротоксичностью применяемых препаратов, но и с инфекционными осложнениями терапии. Однако достоверной связи развития ОПП с применяемым протоколом лечения или типом лейкоза нами не выявлено. Хотя тенденция к более высокому уровню креатинина сыворотки крови при более интенсивной полихимиотерапии была установлена в настоящем исследовании.

Выявление ОПП на более легких стадиях – Risk и Injury после окончания терапии в периоде ремиссии лейкоза может быть связано с формированием хронической болезни почек после перенесенного неоднократно ОПП; таким больным, по всей видимости, требуется наблюдение нефролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОПП часто возникает у детей на различных этапах терапии лейкозов, влияет на выживаемость детей при данной патологии и требует динамического наблюдения вышедших в ремиссию пациентов как группы риска по развитию ХБП в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и, возможно, проведения нефропротективной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 253–263
2. Bresolin N, Blanchini AP, Haas CA. Pediatric Acute Kidney Injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (3): 485–492
3. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29–40
4. Freire KM, Bresolin NL, Farah AC et al. Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010; 22(2): 166–174
5. Han WK, Waikar SS, Johnson A et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863–869
6. Bunchman TE. Treatment of acute kidney injury in children: from conservative management to renal replacement therapy. *Nature Clinical Practice NEPHROLOGY* 2008; 4 (9) – [электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <https://www.nature.com/clinicalpractice/neph> (дата обращения 05.09.2015)
7. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM et al. 1–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 184–189
8. Symons JM. Moving beyond supportive care – current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (2):173–181
9. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(6): 922–929
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; (2) Issue 1: 1–126
11. Савенкова НД, Панков ЕА. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология* 2015; 19 (3): 9–19. [Savenkova ND, Pankov YeA. Nereshennyye problemy ostrogo povrezhdeniya pochek u detey. *Nefrologiya* 2015; 19 (3): 9–19]
12. LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 132–135
13. Howard SC, Deborah JP, Pui C.-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844–1854
14. Dogan M, Bay A, Bora A et al. Massively enlarged kidneys due to leukemic infiltration in a child. *European Journal of General Medicine* 2010; 7(1): 114–117
15. Biro E, Szikszay E, Pethő-Orosz P et al. Acute interstitial nephritis in T-cell leukemia in a pediatric patient. *Pediatr Int* 2016; [электронный ресурс] – Режим доступа. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594450> (дата обращения 8.09.2016)
16. Литвинов ДВ, Карелин АФ, Романова КИ с соавт. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Pediatr Hematology/Oncology* 2015; 10 (111):30–37 [Litvinov DV, Karelin AF, Romanova KI s soavt. Lecheniye ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey: sovremennyye vozmozhnosti i nereshennyye problemy]
17. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 856–863
18. Ruebner RL, Copelovitch L, Evageliou NF et al. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(5): 863–869
19. Рябова ЕА, Настаушева ТЛ, Гревцева ЕА. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах. *Российский вестник перинат. и педиатрии* 2013; (1):64–69 [Ryabova YeA, Nastaushcheva TL, Grevtseva YeA. Porazheniye pochek pri limfome Khodzhekina i nekhodzhekinskih limfomakh. *Rossysky vestnik perinat. i pediatrii* 2013; (1):.64–69]
20. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1028–1035
21. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1):29–40
22. Luciano RL, Brewster UC. Kidney Involvement in Leukemia and Lymphoma. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014; 21(1):27–35
23. Смирнов КА, Добронравов ВА. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Нефрология* 2014; 18(6):26–42 [Smirnov KA, Dobronravov VA. Ostroye povrezhdeniye pochek pri transplantatsii gemopoieticheskikh stvolovykh kletok. *Nefrologiya* 2014; 18(6):26–42]
24. Zubowska M, Wyka K, Fendler W et al. Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Disease Markers* 2013; 35: 811–818
25. Lee BS, Lee JH, Kang HG et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(10): 796–799

26. Rossi R, Pleyer J, Schäfers P et al. Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 32 (3): 177–182
27. Skinner R, Sharkey IM, Pearson ADJ, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11 (1): 173–190
28. Ellis D, Avner ED et al. Renal function and somatic growth in pediatric cadaveric renal transplantation with cyclosporine-prednisone immunosuppression. *Am J Dis Child* 1985; 139(11):1161-1167
29. Kolenova A, Maloney KW, Hunger SP. Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myeloid Leukemia in Lymphoid Blast Crisis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(6):193-195
30. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46(7): 229-241
31. Тареева ИЕ Лекарственные поражения почек. *Тер арх* 1987; 59(8): 131-135 [Tareyeva IYE Lekarstvennye porazheniya pochk. Ter. arkh. 1987; 59(8): 131-135]
32. Коpecна L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bratisl Lek Listy* 2001;102 (8): 357-360
33. Pedrosa DC, Neves FM, Meneses GC et al. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. *Pediatric Nephrology* 2015; 30: 2207-2213

Сведения об авторах:

Гревцева Евгения Александровна
394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114. Онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1, врач-гематолог. Тел.: (473) 253-92-67, E-mail: grievtsieva85@mail.ru
Evgenia A. Grevtseva
Affiliations: 394087, Russia, Voronezh, street of Lomonosov, d. 114. Voronezh regional children's clinical hospital №1, Hematological department, hematologist. Phone: (473) 253-92-67, E-mail: grievtsieva85@mail.ru

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д.м.н.
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, профессор. Тел.: (473) 252-54-89, (473) 252-02-51, E-mail: nastat53@mail.ru

Prof. Tatiana L. Nastausheva MD, PhD, DMedSci.,
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 10. Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Department of hospital and polyclinic Pediatrics. Phone: (473) 252-54-89, (473) 252-02-51, E-mail: nastat53@mail.ru

Юдина Наталья Борисовна
394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114. Онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1, зав. отделением, врач-онколог. Тел.: (473) 253-92-67, E-mail: n.yudina@list.ru
Natalia B. Yudina

Affiliations: 394087, Voronezh, street of Lomonosov, d. 114. Voronezh regional children's clinical hospital №1, Hematological department, head. office, oncologist. Tel: (473) 253-92-67, E-mail: n.yudina@list.ru

Асс. Волосовец Галина Геннадьевна, к.м.н.
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, ассистент. Тел.: (473) 237-27-46, E-mail: volga-6@mail.ru
Ass. Volosovets G. G. CandidateMedSci
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 10. Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Department of hospital and polyclinic Pediatrics. Tel: (473) 237-27-46, E-mail: volga-6@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.10.2016 г.
Принята в печать: 31.03.2017 г.

© Е.В.Лысова, Н.Д.Савенкова, 2017
УДК [616.61-036.12 : 616.6+616.62-007]-053.32+053.6
doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74

Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова

САКУТ–СИНДРОМ В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

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

E.V. Lysova, N.D. Savenkova

CAKUT-SYNDROME IN THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить частоту САКУТ–синдрома в этиологической структуре хронической болезни (ХБП) почек у детей и подростков. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Из 80 детей с ХБП (39 мальчиков и 41 девочка) 50 пациентов додиализной стадии и 30 диализных пациентов, из них 21 на гемодиализе (ГД), 9 на перитонеальном диализе (ПД). Диагноз ХБП установлен в соответствии с рекомендациями K/DOQI (2002); KDIGO (2012), Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт. (2012). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В этиологической структуре ХБП из 80 у 60 (75%) больных выявлены врожденные и наследственные заболевания почек, среди которых САКУТ – синдром у 34 (56,5 %). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В этиологической структуре ХБП у детей и подростков преобладают врожденные и наследственные заболевания почек 75%, из них более половины случаев САКУТ – синдром.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, САКУТ-синдром, дети и подростки.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate CAKUT-syndrome frequency in the etiological structure of chronic kidney disease (CKD) in children and adolescents. **PATIENTS AND METHODS.** 80 children with CKD: 39 boys and 41 girls. 50 patients with predialysis stage, 30 dialysis patients, 21 of them on hemodialysis (HD), 9 peritoneal dialysis (PD). CKD diagnosis was established according to the recommendations K/DOQI (2006), Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012), NCGC(2015). Stages of CKD is classified in accordance with the recommendations K/DOQI (2006), NICE (2011); KDIGO (2012). Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov D.F. et al. (2012). **RESULTS.** In the CKD etiological structure from 80 patients in 60 (75%) revealed congenital and hereditary diseases of kidneys among which CAKUT syndrome – in 34 (56, 5%). **CONCLUSION.** It is established that in the etiological structure of CKD in children and adolescents is dominated by congenital and hereditary kidney diseases (75 %), among which prevails CAKUT-syndrome.

Key words: chronic kidney disease, CAKUT-syndrome, children and adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирный день почки в 2016 году был посвящен глобальной проблеме нефрологии: заболеваниям почек у детей и болезням почек у взрослых пациентов, начинающих в детском возрасте.

Этиология хронической болезни почек (ХБП) у детей и взрослых пациентов существенно различается [1–4]. У детей и подростков преобладают врожденные и наследственные заболевания почек в отличие от взрослых пациентов [4–6]. Международные исследования указывают на то, что врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (ВАПМП) у детей являются основной

группой причин ХБП (табл. 1) [4–7]. Как видно из табл.1, у детей с ХБП и терминальной почечной недостаточностью (тПН) ВАПМП составляют 48–59% и 34–43%, соответственно.

Таблица 1

Этиология хронической болезни почек у детей [4–7]

ХБП		тПН	
Этиология	Диапазон, %	Этиология	Диапазон, %
ВАПМП	48-59	ВАПМП	34-43
ГН	5-14	ГН	15-29
АГ	10-19	АГ	12-22
ГУС	2-6	ГУС	2-6
Кистозная	5-9	Кистозная	6-12
Ишемическая	2-4	Ишемическая	2

Примечание. ВАПМП – врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей; ГН – гломерулонефрит, АГ – артериальная гипертензия; ГУС – гемолитико-уремический синдром.

Лысова Е.В. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел. 416-52-86, E- mail: lysovaelena2015@gmail.ru

САКУТ-синдром, включающий сочетанную врожденную аномалию почек и мочевых путей, является общей проблемой педиатрической нефрологии и урологии. Термин САКУТ-синдром (congenital anomalies kidney and urinary tract) обозначает сочетанную врожденную аномалию почек и мочевого тракта. В русском переводе используется аббревиатура САКУТ-синдрома как врожденные аномалии почек и мочевых путей – ВАПМП [8–10].

В соответствие с систематикой KJ Renkema, PJ Winpred, IN Scovorodkin et al. (2011) [10], САКУТ-синдром включает врожденные аномалии почек (агенезия почки, гипоплазия почечной ткани, дисплазия почечной ткани, в том числе кистозная и мультикистозная, подковообразная почка, аномалии взаиморасположения почек) и мочевых путей (отсутствие треугольника мочевого пузыря, удвоение мочеточников, мегауретер, стеноз пиелoureтерального сегмента, стеноз пузырно-мочеточникового соустья, удвоение собирательной системы, клапаны задней уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

Частота сочетанных ВАПМП (САКУТ-синдрома) в структуре тПН, требующих диализа и трансплантации почки, составляет у детей 34–43% [4–7].

Одним из наиболее частых и тяжелых проявлений САКУТ-синдрома считают пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который нередко оказывается основным проявлением и врожденной аномалией почек и мочевыводящего тракта [8–15]. Структурные и уродинамические нарушения в органах мочевой системы при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР) могут приводить к формированию рефлюкс-нефропатии и ХБП [16–19].

САКУТ-синдром, проявляющийся врожденной, сочетанной аномалией почек и мочевых путей, так и при редких наследственных синдромах, диагностируют в различные периоды жизни детей, нередко с прогрессированием в ХБП уже в детском или взрослом возрасте пациентов [4, 5, 8, 20, 21]. Сохранить преемственность педиатрической и взрослой специализированной нефрологической помощи чрезвычайно важно для предотвращения последствий ВАПМП [4].

Цель: оценить частоту САКУТ-синдрома в этиологической структуре ХБП у детей и подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 80 детей в возрасте с 1 до 18 лет с хронической болезнью почек на I–V стадии различной этиологии.

Из 80 детей с ХБП: 39 мальчиков и 41 девочка. Из 80 детей с ХБП 50 пациентов находились на додиализной стадии, 30 на диализе, из них 21 на гемодиализе (ГД), 9 на перитонеальном диализе (ПД).

Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с рекомендациями K/DOQI (2002); KDIGO (2012), Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт., (2012) [1–3]. ХБП у детей считали повреждение почек в течение трех месяцев и более, определяемое как структурное или функциональное нарушение (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ); или при СКФ < 60 мл/1,73 м² в мин в течение 3 месяцев и более с наличием или без признаков повреждения. Стадии болезни классифицированы в соответствии с рекомендациями [1–3] по СКФ по формуле Schwarz: 1 стадия – СКФ 90 и более мл/мин/1,73 м², 2 стадия – СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м², 3 стадия – СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м², 4 стадия – СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м², 5 стадия – СКФ 15 и менее мл/мин/1,73 м².

Диагностика САКУТ-синдрома основывалась на результатах ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочевой системы, УЗИ с доплерографией сосудов почек, экскреторной урографии, микционной цистографии, цистоскопии, уродинамических методов исследования, статической реносцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 80 детей с ХБП в возрасте с 1 до 2-х лет – 9 (11,25%), с 2 до 7 лет – 18 (22,5%), с 7 до 12 лет – 18 (22,5%), с 12 до 18 лет – 35 (43,75%) .

Из 80 детей с ХБП обследовано 41 девочка (51,25%) и 39 мальчиков (48,75%). В табл. 2 представлено распределение пациентов с ХБП по возрасту и полу к моменту исследования.

Таблица 2

Распределение пациентов с ХБП по возрасту и полу к моменту исследования

Возраст детей (в годах)	Количество детей		Количество девочек		Количество мальчиков	
	п	%	п	%	п	%
с 1 до 2 лет	9	11,25	2	2,5	7	8,75
2–7 лет	18	22,25	5	6,25	13	16,25
7–12 лет	18	22,25	10	12,5	8	10
12–18 лет	35	43,75	24	30	11	13,75
Итого	80	100	41	51,25	39	48,75

Таблица 3

Структура нозологических форм основного заболевания, прогрессирующего в ХБП у 80 детей и подростков

Нозологическая форма основного заболевания	Количество па- циентов (n=80)	%
1. Врожденные и наследственные заболевания	60	75
САКУТ – синдром: ПМР IV–V степени (односторонний и двусторонний) с уретерогидронефрозом (18) Клапан задней уретры Инфравезикальная обструкция Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (гипорефлекторный, арефлекторный мочевой пузырь) Экстрофия мочевого пузыря (1) Полное удвоение почки Рефлюкс – нефропатия (8) Гидронефроз III–IV вследствие обструкции пиелоуретрального сегмента (7) Нефронофтиз	34	56,5
Гипоплазия/дисплазия почек, агенезия почки	1	1,6
Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек	7	11,5
Редкие наследственные синдромы: Рубинштейна-Теби (1) Лоуренса-Муна-Барда-Бидла (2) Окуло-церебро-ренальный синдром-ЛОУ (2) Альпорта (1) Renal-Coloboma (2)	10	16,5
2. Приобретенные заболевания:	20	25,0
Гломерулонефрит.	8	15
Ренальный васкулит: Волчаночный нефрит (2) Шенлейн -Геноха нефрит (1) ANCA-ассоциированный микроскопический полиангиит и гранулематоз Вегенера (3)	9	45
Гемолитико-уремический синдром	6	30
Тубулоинтерстициальный нефрит	1	5
Нефробластома	2	10
	2	5

Как видно из табл. 2, обследовано детей с ХБП с 1 до 2-х лет (11,25%), с 2 до 7 лет (22,25%), с 7 до 12 лет (22,25%), с 12 до 18 лет (43,75%). Гендерных различий среди детей и подростков с ХБП в общей группе не выявлено, в возрастной группе 12–18 лет преобладают девочки. Структура нозологических форм основного заболевания, прогрессирующего в ХБП у 80 детей, представлена в табл. 3.

Как видно из таблицы 3, у 80 детей с ХБП врожденные и наследственные заболевания почек выявлены в 75%. САКУТ – синдром установлен у 34 (56,5%) из 60 пациентов с врожденными и наследственными заболеваниями почек.

Группу пациентов с САКУТ-синдромом составили 34 пациента, из них 22 мальчика (64,4%) и 12 девочек (35,6%).

Из анамнеза жизни установлено, что осложнённое течение беременности и родов отмечены из 34 у 28 матерей. Из 34 больных с САКУТ-синдромом от первой беременности родилось детей 29,4%, от второй – 17,6%, от третьей и последующей беременностей – 53% детей. 58,8% детей родилось от первых родов, 39,2% от вторых или третьих и лишь 2,0% от четвертых.

Диагностированы ВАПМП из 34 у 24 (70,5%) перинатальном и неонатальном, младенческом периодах жизни детей при ультразвуковом исследовании.

Первичный и вторичный ПМР выявлен у 18 (52,9%) из 34 пациентов с САКУТ-синдромом. ПМР (первичный) у детей устанавливали на фоне врожденной недостаточности анатомиче-

ских элементов клапанного аппарата уретеро-везикального соустья. ПМР (вторичный) у пациентов диагностировали вследствие анатомической или функциональной инфравезикальной обструкции при клапанах задней уретры, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Наличие дилатации чашечно-лоханочной системы почки и мочеточника при ПМР IV-V степени (односторонний и двусторонний) у детей классифицировано как уретерогидронефроз. Рефлюкс-нефропатия (3-й, 4-й типы) у 8 пациентов характеризовалась протеинурией, артериальной гипертензией, уменьшением размеров и сморщиванием почек, с прогрессированием в ХБП С-4,5. Развитие вторичного пиелонефрита усугубляло течение САКУТ-синдрома из 34 у 26 (76,4%) детей.

Среди 8 детей с наследственными синдромами Рубинштейна – Теби (1), окуло-цереброренальный синдром Lowe (2), Лоуренса-Муна-Барда-Бидла (2), Renal-Coloboma (2), Альпорта (1), прогрессирующими в ХБП, диагностирован у 4 САКУТ-синдром.

Так, у пациентки (9 лет) с синдромом Рубинштейна – Теби выявлены врожденная сочетанная аномалия органов мочевой системы (уретерогидронефроз двусторонний, ПМР IV и V степени), вторичный пиелонефрит с прогрессированием в ХБП С-3; у пациентки (14 лет) с Renal-Coloboma синдромом установлены единственная левая почка вследствие нефроуретерэктомии коллатеральной по поводу мультикистозной дисплазии по гипопластическому типу, реноваскулярная артериальная гипертензия вследствие сужения левой почечной артерии, прогрессирование в ХБП С-5. Пациентке проведены заместительная почечная терапия гемодиализом и трансплантацией родственной почки.

У двоих пациентов (5 и 6 лет) с редким окуло-церебро-ренальным синдромом Lowe диагностирована сочетанная врожденная аномалия почек и мочевых путей: генерализованная проксимальная тубулопатия (2), двусторонний уретерогидронефроз, ПМР IV–III степени (1) и левосторонний рефлюксирующий уретерогидронефроз, ПМР III степени (1) с формированием ХБП (2).

У 80 пациентов с ХБП среднее значение скорости клубочковой фильтрации на момент обследования составило $29,3485 \pm 25,224$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Из 80 пациентов установлена ХБП V стадии у 29 (36,3%), IV стадии у 27 (33,8%), III стадии у 12 (15%), II стадии у 9 (11,3%), I стадии у 3 (3,8%). Данные представлены на рис. 1.

Средний возраст 34 детей с САКУТ-синдромом к моменту выявления ХБП достигал $9,4 \pm 5,4$ лет.

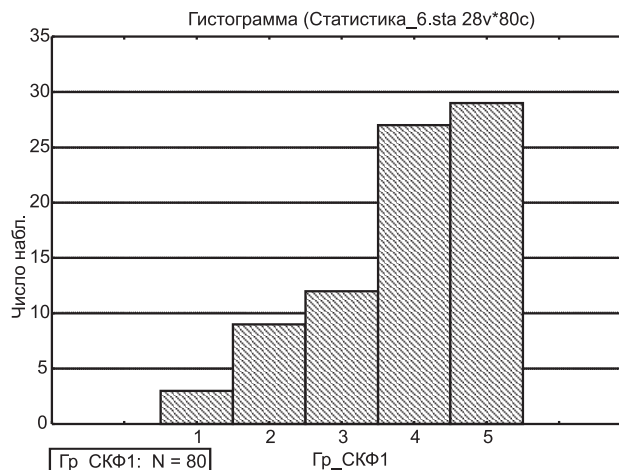


Рис. 1. Стадии ХБП у 80 пациентов.

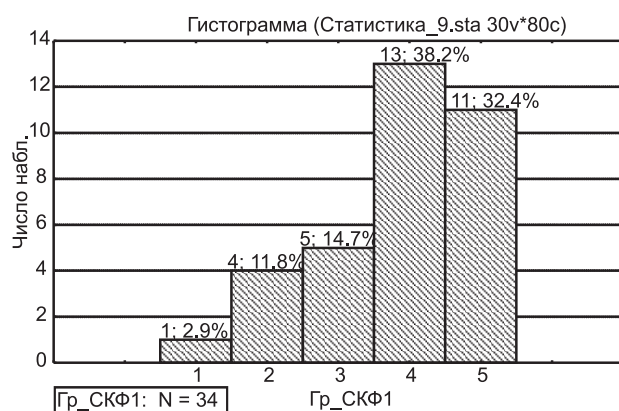


Рис. 2. Степени тяжести ХБП у 34 детей с САКУТ-синдромом.

У 34 пациентов с САКУТ-синдромом выявлено среднее значение СКФ $28,6 \pm 22,3$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Из 34 детей и подростков установлена ХБП V стадии у 11 (32,4%), IV стадии у 13 (38,2%), III стадии у 3 (14,7%), II стадии у 4 (11,5%), ХБП I у 1 (2,9%). Данные представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы представили частоту САКУТ – синдрома в структуре ХБП у 80 детей и подростков. По результатам нашего обследования основной причиной ХБП у детей и подростков являлись врожденные и наследственные заболевания почек в 75%, среди которых САКУТ-синдром составляет 58,6%.

М.С. Игнатова (2014) [20] указывает на то, что нет единообразных данных о частоте структуры САКУТ, как в антенатальном периоде развития ребенка, так и в различные возрастные периоды после рождения. Автор обоснованно считает, что необходимы эпидемиологические исследования по выявлению частоты САКУТ – синдрома у детей.

В публикации O.R. Ingelfinger, K. Kalantar-Zadeh, F. Schaefer (2016), представляющей данные исследований NAPRTCS, ANZDATA, ESPN/ERA-EDTA, частота САКУТ – синдрома в этиологической структуре ХБП составляет от 48 до 59% [4–6]. Результаты нашего исследования показывают частоту САКУТ – синдрома (56,5%) в этиологической структуре ХБП у детей, что совпадает с опубликованными [4–7].

Согласно масштабным исследованиям NAPRTCS (2007), основными заболеваниями, приводящими к формированию ХБП, из 6794 детей у 1436 (21,1%) оказались обструктивные уropатии, у 589 (8,7%) – гипоплазия и дисплазия почек, у 568 (8,4%) – рефлюкс-нефропатия [6].

K. Ishikura, O. Uemura, Y. Hamasaki et al (2016) [7] установили сочетанные врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ синдром) в этиологической структуре ХБП у 278 из 447 детей. Из 278 у 118 (42,4%) детей с ХБП был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс. В нашем исследовании пузырно-мочеточниковый рефлюкс установлен у 18 (52,8%) из 34 детей с САКУТ синдромом.

Мы выявили из 8 у 4 детей с ХБП при редких наследственных синдромах сочетанные аномалии почек и мочевых путей (САКУТ синдром).

M.M. Rodriguez (2014) [21] описаны наследственные синдромы (Meckel-Joubert, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, VATER/VACTERL, Potter), характеризующиеся поражением ЦНС, глаз, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, часто сочетающиеся с пороками развития почек и мочевых путей (САКУТ-синдромом). S. Weber (2012) указывает на то, что более 500 наследственных синдромов сочетается с выраженным САКУТ-синдромом [22].

С учетом выявления врожденной сочетанной аномалии почек и мочевых путей при редких наследственных синдромах становится очевидным, что частота САКУТ синдрома с исходом в ХБП у детей выше.

Имеются немногочисленные данные о показателях почечной выживаемости у детей с САКУТ-синдромом. K. Ishikura, O. Uemura, Y. Hamasaki (2016) [7] рассчитали показатели 3-летней почечной выживаемости (по методу Kaplan-Meier) у 267 детей с САКУТ-синдромом, которые составили при ХБП С3 (95,2%), при ХБП С4 (45,9%), ХБП С5 (9,2%).

О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов (2016) [23] считают, что

возможность оценить темпы развития неблагоприятного исхода ХБП различной этиологии в детском возрасте способствует оптимизации терапевтической тактики основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, в этиологической структуре ХБП у детей и подростков преобладают врожденные и наследственные заболевания почек составляют (75%). У детей и подростков с врожденными и наследственными заболеваниями почек, прогрессирующими в ХБП, САКУТ – синдром установлен в 56,5% случаев. Основной задачей педиатров-нефрологов и урологов является ранняя диагностика и лечение САКУТ – синдрома у детей, проявляющегося сочетанной аномалией почек и мочевых путей, для предотвращения прогрессирования в ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. K/DOOQ, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *A J K D* 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1–266
2. KDIGO – Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 331–335
3. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16: 1: 89–115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. National guidelines. *Nephrology* 2012; 16: 1: 89–115]
4. Ингелфингер Д, Калантар-Заде К, Шефер Ф. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек. *Нефрология* 2016; 20(2):10–17 [Ingelfinger D, Kalantar-Zadeh K, Shefer F. Sosredotochim vnimanie na periode detstva, predotvratim posledstviya zabolevanij pochk. *Nefrologija* 2016; 20(2):10–17]
5. Ingelfinger OR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. World Kidney Day 2016: Averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(3):343–348
6. 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):366–73
7. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y et al. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:105–112
8. Игнатова М.С. САКУТ-синдром у детей. *Педиатрия* 2012; 91(6):141–144. [Ignatova M.S. CAKUT-sindrom u detej. *Pediatrija* 2012; 91(6):141–144]
9. Cordell H, Darlay R, Charoen P et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1: 113–123
10. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Nonel Perspectives for undescending congenital anomalies of the kidney and urinary tract(CAKUT). *Nephrol dial Transplant* 2011; 26(14): 3841–3851
11. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010; 184: 286–291
12. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007; 178: 647–651

13. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011; 128: 840–847
14. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011; 365:239–250
15. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126:1084–1091
16. Chen MJ, Cheng HL, Chiou YY. Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesico-ureteral reflux children: a long-term follow-up retrospective cohort study. *PloS One* 2013; 8(2):e57954
17. Sjostrom S, Jodal U, Sixt R et al. Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2009; 181:2277–2283
18. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM et al. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(12):720–31
19. Папаян АВ, Осипов ИБ, Валькович ЭИ, Левандовский А.Б. *Врожденные пороки развития органов мочевой системы*. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под редакцией Папаян АВ, Савенковой НД. СПб: Левша, 2008; 108–121 [Papaian AV, Osipov IB, Val'kovich EI, Levandovskij AB. *Vrozhdennye poroki razvitija organov mochevoj sistemy*. V kn.: Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Pod redakciej Papaiana AV, Savenkovoij ND SPB: Levsha, 2008; 108–121]
20. Игнатова М.С. *Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии*. В кн.: Детская нефрология: Руководство для врачей. 3-е изд. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: МИА, 2011; 10–15 [Ignatova M.S. *Dizembriogenez organov mochevoj sistemy i nefropatii*. V kn.: Detskaja nefrologija: Rukovodstvo dlja vrachej. 3-e izd. Pod red. M.S. Ignatovoj. M.: MIA, 2011; 10–15]
21. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol* 2014; 33(5-6): 293–320
22. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (2): 212–218
23. 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 OV, Cygin AN, Namazova-Baranova LS, Baranov AA. *Skorost' progressirovanija hronicheskoi bolezni pochek razlichnoj jetiologii u detej*. *Nefrologija* 2016; 20(2):53–58]

Сведения об авторах:

Лысова Елена Валентиновна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Аспирант кафедры факультетской педиатрии. Тел. 416-52-86, E-mail: lysovaelena2015@gmail.ru

Lysova Elena, MD

194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Head of department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: lysovaelena2015@gmail.ru

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н., профессор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Nadezda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci

194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Head of department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.10.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© О.В.Нестеренко, В.М.Попков, В.Б.Бородулин, В.И.Горемыкин, Е.В.Комарова, Е.В.Бобылева, 2017
 УДК 616.61-002.3-036.12-053.32 : 612.123
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-75-80

*О.В. Нестеренко¹, В.М. Попков², В.Б. Бородулин³, В.И. Горемыкин¹,
 Е.В. Комарова⁴, Е.В. Бобылева³*

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

¹кафедра факультетской педиатрии, ²кафедра урологии, ³кафедра биохимии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского, ⁴клинико-диагностическая лаборатория Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского, Россия

*O.V. Nesterenko¹, V.M. Popkov², V.B. Borodulin³, V.I. Goremykin¹,
 E.V. Komarova⁴, E.V. Bobyleva³*

LIPID STATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

¹department of faculty pediatrics, ²department of urology, ³department of biochemistry, Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky, Russia, ⁴clinical-diagnostic laboratory of Clinical hospital of S.R. Mirovtortsev Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучение липидного спектра крови у детей с вторичным пиелонефритом с различным его течением. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследованы 80 детей с вторичным хроническим пиелонефритом. Липидный спектр определяли на аппарате AU 400 OLYMPUS (BECKMAN COULTER Inc., США). Для выявления очагов нефросклероза проводили статическую нефросцинтиграфию. Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.1». **РЕЗУЛЬТАТЫ:** у 60% детей уровень общего холестерина (ОХС) оставался в диапазоне низкого сердечно-сосудистого риска, 25% входили в группу умеренного риска (ХС 4,4-5,15 ммоль/л) и 15% имели высокий сердечно-сосудистый риск (ХС более 5,18 ммоль/л). Мы не выявили достоверных различий в липидном спектре у детей с редкими и частыми рецидивами заболевания, а также у детей с дисметаболическим и обструктивным пиелонефритом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** больные, имеющих признаки нефросклероза, отличались более высоким уровнем ОХС.

Ключевые слова: пиелонефрит, нефросклероз, липидный спектр, дети.

ABSTRACT

THE AIM: to study the lipid status in children with secondary pyelonephritis with its various currents. **PATIENTS AND METHODS:** 80 children with secondary chronic pyelonephritis were observed. Lipid profile was determined on the AU 400 OLYMPUS (BECKMAN COULTER Inc., USA). To detect foci nephrosclerosis conducted nephroscintigraphy. Statistical data processing was performed using program «Statistica 6.1». **RESULTS:** in 60% of children total cholesterol level (TC) remained in the range of low risk, 25% were in the moderate-risk group (LDL 4,4-5,15 mmol/l) and 15% had a high cardio-vascular risk (LDL more than 5,18 mmol/l). We found no significant differences in lipid profile in children with frequent and rare relapses of the disease and also in children with dismetabolic and obstructive pyelonephritis. **CONCLUSION:** patients with signs of nephrosclerosis had increased total cholesterol level.

Key words: pyelonephritis, nephrosclerosis, lipid profile, children.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается отчетливая тенденция к росту вторичного пиелонефрита у детей, в том числе его маломанифестных и латентных форм [1]. У пациентов с хроническим пиелонефритом сохраняется высокий риск формирования терминальной почечной недостаточности и снижением качества жизни уже в детском возрасте. Ряд авторов считают, что по данным динамиче-

ского наблюдения, через 7 лет после дебюта хронического пиелонефрита у 14% детей удается добиться полного выздоровления [1, 2]. По данным литературы начальные признаки дисфункции почек регистрируют уже в первые 5 лет заболевания [2, 3]. Расширение знаний о факторах риска развития тубулоинтерстициального фиброза, патогенезе патологических изменений ренальной паренхимы и особенностях клинико-параклинических, структурных, гемодинамических изменений в зависимости от этиологического фактора, требуют возможности проведения адекватных превентив-

Нестеренко О.В. 410012, Россия, Саратов, ул. Б.Казачья, д. 112. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел. 8-917-984-36-13, e-mail:ronikiao@gmail.com

ных мероприятий, адекватного патогенетического лечения и коррекции осложнений.

Формирование очагов нефросклероза возникает в зонах образования моноклеарного инфильтрата [2]. Этому способствует накопление в паренхиме макрофагов особого класса, секретирующих фибробластстимулирующие факторы (ФНО α , MCP-1, TGF β и др.). Нередко процесс протекает на фоне сниженной клеточной биоэнергетики [3,4]. В качестве еще одного механизма стимуляции фиброзирующих факторов роста рассматриваются гипоксия и ишемия почечной ткани (унифицированная «гипоксическая» гипотеза) [5]. Однако классические факторы риска развития фиброзной ткани не могут полностью объяснить различия в скорости их формирования и частоте рецидивов у различных больных. Вследствие этого интенсивно продолжается поиск других причин развития нефросклероза при хроническом пиелонефрите [6].

Наряду с иммунными факторами прогрессирования нефропатий в последние годы широко обсуждается роль неиммунных механизмов. А. Bohle и соавт. (1992) считают, что при хронической почечной недостаточности вступление последних в действие определяет, в первую очередь, прогрессирование почечной недостаточности, независимо от первичных иммунных механизмов. Следует заметить, что на связь между жировым обменом и поражением почек впервые было указано Р. Вирховым в 1860 г., когда он сообщил о «жировом метаморфозе» почек и одновременно высказал мысль о неопределенности его происхождения (паренхиматозном или плазменном). Становится все более очевидным, что почка в результате нарушения своих разнообразных функций может активно вмешиваться в процессы формирования и модификации предикторов сосудистого повреждения – воспаления, оксидативного стресса, анемии, альбуминурии, фосфорно-кальциевого метаболизма [7, 8].

Частым спутником заболеваний почек является гиперлипидемия. К сожалению, практически всегда наличие нарушений липидного обмена у почечного больного ухудшает прогноз в связи с тесными кардиоренальными взаимосвязями [9–11].

В ряде клинических исследований показано, что гиперлипидемия ускоряет прогрессирование дисфункции почек независимо от природы нефропатии. Причем процесс коррелирует с уровнем общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), апоВ и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) сыворотки крови [12, 13]. Для не-

фротической дислипидемии характерно, прежде всего, значительное повышение уровня ОХС за счет ЛПНП, ЛПОНП при нормальном или несколько сниженном содержании липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В дальнейшем повышается и уровень ТГ. Наблюдаются изменения субфракций ЛПВП, увеличивается уровень апоА1, снижается соотношение ОХС/апоА1 во всех субфракциях ЛПВП. По мере прогрессирования нефротического синдрома повышаются уровни фосфолипидов [5, 14, 15].

Значимость нарушений липидного спектра в патогенезе и прогрессировании хронической болезни почек изучены в первую очередь при гломерулонефрите. Однако, исследования, посвященные липидному обмену при вторичных пиелонефритах у детей, малочисленны.

Целью нашей работы явилось изучение липидного спектра крови у детей с вторичным пиелонефритом в зависимости от частоты обострений заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 80 детей (59 девочек и 21 мальчик) с вторичным хроническим пиелонефритом, находящихся на стационарном лечении и обследовании в клинике факультетской педиатрии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева г. Саратова. Средний возраст пациентов составил $10,4 \pm 0,5$ лет (от 5 до 16). Исследование липидного спектра крови проводилось вне обострения пиелонефрита. Группу контроля составили 24 ребенка с отсутствием патологических изменений в анализах крови и мочи, структурных изменений при ультразвуковом исследовании, отсутствием изменений в анализах мочи в анамнезе.

Всем детям проводилось обследование, включающее в себя общеклинические анализы крови и мочи, бактериологическое исследование мочи, накопительные пробы, проводилось ультразвуковое и рентгеноурологическое обследование (экскреторная урография, микционная цистоуретерография по показаниям), доплерографическое исследование почек. Уровень артериального давления контролировали с помощью ежедневного измерения и СМАД. Оценку производили в соответствии с центильными таблицами САД и ДАД у детей подростков [16]. Липидный спектр крови (ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГЦ) определяли на аппарате «AU 400 OLYMPUS» («BECKMAN COULTER Inc.») в условиях клинико-диагностической лаборатории Клинической больницы №3 им. С.Р. Миротворцева. Для выявления очагов нефросклероза выполняли статическую не-

фросцинтиграфию с Тс-99м на двухдетекторной сцинтиграфической гамма-камере «Philips Bright View Spect» через 1 час после в/в введения РФП, в положении лежа, в статическом режиме, в двух проекциях. Обработка полученных сцинтиграмм была выполнена при помощи пакета прикладных программ «Jem Stream» («Philips»). Уровень ОХС менее 4,4 ммоль/л расценивали как оптимальный (низкий сердечно-сосудистый риск), 4,4–5,15 ммоль/л – как умеренный сердечно-сосудистый риск и более 5,16 – как гиперхолестеринемию (высокий сердечно-сосудистый риск). Уровень ТГ менее 1,2 ммоль/л, ЛПНП – менее 3 ммоль/л, ЛПВП более 1,2 ммоль/л оценивали как оптимальный.

Статистическая анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.1» (StatSoft Inc, США). Данные представлены как среднееарифметическое ($\bar{X}$) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Проверяли гипотезы о нормальности распределения показателей при помощи критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показателя для выявления междугрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, при асимметричном распределении – U-критерий Манна-Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень креатинина крови у всех детей не отличался от референсных значений. Среднее зна-

чение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле в целом по группе составило $100,3 \pm 6,67$ мл/мин/1,73 м².

Данные о полученных показателях липидного спектра представлены в табл. 1 и 2. Средние значения ОХС составили $4,15 \pm 0,73$ ммоль/л. У 48 детей (60%) уровень ОХС оставался в диапазоне оптимального уровня, 20 пациентов (25%) входили в группу умеренного сердечно-сосудистого риска (ОХС 4,4–5,15 ммоль/л) и 12 (15%) – имели ОХС более 5,18 ммоль/л (рис. 1). Средний уровень ТГ составил $0,95 \pm 0,47$ ммоль/л. При этом у 20 детей (25%) также отмечено повышение его уровня выше оптимального.

Средний уровень ЛПВП составил $1,21 \pm 0,6$ ммоль/л. У 25% отмечено снижение ЛПВП менее желательного (1,0 ммоль/л). Уровень ЛПНП составил $2,52 \pm 0,6$ ммоль/л, превышение оптимального уровня отмечалось у 12% больных.

В зависимости от частоты рецидивирования пиелонефрита мы разделили детей на 2 группы (табл. 1) – с рецидивами 1 раз в год и более (частые) и менее 1 раза в год (редкие). Не обнаружено достоверных различий по уровню ОХС в этих группах. При этом в группе детей с частыми рецидивами уровень ОХС превышал оптимальный у 13 (38%), из них 24% имели умеренно повышенный уровень (4,4–5,15), 14% – высокий (более 5,16). Среди детей с редко рецидивирующим пиелонефритом у 17 (37,8%) выявлен умеренно повышенный уровень ОХС. Уровни ТГЦ, ЛПВП и ЛПНП не имели достоверных различий в этих группах.

Таблица 1

Показатели липидограммы у детей в зависимости от частоты рецидивов хронического пиелонефрита в сопоставлении с контрольной группой

Показатель	Группа сравнения (здоровые, n=24)	Редкие рецидивы		Частые рецидивы	
		5–10 лет (n=24)	11–15 лет (n=21)	5–10 лет (n=17)	11–15 лет (n=18)
ОХС, ммоль/л	$3,49 \pm 0,29$	$4,49 \pm 1,05$	$3,84 \pm 0,81$	$4,25 \pm 0,81$	$4,21 \pm 0,76$
ТГЦ, ммоль/л	$0,85 \pm 0,34$	$0,88 \pm 0,47$	$1,15 \pm 0,45$	$0,83 \pm 0,52$	$0,99 \pm 0,4$
ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,25$	$1,19 \pm 0,33$	$1,13 \pm 0,25$	$1,33 \pm 0,32$	$1,25 \pm 0,3$
ЛПНП, ммоль/л	$2,36 \pm 0,5$	$2,58 \pm 0,58$	$2,47 \pm 0,91$	$2,35 \pm 0,5$	$2,33 \pm 0,57$

Примечание: $p > 0,05$.

Таблица 2

Показатели липидограммы детей с различным этиопатогенезом пиелонефрита в сравнении с контрольной группой

Показатель	Группа сравнения (здоровые, n=24)	Обструктивный		Дисметаболический	
		5–10 лет (n=25)	11–15 лет (n=22)	5–10 лет (n=16)	11–15 лет (n=17)
ОХС, ммоль/л	$3,49 \pm 0,29$	$4,36 \pm 0,67$	$4,04 \pm 0,74$	$4,18 \pm 0,75$	$3,83 \pm 0,96$
ТГЦ, ммоль/л	$0,85 \pm 0,34$	$0,92 \pm 0,51$	$1,17 \pm 0,48$	$0,75 \pm 0,43$	$0,93 \pm 0,27$
ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,25$	$1,23 \pm 0,27$	$1,16 \pm 0,3$	$1,25 \pm 0,41$	$1,18 \pm 0,2$
ЛПНП, ммоль/л	$2,36 \pm 0,5$	$2,46 \pm 0,62$	$2,59 \pm 0,75$	$2,57 \pm 0,46$	$2,03 \pm 0,82$

Примечание: $p > 0,05$.

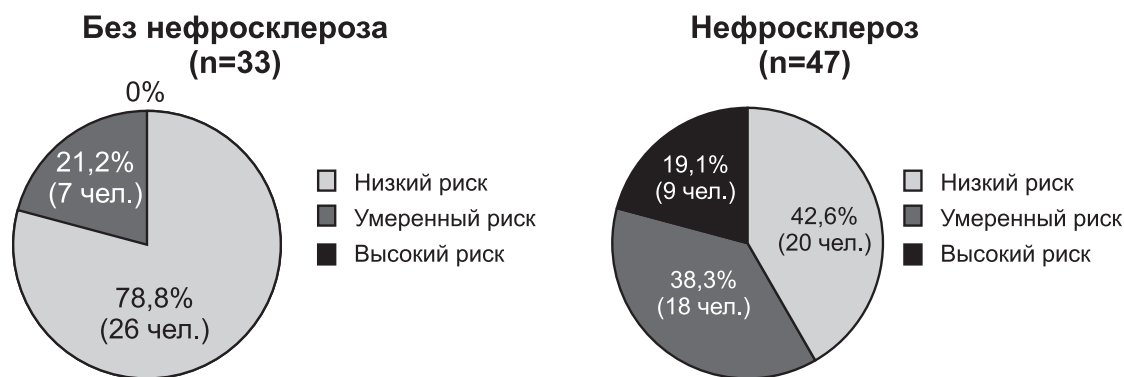


Рисунок. Сердечно-сосудистый риск с учетом уровня ОХС у детей с хроническим пиелонефритом в зависимости от наличия нефросклероза.

В зависимости от этиопатогенеза дети были разделены на группы с вторичным обструктивным и вторичным дисметаболическим пиелонефритом (табл. 2.) В этих группах также не было выявлено статистически значимых различий.

Изучен липидный спектр у 33 детей, которые имели анамнез хронического пиелонефрита с рецидивами, однако на скинтиграммах у них не выявлено признаков нефросклероза. ОХС у них составил $3,56 \pm 0,54$ ммоль/л, умеренно повышенный уровень отмечен у 20,8%. Уровень ТГЦ – $0,88 \pm 0,4$ ммоль/л, повышение более оптимального – у 22% больных, значения ЛПВП составили $1,12 \pm 0,28$ ммоль/л, снижение отмечено у 35% больных, значения ЛПНП – $2,46 \pm 0,64$ ммоль/л. У 47 больных, имеющих признаки склерозирования почечной паренхимы, ОХС был достоверно выше – $4,56 \pm 0,57$ ммоль/л, повышение уровня отмечено у 28 (59,6%), при этом средний риск у 18 (38,3%) и гиперхолестеринемия у 10 (21,3%). Уровень ТГЦ также оказался более высоким, однако, разница не имела статистической достоверности – $0,96 \pm 0,54$ ммоль/л, повышение отмечено у 10 (21,3%). Уровень ЛПВП составил $1,30 \pm 0,32$ ммоль/л, снижение выявлено у 17,0% (8 человек). Также мы разделили детей в зависимости от длительности заболевания (табл.3). В первую группу вошли дети с анамнезом болезни 2–8 лет (возраст этих детей составил 5–10 лет), во вторую –

с историей заболевания 9–13 лет (возраст детей 11–15 лет).

У детей с анамнезом болезни более 9 лет очаги нефросклероза встречались чаще (в 54,5% случаев), чем среди детей с длительностью болезни 8 лет и меньше (в 33,3% случаев). Среди детей с анамнезом заболевания менее 8 лет, имеющих очаги склерозирования почечной ткани, средние значения ОХС оказались достоверно выше, чем у детей без очагов нефросклероза ($p < 0,05$). Уровень ОХС детей без очагов нефросклероза не отличался от такового у здоровых детей во всех возрастных группах. При этом ОХС был достоверно выше среди детей с очагами нефросклероза по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что нарушение липидного спектра, в частности, повышение уровня ОХС, способствует более быстрому возникновению нефросклероза на ранних сроках развития заболевания, в то время как при более длительном течении эти факторы не будут иметь такого значения.

Кроме того, мы выявили сильную прямую корреляционную взаимосвязь между уровнем ОХС ($r = 0,80$) и наличием нефросклероза у детей с пиелонефритом вне зависимости от длительности течения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Практическим врачам хорошо известны случаи,

Таблица 3

Показатели липидограммы у детей с очагами нефросклероза

	Группа сравнения (здоровые, n=24)	Без нефросклероза		С очагами нефросклероза	
		5–10 лет (n=18)	11–15 лет (n=15)	5–10 лет (n=23)	11–15 лет (n=24)
ОХС, ммоль/л	$3,49 \pm 0,29^{*,***}$	$3,87 \pm 0,52^{**}$	$3,67 \pm 0,45$	$4,82 \pm 0,49^{*,**}$	$4,18 \pm 0,92^{*,***}$
ТГЦ, ммоль/л	$0,85 \pm 0,34$	$0,83 \pm 0,49$	$1,13 \pm 0,39$	$0,91 \pm 0,49$	$1,06 \pm 0,49$
ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,25$	$1,14 \pm 0,31$	$1,08 \pm 0,27$	$1,39 \pm 0,31$	$1,21 \pm 0,2$
ЛПНП, ммоль/л	$2,36 \pm 0,5$	$2,35 \pm 0,29$	$2,47 \pm 0,93$	$2,72 \pm 0,77$	$2,3 \pm 0,67$

Примечание. * – группа сравнения (здоровые) и дети 5–10 лет с очагами нефросклероза, $p < 0,001$; ** – группа дети 5–10 лет без нефросклероза и группа дети 5–10 лет с очагами нефросклероза, $p = 0,000148$; *** – группа сравнения (здоровые) и дети 11–15 лет с очагами нефросклероза, $p = 0,002$.

когда, несмотря на частые рецидивы пиелонефрита, нефросклероз длительно не формируется. В то же время существует когорта детей, которые не имели частых рецидивов или значимой обструкции мочевыводящих путей или рефлюкса, однако, у них сформировались очаги склерозирования [17]. Считается, что адекватная антибиотикотерапия уменьшает риск формирования очагов нефросклероза [18]. Тем не менее, в двух недавних исследованиях было показано, что раннее лечение (не позднее суток от начала лихорадки) острого пиелонефрита у детей не оказывает существенно влияния на частоту последующего возникновения очагов нефросклероза, по сравнению с детьми, получивших лечение в более поздние сроки [19].

Прогрессирование всех заболеваний почек характеризует одна общая черта – клеточная пролиферация с последующим накоплением внеклеточного матрикса и сморщиванием ткани. Исследования последних лет указывают на возможность влияния на процессы фиброгенеза ряда дополнительных факторов (гуморальных и клеточных). В зависимости от степени и объема поражения процесс заживления может идти по двум направлениям: регенерация и фиброплазия. Основным молекулярным компонентом фиброза является коллаген, который присутствует не только в коллагеновых волокнах и базальной мембране, но и в аморфном веществе соединительной ткани [4]. На первых этапах формирования склеротических очагов при пиелонефрите изменения происходят в интерстициальной ткани почек. Однако, в дальнейшем по мере прогрессирования заболевания, происходит вовлечение клубочков в патологический процесс. В механизме формирования фиброзно-склеротических участков принимают участие многие патогенетические факторы. Одним из таких факторов может являться гипер- и дислипидемия [20].

Патогенетическое значение гиперлипидемии определяется двумя процессами – отложением липидов в сосудистой стенке с развитием атеросклероза и накоплением их в мезангии и почечном тубулоинтерстиции. Поражение мезангиоцитов носит сходный характер с поражением миоцитов сосудов при атеросклерозе. Это неудивительно с учетом морфофункционального подобия миоцитов и контрактильных (гладкомышечных) мезангиоцитов. Повышенное содержание липидов в первичной моче приводит к захвату их эпителием канальцев и депозиции внутри клеток. Отложение липидов в мезангиоцитах и канальцевом

эпителии придает клеткам характерный «пенистый» вид, приводит к дистрофии и атрофии с накоплением липидного материала в межклеточном пространстве. Фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаются в канальцах почек, индуцируют тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция. При избыточном накоплении крупных липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев приобретают вид «пенистых». Предполагается, что окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и «пенистыми» клетками уменьшает клубочковую фильтрацию. Это в свою очередь приводит к повышению внутриклубочкового давления в интактных нефронах и таким образом способствует гломерулосклерозу [5, 21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании повышенный уровень ОХС крови выявлен у детей с очагами нефросклероза вне зависимости от возраста и длительности заболевания. Сопоставление уровня липидов крови и данных нефросцинтиграфии может явиться перспективным направлением в оценке факторов риска развития нефросклероза у детей с хроническим пиелонефритом [22, 23].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Игнатова МС, ред. *Детская нефрология*. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011; 696 с. [Ignatova MS, red. *Detskaja nephrologija*. ООО «МИА», М., 2011; 696 p.]
2. Лучанинова ВН. К дискуссии о хронической болезни почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях в педиатрической нефрологии. *Педиатрия* 2008; 87(3):131-134 [Luchaninova VN. K diskussii o hronicheskoj bolezni pochek i tubulointersticijal'nyh nephropatijah v pediatricheskoj nephrologii. *Pediatrja* 2008;87(3):131-134]
3. Паунова СС. Патогенетические основы нефросклероза. *Нефрология и диализ* 2005;7(2):130-135 [Paunova SS. Patogeneticheskiye osnovy nephrosclerosa. *Nephrologija i dializ* 2005;7(2):130-135]
4. Невструева ВВ, Клембовский АИ, Харина ЕА и др. Клинические и патогенетические проблемы нарушенной клеточной энергетики. М., 1999. [Nevstrueva VV, Klembovskij AI, Harina EA i dr. *Klinicheskiye i patogeneticheskiye problemy narushennoj kletочноj energetiki*. М., 1999]
5. Колина ИБ. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению. *Лечащий врач* 2012; (1) [Kolina IB. Giperlipidemii pri hronicheskoj bolezni pochek: osobennosti i podhody k lecheniju. *Lechashij vrach* 2012; (1)]
6. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman GT. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl. 75):22-26
7. Jeppe Hagstrup Christensen, Erik Berg Schmidt. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Lipids and Lipoproteins in End-stage Renal Disease. *Clin Lipidology* 2011; 6 (5): 563-576
8. Игнатова МС, Шатохина ОВ. Клинико-генетические аспекты диагностики нефропатий у детей. *Нефрология и диализ* 2003; (1):8-14. [Ignatova MS, Shatohina OV. *Kliniko-geneticheskiye aspekty diagnostiki nephropatij u detej*. *Nephrologija i dializ* 2003; (1):8-14]
9. Charles R Harper, Terry A Jacobson. Managing Dyslipid-

emia in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (25): 2375–2384

10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850-886

11. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2011; 376 (9740): 540–550

12. Grundy S, De Groot LJ, Chrousos G et al. Risk Assessment and Guidelines for the Management of High Blood Cholesterol. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2015 Jun 12

13. Waters DD LDL-cholesterol lowering and renal outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2015 Jun; 26(3):195-9. doi: 10.1097/MOL.0000000000000176

14. Смирнов АВ. Клиническое и прогностическое значение дислипидемий у больных ХГН. Дис. ... д.м.н. СПб 1997; 244 [Smirnov AV. Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenije dislipidemij u bolnyh HGN. Dis. ... d.m.n. SPb1997; 244]

15. Колина ИБ. Статины при хронической болезни почек: безопасность применения. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спец. Выпуск* 2012; 62-68 [Kolina IB. Statiny pri hronicheskoy bolezni pochek: bezopasnost primeneniya. Effektivnaja farmakoterapija. Urologija i nefrologija. Spez. vypusk2012; 62-68]

16. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российский кардиологический журнал, №6 (98)–2012, приложение 1, с. 23-28 [Rekomendacii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanij v detskom i podrostkovom vozraste. Rossijskij kardiologicheskij jurnal, №6 (98) – 2012, prilozhenije 1, s. 23-28]

17. Mirjam Harmsen, Michel Wensing, Jozé CC Braspenning, René J Wolters, Johannes C van der Wouden, Richard PTM Grol. Management of children's urinary tract infections in Dutch family practice: a cohort study. *BMC Family Practice* 2007; (8):9

18. Hussein A, Askar E, Elsaied M, Schaefer F. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Nephrol Dial Transplan* 2010;25(3):779-85

19. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MC-U et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS ONE* 2007;(2):825doi:10.1371/journal.pone. 0000825

20. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease is it safe and effective? *Eur Heart J* 2015 Nov 14;36(43):2988-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehv393

21. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Ren Physiol* 2005; 290: 262–272

22. Banach M, Aronow WS, Serban MC et al. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health Dis* 2015 Dec 30; 14:167. doi: 10.1186/s12944-015-0169-0

23. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 2008;23(1):9-17

Сведения об авторах:

Проф. Попков Владимир Михайлович, д.м.н.
410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра урологии, заведующий кафедрой, ректор. Тел.: (8452) 27-3370, (8452) 511-532, E-mail: meduniv@sgmu.ru
Prof. Vladimir M. Popkov MD, PhD, DMedSci.,
Affiliations: 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112 Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky. Department of Urology. Phone (8452) 27-3370, (8452) 511-532 E-mail: meduniv@sgmu.ru

Нестеренко Оксана Валериевна, к.м.н.

410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, доцент. Тел.: 8-917-984-36-13, e-mail: ronikiao@gmail.com

Oxana V. Nesterenko, MD, PhD

Affiliations: 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112 Saratov State Medical University n.a. V.I. Rasumovsky. Department of Faculty pediatrics. Phone: 8-917-984-36-13, e-mail: ronikiao@gmail.com

Проф. Бородулин Владимир Борисович, д.м.н.

410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра биохимии, заведующий кафедрой. Тел.: (8452) 669-823, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Vladimir B. Borodulin MD, PhD, DMedSci.,

Affiliations: 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112 Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky. Department of Biochemistry. Phone: (8452) 669-823, E-mail: meduniv@sgmu.ru

Проф. Горемыкин Владимир Ильич, д.м.н.

410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, заведующий кафедрой. Тел. (8452) 525-228, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Vladimir I. Goremykin MD, PhD, DMedSci.,

Affiliations: 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112 Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky. Department of Biochemistry. Phone: (8452) 525-228, E-mail: meduniv@sgmu.ru

Комарова Елена Викторовна.

410054, Саратов, Большая Садовая, д. 137. Клинико-диагностическая лаборатория Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева. Тел.: (8452) 525-483, e-mail: 3sovet.lab@mail.ru

Elena V. Komarova, MD

Affiliations: 410054, Russia, Saratov, Bolshaya Sadovaya st., 137. Kliniko-diagnostic laboratory of Clinical hospital of S.R. Mirortvortsev. Phone: (8452) 525-483. e-mail: 3sovet.lab@mail.ru

Бобылева Елена Владимировна, к.м.н.

410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра биохимии, ассистент. Тел. (8452) 669-821, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Elena V. Bobyleva MD, PhD

Affiliations: 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112. Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky. Department of Biochemistry. Phone: (8452) 669-823, E-mail: meduniv@sgmu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.10.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© П.Р.Горбачевский, Н.С.Парамонова, Т.М.Юрага, Н.А.Гресь, 2017
 УДК 616.61-053.32 : [547.466+577.152.1+577.112.385.2]
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-81-86

П.Р. Горбачевский¹, Н.С. Парамонова¹, Т.М. Юрага², Н.А. Гресь²

НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ АМИНОКИСЛОТ ЦИСТИНА, ЛИЗИНА И АРГИНИНА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И У ПАЦИЕНТОВ С ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

¹Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней, г. Гродно, Республика Беларусь, ²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Научно-исследовательская лаборатория, г. Минск, Республика Беларусь

P. Gorbachevsky¹, N. Paramonova¹, T. Juraga², N. Gres²

REFERENCE VALUES OF THE AMINO ACIDS CYSTINE, LYSINE AND ARGININE EXCRETION IN HEALTHY CHILDREN AND IN PATIENTS WITH DYSMETABOLIC NEPHROPATHY

¹Grodna Medical State University, 2-nd Department of Pediatrics, Grodno, Belarus, ²Belarussian postgraduate medical academy Scientific research laboratory, Belarus, Minsk

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Для ранней диагностики обменных нарушений, приводящих к развитию дисметаболической нефропатии (ДМН), необходимо определение в моче экскреции литогенных аминокислот цистина, лизина и аргинина. **ЦЕЛЬ:** определить нормальные значения экскреции в суточной и утренней порциях мочи цистина, аргинина и лизина у здоровых детей и оценить их изменения у пациентов с ДМН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании участвовало 69 пациентов с ДМН 11-17 лет и 600 детей без патологии почек. Выполнены общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ мочи с определением количества цистина, аргинина и лизина. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0». **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Экскреция цистина, лизина и аргинина в суточной моче с возрастом увеличивается. В утренней порции мочи – наоборот: наиболее высокие значения у детей до 1 года (цистин у мальчиков $11,21 \pm 1,44$, у девочек – $11,28 \pm 1,60$), при его снижении в возрасте 15-17 лет в 1,5-2,5 раза как у мальчиков ($4,24 \pm 0,58$), так и у девочек ($7,89 \pm 0,63$). У детей с дисметаболической нефропатией все показатели достоверно выше. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Средние значения экскреции цистина, аргинина и лизина в суточной моче увеличиваются с возрастом и не зависят от пола. У пациентов с ДМН показатели экскреции с мочой анализируемых аминокислот достоверно выше уровней у здоровых детей. Во время проведения диспансеризации детей с отягощенной наследственностью по мочекаменной болезни целесообразно применять определение экскреции уровня литогенных аминокислот в моче для выявления групп риска и ранней диагностики метаболических нарушений, приводящих к формированию дисметаболической нефропатии и уролитиаза.

Ключевые слова: дети, дисметаболическая нефропатия, уролитиаз, литогенные субстанции, цистин, аргинин, лизин.

ABSTRACT

INTRODUCTION. For early diagnostics of metabolic disorders, which leads to dysmetabolic nephropathy (DMN) formation it is necessary to estimate excretion with urine lithogenic amino acids: a cystine, a lysine and arginine. **THE AIM:** to define reference excretion levels of cystine, arginine and lysine in daily and morning portions of urine at healthy children and to estimate their changes in patients with DMN. **PATIENTS AND METHODS.** 69 patients with DMN of 11-17 years and 600 healthy children participated in the research. General blood and urine tests, the biochemical analysis of urine with estimation of cystine, arginine and lysine were performed. The statistical analysis was carried out in the Statistica program (version 6.0). **RESULTS.** The excretion of cystine, lysine and arginine in daily urine increases with age. In a morning portion of urine – on the contrary: the highest levels in children under 1 year (cystine in boys $11,21 \pm 1,44$, in girls – $11,28 \pm 1,60$), and its decrease at the age of 15-17 years by 1,5-2,5 times both in boys ($4,24 \pm 0,58$), and in girls ($7,89 \pm 0,63$). In children with a dysmetabolic nephropathy all indices are significantly higher. **CONCLUSION.** Mean values of an excretion of cystine, arginine and lysine in daily urine increase with age and do not depend on sex. Excretion with urine all analyzed amino in patients with DMN was significantly higher than in healthy children. During clinical examination of children hereditary tainted by urolithiasis it is necessary to estimate excretion of the lithogenic amino acids in urine for identification of risk groups and early diagnostics of the metabolic disorders leading to dysmetabolic nephropathy and urolithiasis.

Key words: children, dysmetabolic nephropathy, urolithiasis, lithogenic substances, a cystine, arginine, lysine.

Горбачевский П.Р. Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. М. Горького, д. 80.
 Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра
 детских болезней. Тел.: (+375 15) 272-25-04, E-mail: gorbachevsky26@
 tut.by

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в структуре хронической патологии особое место занимают заболевания почек, как органа, ответственного за поддержание гомеостаза организма. Наряду с уменьшением частоты микробных поражений возрастает распространенность обменных нефропатий, которые в итоге приводят к развитию терминальной почечной недостаточности [1, 2].

Сам патологический процесс запускается обычно в раннем возрасте с появления солевого диатеза, затем прогрессирует с развитием интерстициального нефрита или мочекаменной болезни (МКБ) [3]. Многие отмечают, что уролитиаз прогрессивно «молодеет» и становится одним из распространенных хронических заболеваний уже в молодом возрасте [4–6].

Ранняя диагностика имеющихся обменных нарушений позволяет выявлять патологию на доклинической, латентной стадии (солевого диатеза), когда присутствуют лишь факторы риска, и при проведении соответствующих лечебно-профилактических мероприятий дает возможность предотвратить развитие дисметаболической нефропатии. Однако, если метаболические нарушения какого-либо из обменов (оксалатного, кальциевого, мочекислотного, цистинового) присутствуют длительное время, то «защитные» механизмы почечной системы (сбалансированный транспорт литогенных веществ, нормальная уродинамика, антикристаллизационные свойства уротелия, сложная биологическая защитная система самой мочи), не могут справиться, в процесс вовлекается тубулярная система почек, происходит нарушение транспорта литогенных веществ в канальцах и развивается интерстициальный нефрит [7, 8].

Большинство авторов расценивают МКБ, как полиэтиологическое заболевание, однако, сходятся во мнении, что в основе его формирования лежат метаболические нарушения в организме [9–11]. Считается, что пусковым моментом в процессе возникновения камня является перенасыщение мочи веществами, способствующими камнеобразованию и недостаток в моче ингибиторов камнеобразования [12, 13]. Все литогенные субстанции разделены на две группы: основные – кальций, оксалаты, мочева кислота, неорганический фосфат; и вспомогательные – натрий, калий, магний, хлор [14–16]. Отдельно следует рассматривать нарушение обмена литогенных аминокислот цистина, лизина и аргинина, уровень которых в моче резко возрастает при нарушении процессов их канальцевой реабсорбции. Данная патология развивается

вследствие генетически детерминированного дефекта белка, отвечающего за транспорт цистина и диаминомонокрбонных аминокислот эпителием проксимальных канальцев почек и тонкой кишки. Цистин является малорастворимой аминокислотой (концентрация насыщенного раствора цистина при pH 7,0 ед. составляет не более 400 мг/л) и поэтому при его высокой концентрации в моче, особенно в условиях кислой реакции мочи, легко образуются кристаллы, формирующие в последующем цистиновые камни. Максимальный предел растворимости цистина при физиологическом уровне pH мочи составляет около 300 мг/л. Однако у детей могут формироваться цистиновые камни уже при экскреции цистина 75 мг/сут. Считается, что цистиновые камни образуются у детей с цистинурией [17, 18]. Несмотря на то, что цистиновые камни в почках обнаруживаются примерно у 10% детей, страдающих мочекаменной болезнью, однако раннее начало заболевания, частое рецидивирование после литотрипсии приводит к быстрому снижению функции почек, что диктует необходимость детального изучения данной обменной патологии [7].

Целью настоящего исследования было определить референсные границы содержания в утренней порции и суточной экскреции с мочой аминокислот цистина, аргинина и лизина у детей всех возрастных групп, проживающих на территории Республики Беларусь, и оценить изменения данных показателей у пациентов с дисметаболической нефропатией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 69 пациентов с дисметаболической нефропатией в возрасте 11–17 лет, а также 600 случайным образом отобранных детей (минимум по 30 человек) в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, из разных регионов Беларуси (Брестской, Гомельской, Гродненской, Витебской, Могилевской и Минской областей), поступающих в стационары для планового обследования и лечения в отделениях плановой хирургии и урологии, для расчета нормативных показателей биохимического анализа мочи по содержанию литогенных субстанций. Соотношение мальчики/девочки=1,1:0,9. Сбору биологического материала предшествовало изучение анамнеза и объективный осмотр детей для формирования лиц контрольной группы (дети I–II группы здоровья).

Критериями исключения являлись: наличие острых инфекций на момент обследования; обострение хронических заболеваний во время обследования; регулярный прием любых лекарственных

препаратов в течение предыдущих 4-х недель; отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании. Возрастная периодизация обследованных в соответствии с показателями индивидуального развития основывалась на нормативах, изложенных в соответствующих педиатрических и гигиенических руководства [19, 20]. Всем детям выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ суточной и утренней порций мочи общепринятыми биохимическими методами, изложенными в широко используемых лабораторных руководствах [21].

Концентрацию аминокислот цистина, аргинина, лизина в моче проводили на хроматографе жидкостном «Agilent 1100» с системой градиентного элюирования, устройством автоматического ввода пробы, термостатом колонок и спектрофотометрическим детектором нм методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной дериватизацией аналитов [22]. Итоговым показателем оценки уровня аминокислот в утренней порции мочи является отношение аналита (ммоль/л) к креатинину (ммоль/л), выраженное в относительных единицах [23]. Для анализа креатинина использовали коммерческие наборы «Витал-Диагностикс СПб» (Россия). Контроль качества лабораторных показателей осуществляли с применением контрольной сыворотки «HUMATROL» (Германия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США) и «STATISTICA 6.0» («StatSoft Inc.», США). Определяли характер распределения показателей с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном рас-

пределении показателей рассчитывали среднюю арифметическая вариационного ряда ($\bar{X}$), и ошибку средней арифметической (S_x). При расчете статистической значимости полученных данных использован t-критерий Стьюдента. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены средние значения и диапазон колебаний суточной экскреции с мочой цистина, аргинина и лизина (мкмоль/сутки) у здоровых детей, проживающих в различных областях республики Беларусь.

Из представленной таблицы видно, что экскреция всех представленных аминокислот в суточной моче с возрастом увеличивается. При тенденции к более высокому уровню аналитов в моче у девочек достоверных половых различий не выявлено, что позволило объединить показатели экскреции у всех детей в общее значение.

Оценка средних значений суточной экскреции с мочой цистина, аргинина и лизина выявила статистически значимое ($p < 0,05$) различие показателей у детей раннего возраста (до года и в 1-3 года) в сравнении периодов 11–14 и 15–17 лет. В виду того, что отсутствуют достоверные различия по содержанию в суточной моче анализируемых веществ среди детей 4–6 и 7–10, а также 11–14 и 15–17 лет, это позволило объединить группы и представить референтные величины в виде четырех возрастных периодизаций: до 1 года, 1–3 года, 4–10 и 11–17 лет (табл. 2).

В табл. 3 представлены средние значение и диапазон колебаний экскреции в утренней порции

Таблица 1

Средние значения и диапазон колебаний суточной экскреции с мочой цистина, аргинина и лизина мкмоль/сутки в возрастном-половом аспекте у здоровых детей, проживающих в Республике Беларусь, n=600

Показатель	Возраст, лет	Цистин		Аргинин		Лизин	
		м	д	м	д	м	д
$\bar{X} \pm S_x$	До года	11,69 $\pm$ 0,69*	9,75 $\pm$ 0,65*	6,75 $\pm$ 1,02*	8,01 $\pm$ 1,42*	27,32 $\pm$ 1,78	30,80 $\pm$ 2,50*
	1–3	13,07 $\pm$ 0,88*	12,97 $\pm$ 1,05*	17,78 $\pm$ 1,46*	12,58 $\pm$ 1,05*	42,07 $\pm$ 2,24*	48,39 $\pm$ 2,82*
	4–6	34,79 $\pm$ 1,93	38,19 $\pm$ 1,65	24,58 $\pm$ 1,46	21,98 $\pm$ 1,43	80,37 $\pm$ 3,98	83,55 $\pm$ 3,76
	7–10	47,24 $\pm$ 3,09	43,57 $\pm$ 2,03	26,11 $\pm$ 2,19	26,36 $\pm$ 3,11	109,16 $\pm$ 7,65	107,10 $\pm$ 7,08
	11–14	71,30 $\pm$ 3,50*	79,86 $\pm$ 4,30*	40,59 $\pm$ 2,39*	52,35 $\pm$ 3,59	174,23 $\pm$ 8,10*	163,37 $\pm$ 8,08*
	15–17	65,46 $\pm$ 4,94*	99,36 $\pm$ 5,23*	49,18 $\pm$ 3,68*	60,81 $\pm$ 4,00	146,52 $\pm$ 9,39*	180,86 $\pm$ 10,40*
Нормальные значения	До года	5,60–17,92	2,16–16,61	1,75–23,43	1,40–32,90	9,28–46,69	4,10–57,02
	1–3	0,00–54,20	0,00–28,84	0,00–81,65	7,09–38,47	0,00–98,85	0,00–82,68
	4–6	0,00–63,21	4,24–57,43	0,00–72,76	5,80–44,32	0,00–158,34	20,72–128,65
	7–10	0,00–87,90	0,00–65,58	4,14–85,29	6,37–105,66	0,00–274,75	9,05–297,22
	11–14	0,00–128,90	0,00–152,08	0,00–106,68	0,00–120,70	19,62–337,28	14,49–305,67
	15–17	0,00–138,90	0,00–166,46	0,00–140,18	0,00–130,40	25,85–352,80	15,65–377,02

Примечание. * достоверность межвозрастных различий, $p < 0,05$.

мочи цистина, аргинина и лизина относительно креатинина (мкмоль/ммоль креатинина) у здоровых детей, проживающих в Беларуси.

Оценка показателей содержания цистина, аргинина и лизина относительно уровня экскреции креатинина установила обратный характер возрастной динамики: наиболее высокие значения отмечены у детей до 1 года (цистин у мальчиков $11,21 \pm 1,44$, у девочек – $11,28 \pm 1,60$ мкмоль/ммоль креатинина) при его снижении в возрасте 15–17 лет в 1,5–2,5 раза как у мальчиков ($4,24 \pm 0,58$), так и у девочек ($7,89 \pm 0,63$ мкмоль/ммоль креатинина). Это обусловлено достоверным физиологическим ростом экскреции креатинина мочи с возрастом при высокой отрицательной корреляции показателей «цистин/креатинин», «аргинин/креатинин» и «лизин/креатинин» со значением креатинина.

Достоверность статистических различий уровня содержания цистина, аргинина и лизина в утренней порции мочи, определяемая относительно единицы экскреции креатинина (табл. 3), констатирована между возрастными группами детей до 1 года и 15–17 лет ($p < 0,05$). В возрастном промежутке 1–14 лет имеет место близость значений изучаемых параметров. В итоге данные референса мы представили в трех возрастных группах: до года, 1–14 и 15–17 лет (табл. 4).

Проанализировав данные экскреции с мочой аминокислот у пациентов с дисметаболической нефропатией и здоровых соответствующего возраста, были получены следующие результаты (табл. 5).

Из представленной таблицы видно, что у детей с ДМН как в суточной, так и в утренней порциях

Таблица 2

Референтные значения суточной экскреции с мочой аминокислот цистина, аргинина, лизина (мкмоль/сутки) у здоровых детей, проживающих в Республике Беларусь

Показатель	Возраст, лет	Цистин	Аргинин	Лизин
Референтные значения, n=600	До года	2,16–17,92	1,40–32,90	4,10–57,02
	1–3	<54,20	<81,65	<98,85
	4–10	<87,90	<105,66	<297,22
	11–17	<166,46	<140,18	14,49–377,02

Таблица 3

Средние значения и диапазон колебаний показателей содержания цистина, аргинина и лизина в утренней порции мочи относительно креатинина (мкмоль/ммоль креатинина) в возрастном-половом аспекте у здоровых детей, проживающих в Республике Беларусь, n=600

Показатель	Возраст, лет	Цистин		Аргинин		Лизин	
		м	д	м	д	м	д
X±Sx	До года	$11,21 \pm 1,44^*$	$11,28 \pm 1,60^*$	$8,02 \pm 2,04^*$	$7,59 \pm 1,04^*$	$22,59 \pm 2,72^*$	$36,98 \pm 5,72^*$
	1–3	$6,40 \pm 0,62$	$5,64 \pm 0,62$	$9,46 \pm 1,15$	$6,29 \pm 0,99$	$21,28 \pm 2,04$	$19,77 \pm 1,64$
	4–6	$11,88 \pm 1,05$	$11,98 \pm 0,95$	$8,91 \pm 0,94$	$7,58 \pm 1,01$	$28,33 \pm 2,62$	$27,00 \pm 2,38$
	7–10	$8,27 \pm 1,10$	$9,51 \pm 0,71$	$4,79 \pm 0,70$	$6,84 \pm 1,27$	$19,38 \pm 2,28$	$22,01 \pm 1,61$
	11–14	$7,69 \pm 0,74$	$10,14 \pm 0,77$	$5,03 \pm 0,61$	$7,07 \pm 0,66$	$20,13 \pm 2,12$	$21,10 \pm 1,49$
	15–17	$4,24 \pm 0,58^*$	$7,89 \pm 0,63^*$	$3,48 \pm 0,41^*$	$4,88 \pm 0,41^*$	$9,55 \pm 1,12^*$	$14,56 \pm 1,20^*$
Нормальные значения	До года	2,64–31,22	1,49–36,19	1,11–39,22	0,68–19,68	3,81–49,63	2,45–127,62
	1–3	0,00–35,42	0,00–14,62	0,00–61,69	0,51–32,12	0,00–104,20	0,00–48,09
	4–6	0,00–38,27	1,09–23,59	0,00–52,96	1,64–39,83	0,00–103,99	5,32–69,08
	7–10	0,00–43,51	0,00–27,18	0,37–25,37	1,14–46,53	0,00–70,59	1,15–54,69
	11–14	0,00–33,57	0,00–31,85	0,00–26,30	0,00–22,10	1,95–98,52	1,65–55,34
	15–17	0,00–25,16	0,00–21,01	0,00–13,48	0,00–12,80	1,90–47,45	1,61–48,78

Примечание. * достоверность межвозрастных различий, $p < 0,05$.

Таблица 4

Референтные значения показателей содержания аминокислот цистина, аргинина, лизина в утренней порции мочи относительно креатинина (мкмоль/ммоль креатинина) у здоровых детей, проживающих в Республике Беларусь

Показатель	Возраст, лет	Цистин	Аргинин	Лизин
Референтные значения, n=600	До года	1,49–36,19	0,68–39,22	2,45–127,62
	1–14	<43,51	<61,69	<104,20
	15–17	<25,16	<13,48	1,61–48,78

Таблица 5

Величина экскреции в суточной и утренней порциях мочи аминокислот цистина, аргинина, лизина у детей с дисметаболической нефропатией в сравнении со здоровыми ($X \pm Sx$)

Группа	Суточная экскреция аминокислот, мкмоль/сутки			Содержание аминокислот в утренней порции мочи, мкмоль/ммоль креатинина		
	Цистин	Аргинин	Лизин	Цистин	Аргинин	Лизин
Референтная популяция, n=600	46,3±1,4*	31,0±0,9*	105,1±2,8*	8,7±0,3*	6,8±0,3*	21,8±0,7*
Дети с ДМН, n=69	103,8±17,1*	146,4±7,8*	399,3±63,2*	49,6±4,3*	57,4±6,2*	125,1±11,4*

Примечание. * достоверность различий показателей в группе детей с дисметаболической нефропатией по отношению к группе сравнения, ($p < 0,001$).

мочи показатели экскреции анализируемых аминокислот достоверно выше, чем в группе сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Экскреция литогенных аминокислот цистина, лизина и аргинина с мочой в течение суток с возрастом увеличивается. При более высоком уровне анализируемых веществ в моче у девочек достоверных половых различий не выявлено, поэтому референтные величины экскреции представлены только в зависимости от возраста. Содержание цистина, лизина и аргинина в утренней порции мочи приведено в пересчете на креатинин. Исследование биохимических параметров относительно уровня данного вещества позволяет исключить половые различия. Известно, что уровень креатинина мочи имеет гендерные особенности с преобладанием его у мужчин, экскреция его у детей повышается с возрастом [19, 24, 25]. Достоверные статистические различия уровня содержания цистина, аргинина и лизина в утренней порции мочи выявлены между детьми до 1 года и 15–17 лет ($p < 0,05$), и не определены для возрастной группы 1–14 лет. Это может быть обусловлено разницей в экскреции креатинина с мочой у детей разного возраста. У детей с диагнозом дисметаболическая нефропатия как в суточной, так и в утренней порциях мочи показатели экскреции анализируемых аминокислот достоверно выше, чем в группе сравнения, что еще раз подчеркивает роль перенасыщения мочи различными субстанциями в патогенезе заболевания. Следует отметить, что нарушения метаболизма цистина, аргинина и лизина могут иметь легкую форму, когда их экскреция с мочой не достигает высоких цифр, не сопровождаются изменениями в осадке мочи и не приводят к камнеобразованию [7, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средние значения экскреции цистина, аргинина и лизина в суточной моче увеличиваются с возрастом и не зависят от пола. Содержание цистина, аргинина и лизина относительно креатинина в

утренней порции мочи обратно пропорционально возрасту: наиболее высокие значения отмечены у детей до 1 года при его снижении в 1,5–2,5 раза в возрасте 15–17 лет у лиц обоих полов, что обусловлено достоверным физиологическим ростом экскреции креатинина мочи с возрастом при высокой отрицательной корреляции показателей «цистин/креатинин», «аргинин/креатинин» и «лизин/креатинин» со значением креатинина. У пациентов с дисметаболической нефропатией показатели экскреции с мочой анализируемых аминокислот достоверно выше уровней у здоровых детей. Во время проведения диспансеризации детей с отягощенной наследственностью по мочекаменной болезни целесообразно применять определение экскреции уровня литогенных аминокислот в моче для выявления групп риска и ранней диагностики метаболических нарушений, приводящих к формированию мочекаменной болезни.

Конфликт интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» согласно отраслевой научно-технической программы «Здоровая мать – здоровое дитя – сильное государство» тема НИР: «Разработать дифференциально-диагностические критерии различных форм мочекаменной болезни у детей» («Современные технологии в медицине. Разработать дифференциально-диагностические критерии различных форм мочекаменной болезни у детей».)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Длин ВВ, Османов ИМ, Юрьева ЭА. Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. Оверлей, М., 2005; 6–168 [Dlin VV, Osmanov IM, Jur'eva EA. Dismetabolicheskaja nefropatija, mochekamennaja bolezn' i nefrokal'cinoz u detej. Overlej, M., 2005; 6–168]
2. Мягкова ТВ. Клинико-лабораторное течение нефропатии у больных подагрой с метаболическим синдромом. Укр журнал нефр та діалізу 2006; (10): 21–24 [Mjagkova TV. Kliniko-laboratornoe techenie nefropatii u bol'nyh podagroj s metabolicheskim sindromom. Ukr. zhurnal nefr. ta dializu 2006; (10): 21–24]
3. Колпаков КС. Консервативное лечение мочекаменной болезни МИА, М., 2009; 18–64 [Kolpakov KS. Konservativnoe lechenie mochekamennoj bolezni MIA, M., 2009; 18–64]
4. Вошула ВИ, Ниткин ДМ, Лелюк ВЮ и др. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси. Эксперим и клин урология 2013; (2): 18–24 [Voshula VI, Nitkin DM, Leljuk VJu i dr. Statistika i faktory riska mochekamennoj bolezni v Belarusi.

Jeksperiment. i klin. urologija 2013; (2): 18–24]

5. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol Suppl* 2010; (9): 802–806. doi:10.1016/j.eursup.2010.11.006

6. Горбачевский ПР. Взаимосвязь показателей физического развития детей и экскреции с мочой основных литогенных субстанций. *Журн ГрГМУ* 2015; 51(3): 74–77 [Gorbachevskij PR. Vzaimosvyaz' pokazatelej fizicheskogo razvitiya detej i ehkskrecii s mochoj osnovnyh litogennyh substancij. *ZHurn. GrGMU* 2015; 51(3): 74–77]

7. Коровина НА, Гаврюшова ЛП, Мумладзе ЭБ и др. Дисметаболические нефропатии у детей. Медицина, М., 2007; 29–41 [Korovina NA, Gavryushova LP, Mumladze EB, Tvorogova TM, Zaharova IN, Eremeeva AV. Dismetabolicheskie nefropatii u detej. *Medicina*, M., 2007; 29–41]

8. Игнатова МС. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале 21 века. *Педиатрия* 2007; (6): 6–14 [Ignatova MS. Aktual'nye problemy nefrologii detskogo vozrasta v nachale 21 veka. *Pediatrics* 2007; (6): 6–14]

9. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. Питер, Санкт-Петербург, 2000; 5–136 [Tiktinskij OL, Aleksandrov VP. Mochekamennaya bolezni' Piter, Sankt-Peterburg, 2000; 5–136]

10. Lifshitz DA, Shalhav AL, Lingeman JE, Evan AP. Metabolic Evaluation of Stone Disease Patients: A Practical Approach. *J Endourol* 1999; 13(9):669–78. doi: 10.1089/end.1999.13.669

11. Горбачевский ПР, Парамонова НС, Соловей ОМ. Характеристика обменных нарушений при дисметаболической нефропатии у детей. *Педиатрия Восточ Европа* 2015; 10(2): 40–47 [Gorbachevskij PR, Paramonova NS, Solovej OM. Harakteristika obmennyyh narushenij pri dismetabolicheskoy nefropatii u detej. *Pediatrics. Vostoch. Evropa* 2015; 10(2): 40–47]

12. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001; 40:362–371. PMID: 11713390

13. Spivack FR, Negri AL, del Valle EE et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:1129–1133. doi: 10.1007/s00467-008-0769-2

14. Лучанинова ВН, Семешина ОВ. Факторы риска, ранние клинические и лабораторные признаки дисметаболических нефропатий у детей. *Практика педиатра* 2007; (5): 7–11 [Luchaninova VN, Semeshina OV. Faktory riska, rannye klinicheskie i laboratornye priznaki dizmetabolicheskikh nefropatij u detej. *Praktika peditra* 2007; (5): 7–11]

15. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; (6):2083–92. doi: 10.2215/CJN.11321210

16. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Дубинский ВЯ. Мочекаменная болезнь. *Новые Санкт-Петербург врачи вестности* 2000; (4): 24–28 [Tkachuk VN, Al'-SHukri SH, Dubinskij VY. Mochekamennaya bolezni'. *Novye Sankt-Peterb. vracheb. vedomosti* 2000; (4): 24–28]

17. Игнатова МС, Шатохина ОВ. Клинико-генетические аспекты диагностики нефропатий у детей. *Нефрология и диализ* 2003; 5(1): 8–14 [Ignatova MS, SHatohina OV. Kliniko-geneticheskie aspekty diagnostiki nefropatij u detej. *Nefrologiya i dializ* 2003; 5(1): 8–14]

18. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. С-Пб. «Левша. Санкт-Петербург», 2008; 600. [Papayan AV, Savenkova ND. Clinical nephrology of childhood: The manual for physicians. S-Pb. «Levsha Sankt-Peterburg» 2008; 600]

19. Альбицкий ВЮ. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009 18–125 [Al'bickij VYU. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy peditrii. GEOTAR-Media, M., 2009 18–125]

20. Лавриненко ГВ, Болдина НА. Факторы риска и донозологическая диагностика заболеваний детей и подростков: метод. рекомендации. Бел. гос. мед. ун-т, Минск., 2004; 3–18 [Lavrinenko GV, Boldina NA. Faktory riska i donozologicheskaya diagnostika zabolevanij detej i podrostkov: metod. rekomendacii. Bel. gos. med. un-t, Minsk., 2004; 3–18]

21. Камышников ВС. Клиническая лабораторная диагностика. Методы и трактовка лабораторных исследований МЕДпресс-информ, Минск, 2015; 125–418 [Kamyshnikov VS. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Metody i traktovka laboratornyh issledovanij MEDpress-inform, Minsk, 2015; 125–418]

22. Henderson JW, Ricker RD, Bidlingmeyer BA, Woodward

C. Technical Note: Rapid, Accurate, Sensitive and Reproducible HPLC Analysis of Amino Acids. *Amino Acid Analysis Using Zorbax Eclipse-AAA Columns and the Agilent 1100 HPLC*. Printed in USA Part No. 5980-1193E

23. Рыбина ИЛ, Камышников ВС, Zubovskaya ET, Voшула ВИ. Лабораторные методы диагностики метаболических нарушений при мочекаменной болезни: инструкция по применению № 61-6505. БелМАПО, Минск, 2005; 2–8 [Rybina IL, Kamyshnikov VS, Zubovskaya ET, Voshchula VI. Laboratornye metody diagnostiki metabolicheskikh narushenij pri mochekamennoj bolezni: instrukciya po primeneniyu № 61-6505. BelMAPO, Minsk, 2005; 2–8]

24. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Медицина, М., 2000; 4–199 [Nazarenko GI, Kishkun AA. Klinicheskaya ocenka rezul'tatov laboratornyh issledovanij. *Medicina*, M., 2000; 4–199]

25. Тиц НУ. Клиническое руководство по лабораторным тестам. Медицина, М., 2003; 936–941 [Tic NU. Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam. *Medicina*, M., 2003; 936–941]

26. Игнатова МС. Наследственные и врожденные нефропатии. В: Тареева ИА, ред. *Нефрология*. Медицина, М., 2000; 337–371 [Ignatova MS. Nasledstvennye i vrozhdennye nefropatii. V: Tareeva IA, red. *Nefrologiya*. *Medicina*, M., 2000; 337–371]

Сведения об авторах:

Проф. Парамонова Нэлла Сергеевна

Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. М. Горького, д. 80. Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней, д.м.н., профессор. Тел.: (+375 15) 272-25-04, E-mail: pulmon@bk.ru

Prof. Nella S. Paramonova MD, PhD.

Affiliations: Belarus, 230009, Grodno, M. Gorkogo str., Grodno State Medical University, 2-nd Department of Paediatrics, MD, PhD, professor. Phone: (+375 29) 785-66-59, E-mail: pulmon@bk.ru

Доц. Гресь Ника Александровна

Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3. Белорусская медицинская академия последипломного образования, Научно-исследовательская лаборатория, доцент. Тел.: (+375 17) 265-46-43, E-mail: n-gres@mail.ru

Associate prof. Nika A. Gres MD, PhD.

Affiliations: Belarus, 223040, Minsk region, Lesnoy village, 31, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Central Scientific Research Laboratory, chair. Phone: (+375 29) 387-87-37, E-mail: n-gres@mail.ru

Юрага Тамара Михайловна

Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3. Белорусская медицинская академия последипломного образования, Научно-исследовательская лаборатория, доцент. Тел.: (+375 17) 265-46-43, E-mail: 6914593@mail.ru

Tamara M. Juraga

Affiliations: Belarus, 223040, Minsk region, Lesnoy village, 31, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Central Scientific Research Laboratory. Phone: (+375 29) 691-45-93, E-mail: 6914593@mail.ru

Горбачевский Павел Ромуальдович

Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. М. Горького, д. 80. Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней, ассистент. Тел.: (+375 15) 272-25-04, E-mail: gorbachevsky26@tut.by

Pavel R. Harbachevski.

Affiliations: Belarus, 230009, Grodno, M. Gorkogo str., Grodno State Medical University, 2-nd Department of Paediatrics, assistant. Phone: (+375 29) 781-49-11, E-mail: gorbachevsky26@tut.by

Поступила в редакцию: 25.10.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.

© О.А.Семенова, А.А.Степанова, Н.Д.Савенкова, 2017
УДК 616.631.11 : [66.046.41+612.821.3]
doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-87-91

О.А. Семенова, А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, Н.Ю. Наточина
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ
ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ
КАЛЬЦИФИКАТАМИ, СНИЖЕНИЕМ ИНТЕЛЛЕКТА

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

O.A. Semenova, A.A. Stepanova, N.D. Savenkova, N.Y. Natochina
AUTOSOMAL-RECESSIVE NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS
ASSOCIATED WITH INTRACRANIAL CALCIFICATIONS, MENTAL
RETARDATION

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

РЕФЕРАТ

В статье представлены клинические наблюдения двоих пациентов с редкой ассоциацией аутосомно-рецессивного нефрогенного несахарного диабета с кальцификатами головного мозга и снижением интеллекта.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет, кальцификаты головного мозга, снижение интеллекта.

ABSTRACT

The article presents case histories of two patients with a rare association of autosomal-recessive nephrogenic diabetes insipidus with intracranial calcifications and mental retardation.

Key words: autosomal-recessive nephrogenic diabetes insipidus, intracranial calcifications, mental retardation.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет (ВННД) или почечный несахарный диабет – наследственное заболевание, ведущими симптомами которого являются полиурия, полидипсия, гипостенурия [1, 2]. Терапия тиазидными диуретиками даёт парадоксальный эффект снижения полиурии и полидипсии у пациентов с врожденным нефрогенным несахарным диабетом (ВННД). Пациентам с ВННД применяются: изолированная терапия гипотиазидом, комбинированная терапия гипотиазидом и индометацином с препаратами калия, комбинированная терапия гипотиазидом и калийсберегающим диуретиком амилоридом.

Актуальность проблемы аутосомно-рецессивного нефрогенного несахарного диабета в ассоциации с интракраниальными кальцификатами у детей обусловлена развитием синдрома полиурии, полидипсии, гипостенурии и осложнений (мегацистис, гидронефроз без анатомической обструкции, ХБП) в сочетании с кальцификатами

головного мозга, сопровождающимися снижением интеллекта, неврологическими нарушениями.

Аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет (ННД) с интракраниальными кальцификатами и снижением интеллекта выделен в самостоятельную нозологическую форму и обозначен в систематике по ОММ – 221995 [3, 4].

В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология: ННД с интракраниальными кальцификатами, задержкой психического развития (nephrogenic diabetes insipidus with intracranial calcification, mental retardation), ННД с интрацеребральными кальцификатами (nephrogenic diabetes insipidus with intracerebral calcification), ННД с церебральными кальцификатами и снижением интеллекта (nephrogenic diabetes insipidus with cerebral calcification and mental retardation) [3–17].

С момента описания аутосомно-рецессивного ННД с кальцификатами головного мозга в 1983 году как редкого синдрома [5], в зарубежной литературе представлено всего 20 случаев этой ассоциации у детей в возрасте от 50 дней до 18 лет [5–17] (табл. 1).

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

В связи с отсутствием описания приводим клиническое наблюдение двоих пациентов с редким синдромом – аутосомно-рецессивным нефрогенным несахарным диабетом в ассоциации с билатеральными интракраниальными кальцификатами, снижением интеллекта.

Клиническое наблюдение 1.

Пациент Ф. от IV беременности (I–III беременности закончились спонтанными абортами), протекавшей на фоне постоянной угрозы прерывания. С первых недель жизни у ребёнка отмечались характерные симптомы ВННД – полидипсия, полиурия, длительные фебрильные лихорадки, а также аффективно-респираторные пароксизмы, анемия III степени (по поводу чего получал гемотрансфузии). В 6 мес. перенес вирусный гепатит В, выявлены признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии, отставание в физическом и психомоторном развитии, неоднократно госпитализировался с подозрением на гнойно-септические заболевания. С 8,5 месяцев мальчик наблюдался нефрологом с изолированным диагнозом проксимальный почечный канальцевый ацидоз II типа. В 5 лет у мальчика при обследовании выявлены полиурия/полидипсия (до 5 л/сут), гипостенурия (1000), диагностирован ВННД, назначена терапия

гипотиазидом (0,008 г 3 р/сут), в результате которой диурез снизился до 4 л/сут. До терапии пациенту была проведена проба с синтетическим аналогом вазопрессина (DDAVP) которая не привела к снижению полиурии и полидипсии, повышению относительной плотности и осмоляльности мочи. У мальчика в 6 лет выявлены осложнения ВННД – мегацистис. Начата комбинированная терапия гипотиазидом и индометацином с препаратами калия, в результате терапии у мальчика диурез снизился до 3,5–4,5 л/сут. С 10 лет пациент получал комбинированную терапию гипотиазидом (3 мг/кг/сут) и калийсберегающим диуретиком амилоридом (0,3 мг/кг/сут) с положительным эффектом. В 13 лет у пациента полиурия/полидипсия достигали 8-9 л/сут, в 15 лет – 10–12 л/сут, выявлена гиперкальциурия (472 мг/сут). Родители отказались от дальнейшей фармакотерапии. В 16 лет у пациента полиурия и полидипсия составляли 16–17 л/сут. Выявлено отставание в умственном развитии, нарушение осанки, сколиоз. По результатам рентгено-урологического обследования выявлена гидронефротическая трансформация без признаков анатомической обструкции. По результатам КТ обнаружены у пациента симметричные перивентрикулярные в лобных и затылочных долях

Таблица 1

Обзор описанных в литературе случаев ННД с интракраниальными кальцификатами [5–17]

Авторы	Возраст ребёнка при обследовании	Снижение интеллекта	Область интракраниальной кальцификации
Miura et al. 1983 [5]	5 лет, 3 года	не известно	двусторонняя в базальных ганглиях и лобных долях
Kanzaki et al. 1985 [6]	2 года 11 мес	+	двусторонняя симметричная в белом веществе от лобной до затылочной доли
Ohno M. et al. 1988 [7]	2 года	–	двусторонняя в базальных ганглиях, лобных и затылочных долях
Freycon M.T. et al. 1988 [8]	16 лет	+	двусторонняя в базальных ганглиях и лобных долях
	18 лет	+	двусторонняя в базальных ганглиях и лобных долях
Schofer et al. 1990 [9]	10 лет	+	диссеминированная в белом веществе и областях коры
	14 лет	+	массивная интракраниальная
	6 лет	+	симметрично в белом веществе лобной доли
	7 мес.	+	массивные двусторонние в лобной, теменной и затылочной долях
Tohyama et al. 1993 [10]	2 года 10 мес.	+	в базальных ганглиях, подкорковом белом веществе
	8 мес.	+	в базальных ганглиях, подкорковом белом веществе
Nozue et al. 1993 [11]	6 лет	+	в базальных ганглиях, лобной, теменной, височной и затылочной областях
Bagga et al. 1996 [12]	5 мес.	+	симметричные в базальных ганглиях
	2 года	+	в лобных долях и базальных ганглиях
Zaki et al. 1997 [13]	50 дней	–	двусторонние в базальных ганглиях и на стыке белого и серого вещества в теменной доле
Ray M. et al. 2002 [14]	9 мес.	–	двусторонняя в базальных ганглиях
Bajpai A. et al. 2005 [15]	1 год	+	двусторонние в лобных долях, базальных ганглиях и таламусе
Bindu P.S. et al. 2007 [16]	4 года	+	двусторонние в белом веществе лобных и теменных областей, теменных и затылочных долях
Dimple J. et al. 2013 [17]	12 лет	+	массивная интракраниальная

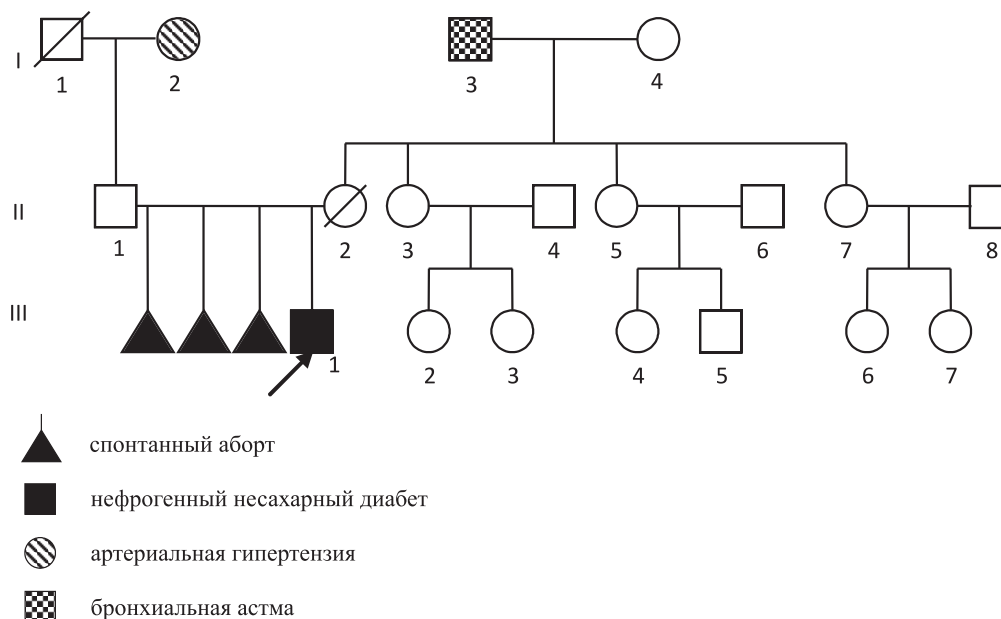


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи Ф.

множественные кальцификаты до 1 см в диаметре и мелкие без четких границ – в области подкорковых ядер. Пациенту в 17 лет назначена терапия гипотиазидом (3 мг/кг/сут) с препаратами калия и индометацином (2 мг/кг/сут), в результате чего диурез снизился до 8–10 л/сут, в 23 года диурез составил 17 л/сут. Органическое поражение головного мозга прогрессировало: снижение интеллектуального уровня, грубые нарушения письма, умеренные нарушения чтения, дизартрия. Фрагмент родословной семьи Ф. представлен на рис. 1.

Диагноз клинический: аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет, ассоциированный с множественными симметричными кальцификатами перивентрикулярными в лобных и затылочных долях головного мозга и снижением интеллекта. Ожирение II степени смешанной этиологии.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка С. от I беременности, протекавшей без особенностей, роды физиологические в срок. В неонатальном возрасте у девочки отмечались немотивированные подъемы температуры, рвота, признаки водodefицитной дегидратации с гипернатриемией, судороги, отставание в физическом и психомоторном развитии, в 3 месяца – эпизод клинической смерти. В возрасте 1 года девочке установлен диагноз врожденный нефрогенный несахарный диабет и выявлены билатеральные кальцификаты в базальных ганглиях головного мозга, пролапс митрального и трикуспидального клапанов. При обследовании у девочки в 14 лет клинические признаки ВННД – полиурия, полидипсия (15–18 л/сут), гипостенурия (1000), снижение интеллекта, алалия, ожирение III степени смешанного гене-

за. Проба с DDAVP не дала снижения количества выпиваемой и выделяемой жидкости, повышения относительной плотности и осмоляльности мочи. Диагностированы осложнения: двухсторонний мегауретер, мегацистис без признаков анатомической обструкции. Данные исследований: осмоляльность плазмы крови в пределах нормы (282 мосмоль/кгН₂O), низкая осмоляльность мочи 45 (мосмоль/кгН₂O), гипофосфатемия 1,06 ммоль/л, гипокальциемия (2,15 ммоль/л), гиперкальциурия (711 мг/сутки), по пробе Реберга скорость клубочковой фильтрации 154 мл/мин, канальцевая реабсорбция 95,5% (при диурезе 10 л/сут), гипохлоремический метаболический алкалоз (Cl 98 ммоль/л). В 16 лет у девочки выявлены кальцификаты лимфатических узлов средостения и перикарда (диаметр 15 мм). С момента постановки диагноза ВННД в возрасте 1 года до 13 лет девочка получала изолированную диуретическую терапию гипотиазидом (3 мг/кг в сутки) с препаратами калия ежедневно, с 14 лет – комбинированную терапию гипотиазидом (3 мг/кг в сутки) и амилоридом (0,3 мг/кг в сутки) ежедневно, на фоне которой наблюдалось снижение полиурии/полидипсии (с 10 л/сут до 1 л/сут). Фрагмент родословной семьи С. представлен на рис. 2.

Диагноз клинический: аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет, ассоциированный с множественными симметричными кальцификатами в базальных ганглиях головного мозга и снижением интеллекта. Ожирение III степени смешанной этиологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические наблюдения демонстрируют у

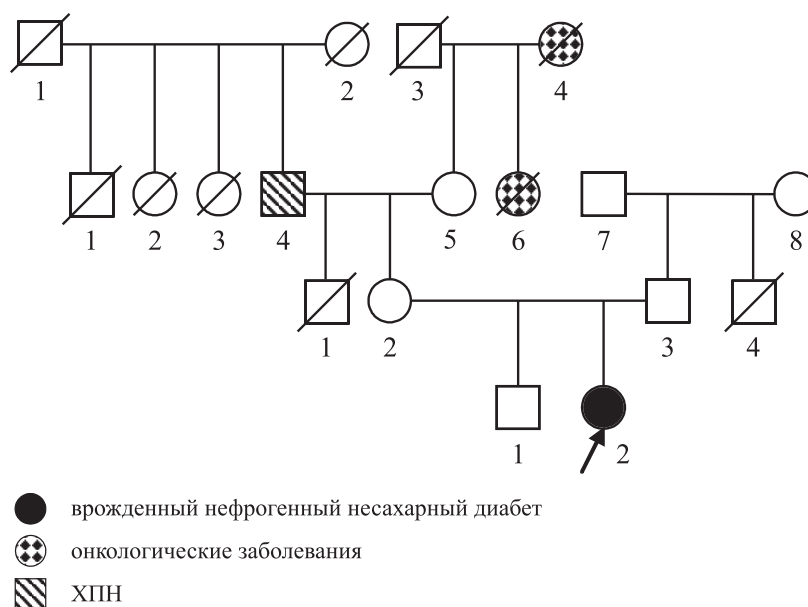


Рис. 2. Фрагмент родословной семьи С.

двоих пациентов редкую ассоциацию аутосомно-рецессивного ННД с двусторонними симметричными кальцификатами головного мозга, снижением интеллекта, ожирением. У одной девочки кроме симметричных кальцификатов головного мозга выявлены кальцификаты лимфатических узлов средостения и перикарда, метаболический алкалоз (наблюдение 2).

Особенностью катamnестического наблюдения пациента Ф. с ННД является позднее обнаружение кальцификатов головного мозга в 16 лет. У пациентки С. с ВННД кроме кальцификатов головного мозга, диагностированных в возрасте 1 года, отмечено возникновение кальцификатов внутригрудных лимфатических узлов и перикарда, метаболического гипохлоремического алкалоза в 16 лет. По данным зарубежных авторов, интракраниальные кальцификаты, выявляемые у пациентов с ННД, в большинстве случаев двусторонние и симметричные, что отмечено у описываемых нами пациентов [5–17]. Одни авторы предполагают, что появление интракраниальных кальцификатов может быть объяснено повторными эпизодами воддефицитных дегидратаций в раннем возрасте, приводящих к некрозу эндотелиальных клеток с последующей кальцификацией вокруг очага некроза [5, 9], частыми эпизодами гипернатриемии, которые могут приводить к поражению головного мозга – петехиальным геморрагиям в кортикальном слое и субкотриальном белом веществе, тромбозам капилляров и сосудов [18]. А. Bagga et al. (1996) подчеркивает, что интракраниальные кальцификаты у больных ННД прогрессируют, несмотря на адекватную терапию, и приводят к

снижению интеллекта [12]. Выявление двусторонних кальцификатов головного мозга у пациентки С. с раннего возраста обусловлено, по-видимому, отложением кальция во внутриутробном периоде или эпизодами гипернатриемической дегидратации. Длительная терапия гипотиазидом дает побочные эффекты – гиперкальциемию, гипохлоремический метаболический алкалоз и отложение кальция в стенках сосудов и мягких тканях [19]. Длительное применение гипотиазида у девочки С. с ННД и интракраниальными кальцификатами могло привести к развитию кальцификатов внутригрудных лимфоузлов и перикарда, метаболическому алкалозу, а также к развитию поздних интракраниальных кальцификатов у пациента Ф. Другие авторы в опубликованных наблюдениях описывают случаи ННД с интракраниальными кальцификатами у детей первых 9 месяцев, ещё не получавших терапию диуретиками [10, 12, 13, 14]. До настоящего времени механизм развития интракраниальных кальцификатов остаётся неизвестным.

Для исключения интракраниальных кальцификатов у больных с нефрогенным несахарным диабетом с аутосомно-рецессивным типом необходимо проводить компьютерную томографию головного мозга. При лечении пациентов с ВННД тиазидными диуретиками целесообразно проводить контроль КОС, калия, кальция в крови и определение суточной кальциурии. С целью предупреждения развития воддефицитного обезвоживания с гипернатриемией рекомендовано не ограничивать пациентов с аутосомно-рецессивным ННД с кальцификатами в приёме жидкости, обеспечи-

вать суточный объем жидкости по диурезу и гипосолевую диету, при развитии воддефицитной дегидратации своевременно проводить оральную и инфузионную регидратационную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет в ассоциации с интракраниальными кальцификатами и задержкой психического развития (ОМIM – 221995) у детей клинически проявляется полиурией, полидипсией, гипостенурией с рождения, с развитием двусторонних симметричных кальцификатов головного мозга в грудном, дошкольном и школьном возрасте, снижением интеллекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Knoers N, Levtschenko EN. Nephrogenic diabetes insipidus. In: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa. *Pediatric nephrology: 6-th edition*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, Vol. 1, Sections 1-6, 2009; 1005-1018. ISBN 978-3-540-76341-3
2. Linshaw MA. Back to Basics: Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatrics in Review* 2007;28:372-380. doi: 10.1542/pir.28-10-372
3. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2015. Mode of access: <http://www.moim.org/>, free. Title of screen
4. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. *Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей*. Под ред. Н.Д. Савенковой. «Левша. Санкт-Петербург», СПб, 2015; 104с [Leviashvili ZhG, Savenkova ND. *Spravochnik po nasledstvennym sindromam s patologiej pochek u detej*. Pod. red. N.D. Savenkovoy. «Levsha. Sankt-Peterburg», SPb, 2015; 104s]
5. Miura J, Tachi N, Okabe M, Sogawa H. Two cases of nephrogenic diabetes insipidus associated with intracranial calcification (in Japanese). *Acta Paediatr Jpn*. 1983; 87:934-938.
6. Kanzaki S, Omura T, Miyake M et al. Intracranial calcification in nephrogenic diabetes insipidus. *JAMA* 1985;254(23):3349-3350. doi: 10.1001/jama.254.23.3349
7. Ohno M, Nakao K, Nozue T et al. A case of nephrogenic diabetes insipidus with intracerebral calcification. *No To Hattatsu* 1988;20(1):23-27. doi: 10.11251/ojiscn1969.20.23
8. Freycon MT, Lavocat MP, Freycon F. Familial nephrogenic diabetes insipidus with chronic hypernatremia and cerebral calcifications. *Pediatrics* 1988;43(5):409-413
9. Schofer O, Beetz R, Kruse K et al. Nephrogenic diabetes insipidus and intracerebral calcification. *Arch Dis Child* 1990;65(8):885-887. doi: 10.1136/ad.65.8.885
10. Tohyama J, Inagaki M, Koeda T et al. Intracranial calcification in siblings with nephrogenic diabetes insipidus: CT and MRI. *Neuroradiology* 1993;35(7):553-555. doi: 10.1007/BF00588723
11. Nozue T, Uemasu F, Endoh H et al. Intracranial calcifications associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 1993;7(1):74-76. doi: 10.1007/BF00861577
12. Bagga A, Kumar A, Bajaj G et al. Intracranial calcification in nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35(1):34-36. doi: 10.1177/000992289603500107
13. Zaki M, Ismail EA, Nadi HM, Nour el Din A. Recurrent dehydration in a young girl. *Postgrad Med J* 1997;73(860):367-369. doi: 10.1136/pgmj.73.860.367
14. Ray M, Dixit A, Singh P. Nephrogenic diabetes insipidus with intracranial calcifications. *Indian Pediatr* 2002;39(2):197-202
15. Bajpai A, Kabra M, Thapliyal R et al. Nephrogenic diabetes insipidus presenting with developmental delay and intracranial calcification. *Indian J Pediatr* 2005;72(6):527-528. doi: 10.1007/BF02724433
16. Bindu PS, Kooroor JM. Nephrogenic diabetes insipidus: a rare cause of intracranial calcification in children. *J Child Neurol* 2007;22(11):1305-1307. doi: 10.1177/0883073807307087
17. Dimple J, Alka J, Mona G, Atul D. Nephrogenic diabetes insipidus with intracranial calcification in a child with thalassemia minor. *Arab J Nephrol Transplant* 2013;6(3):185-187
18. Conley SB. Hypernatremia. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:365-372
19. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. *Медикаментозные осложнения и пути их устранения*. ДИЛЯ, СПб, 2004; 123-126, 164-167 [Mihajlov IB, Markova IV. *Medikamentoznye oslozhneniya i puti ih ustraneniya*. DILYA, SPb, 2004; 123-126, 164-167]

Сведения об авторах:

Ассистент Семенова Оксана Александровна, к.м.н. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: semdoc@bk.ru
Assistant professor Oksana A. Semenova MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: semdoc@bk.ru

Ассистент Степанова Арина Александровна 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: ariwka@list.ru
Assistant professor Arina A. Stepanova MD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: ariwka@list.ru

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru
Prof. Nadezda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Head of department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Наталья Юрьевна Наточина, канд.мед.наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская, 2. телефон: 416-52-86. E-mail: smallnata@mail.com
Natalya V. Natochina, MD PhD, Department of Faculty Pediatric of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Phone (812) 416-52-86; E-mail: smallnata@mail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 28.10.2016 г.
Принята в печать: 31.03.2017 г.

© А.Г.Строков, К.Я.Гуревич, А.П.Ильин, А.Ю.Денисов, А.Ю.Земченков, А.М.Андрусов, Е.В.Шутов, О.Н.Котенко, В.Б.Злоказов, 2017
УДК 616.61-036.12-085.38-008.64
doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111

Разработчики:

Ассоциация Нефрологов
Российское Диализное Общество
Столичная Ассоциация Врачей Нефрологов

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК 5 СТАДИИ (ХБП 5) МЕТОДАМИ ГЕМОДИАЛИЗА
И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Утверждено: 10 марта 2016 г.

Рабочая группа:

А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин, А.Ю. Денисов, А.Ю. Земченков, А.М. Андрусов,
Е.В. Шутов, О.Н. Котенко, В.Б. Злоказов

Developers:

Association Of Nephrologists of Russia
Russian Dialysis Society
The Metropolitan Nephrology Physicians Association

**TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5
(CKD 5) BY HEMODIALYSIS AND HEMODIAFILTRATION.**

CLINICAL GUIDELINES

Working group:

G.A. Strokov, K.Ya. Gurevich, A.P. Ilyin, A.Yu. Denisov, A.Yu. Zemchenkov, A.M. Andrusov,
E.V. Shutov, O.N. Kotenko, V.B. Zloказov

**Методика оценки силы рекомендаций и
уровня их предсказательности, использован-
ная при составлении данных клинических
рекомендаций*.**

По силе предсказательности рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке (табл. 1):

- уровень 1 (эксперты рекомендуют)
- уровень 2 (эксперты предлагают)
- нет градации

Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Основные понятия и определения

Для целей реализации настоящих клинических рекомендаций устанавливаются следующие основные понятия и термины:

1. Заместительная терапия функции почек (ЗПТ) – замещение утраченной функций почек специализированными методами лечения или трансплантацией почки. Термин, использующий-

Земченков А.Ю. Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница, отделение диализа. Тел.: +7(921)918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru

Примечание. * – составлены в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

Таблица 1

Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации положен здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2

Предсказательные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
A	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
B	Средний	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
C	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

ся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Renal replacement therapy (RRT).

2. Диализ – замещение утраченной функции почек экстракорпоральными или интракорпоральными специализированными методами лечения через сформированный доступ. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно в домашних условиях пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Care involving dialysis

3. Экстракорпоральный диализ – специализированный полуселективный мембранный метод диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе переноса через полупроницаемую мембрану, изготовленную из естественных или синтетических материалов, воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и градиента давления. Забираемая из сосудистого доступа кровь циркулирует через экстракорпоральный контур, состоящий из магистралей и фильтра. Во время процедуры в фильтре происходит эффективное удаление из крови воды и низкомолекулярных компонентов крови, токсических веществ и продуктов метабо-

лизма, нормализация нарушений водного и электролитного баланса. Белки, форменные элементы крови, бактерии и вещества с молекулярной массой более 30000 через мембрану не проходят. Очищенная кровь затем возвращается в организм больного через сформированный сосудистый доступ. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно в домашних условиях пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Extracorporeal dialysis

4. Гемодиализ (ГД), интермитирующий – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую мембрану, изготовленную из естественных или синтетических материалов. Забираемая из сосудистого доступа кровь пропускается через гемодиализатор и находится с одной стороны от полупроницаемой мембраны, в то время как раствор, по своему электролитному составу близкий циркулирующей крови, прокачивается с другой стороны от нее. В большинстве случаев скорость кровотока

составляет более 200 мл/мин, диализата более 300 мл/мин, длительность процедуры до 6 часов, требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Для выполнения процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (вода, электричество), комплекс оборудования (водоподготовка; при отсутствии готового концентрата, оборудование для его подготовки и, при необходимости, раздачи концентрата). Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно, в домашних условиях пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Intermittent Hemodialysis (HD)

Гемодиализ интермиттирующий может проводиться помимо стандартного в вариантах короткого ежедневного или ночного еженощного гемодиализа. В связи с высокой частотой и/или длительностью диализной сессии данные варианты гемодиализа чаще проводятся амбулаторно в домашних условиях, где стационарно устанавливаются система водоподготовки и аппарат «искусственная почка». Пациент и /или «помощник» – обычно родственник, проходят специальную подготовку, подключение и отключения больного проводит приезжающая медицинская сестра.

Гемодиализ короткий ежедневный (Short Daily Hemodialysis) проводится 6 дней в неделю с длительностью каждой сессии 2 час эффективного времени с целью повышения дозы и переносимости диализного лечения за счет улучшения выведения токсинов низкой молекулярной массы, уменьшения колебаний уровней токсемии и гидратации.

Гемодиализ ночной еженощный (Nocturnal Nightly Hemodialysis) проводится 3–6 раз в неделю в ночное время с длительностью каждой сессии 6–8 час с целью повышения дозы и переносимости диализного лечения за счет улучшения выведения токсинов низкой и средней молекулярной массы, уменьшения колебаний уровней токсемии и гидратации

5. Гемодиализ интермиттирующий, низкопоточный – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через низкопоточную мембрану, изготовленную из естественных или синтетических материалов. Забираемая из сосудистого доступа кровь пропускается через гемодиализатор и находится с одной стороны от

полупроницаемой мембраны, в то время как раствор, по своему электролитному составу близкий циркулирующей крови, прокачивается с другой стороны от нее. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно в домашних условиях пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Hemodialysis Low Flux (HD LF)

6. Гемодиализ интермиттирующий высокопоточный – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через высокопоточную мембрану, изготовленную из модифицированных естественных или синтетических материалов. Забираемая из сосудистого доступа кровь пропускается через гемодиализатор и находится с одной стороны от полупроницаемой мембраны, в то время как раствор повышенной очистки (ультрачистый), по своему электролитному составу близкий циркулирующей крови, прокачивается с другой стороны от нее. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно, в домашних условиях пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Hemodialysis High Flux) (HD HF)

7. Гемодиафильтрация (ГДФ), (гемодиафильтрация интермиттирующая) – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием модифицированных аппаратов «Искусственная почка». Метод основан на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и средне молекулярных субстанций плазмы крови. В большинстве случаев для проведения прерывистой (интермиттирующей) ГДФ требуются скорость кровотока более 300 мл/мин., диализата – более 350 мл/мин, длительность процедуры до 6 часов, массивная ультрафильтрация с одновременным замещением сбалансированным раствором, либо заранее приготовленным, либоготавливаемым непосредственно аппаратом (on line) из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) в процессе проведения процедуры, требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Для выполнения

процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (вода, электричество), комплекс оборудования (водоподготовка; при отсутствии готового концентрата, оборудование для его подготовки и, при необходимости, раздачи концентрата). Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно, в домашних условиях пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Hemodiafiltration (HDF), Hemodiafiltration on-line (HDF OL).

8. Ультрафильтрация крови (УФ), ультрафильтрация изолированная – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе переноса через полупроницаемую низкопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное дозированное удаление из крови воды. Производится путем создания трансмембранного давления в экстракорпоральном контуре при циркуляции крови со скоростью более 200 мл/мин в течении менее 6 часов, без потока диализата. Скорость ультрафильтрации 5–15 мл/мин. От величины трансмембранного давления (не более 500 мм рт. ст.) и коэффициента проницаемости мембраны для ультрафильтрата зависит скорость ультрафильтрации. В большинстве случаев требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Для выполнения процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится в условиях стационара как способ дозированной дегидратации пациентам ХБП 5 стадии (код МКБ N18.5) в дополнении к другим методам диализа. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Ultrafiltration (UF).

9. Гемодиализ интермиттирующий продленный – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низкомолекулярных компонентов крови. Характерными особенностями является: длительность 8–12 часов в сутки, снижения интенсивности выведения метаболитов, скорость кровотока менее 200 мл/

мин, диализата менее 200 мл/мин, проведение непрерывной антикоагуляции. Проводится пациентам ХБП 5 стадии (Код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, использующиеся в англоязычной литературе, близкие по смыслу: Продленные методы ЗПТ (Extended intermittent renal replacement therapy); Гемодиализ продленный – Extended hemodialysis (EHD); Продленный ежедневный диализ – Extended daily dialysis (EDD); Гемодиализ медленный низкоэффективный продленный – Sustained low-efficiency dialysis (SLED); Гемодиализ медленный низкоэффективный продленный ежедневный – Sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDD); продленный высокопоточный гемодиализ – Extended high volume hemodialysis (EHVH).

10. Гемофильтрация крови (ГФ) – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко – и среднемолекулярных субстанций плазмы крови. Процедура может быть интермиттирующей до 6 часов или продлена во времени до 8–12 часов. При необходимости, может использоваться аппарат «искусственная почка». Характерными особенностями ГФ: массивная ультрафильтрация с одновременным замещением специальным сбалансированным заранее приготовленным раствором в процессе проведения процедуры, в большинстве случаев требуется проведение непрерывной антикоагуляции. Проводится пациентам ХБП 5 стадии (Код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, использующиеся в англоязычной литературе, близкие по смыслу: Гемофильтрация – Hemofiltration (HF); Гемофильтрация высокообъемная (ГФВО) – High volume hemofiltration (HVHF); Гемофильтрация высокопроницаемая (ГФВП) – High-permeability hemofiltration (HPHF).

11. Гемодиафильтрация продленная – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием модифицированных аппаратов «искусственная почка». Метод основан на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления,

обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и средне молекулярных субстанций плазмы крови. Характерными особенностями является: использование низких скоростей кровотока (100–200 мл/мин), потока диализата (12–18 л/ч) массивная ультрафильтрация с одновременным замещением сбалансированным раствором приготавливаемым непосредственно аппаратом (on line) из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) в процессе проведения процедуры. В большинстве случаев требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Процедура продлена во времени до 8–12 часов в сутки. Проводится пациентам ХБП 5 стадии (Код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, использующиеся в англоязычной литературе, близкие по смыслу: Extended daily dialysis with filtration (SLEDD-f) Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f).

12. Гемодиализ продолжительный – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов для продолжительных методов диализа, основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую высоко поточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низкомолекулярных компонентов крови. Характерными особенностями является: продолжительность около 24 часов в сутки, сниженная скорость перфузии крови (100–200 мл/мин), поток диализата (16–34 мл/мин), проведение непрерывной антикоагуляции. Для выполнения процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится пациентам ХБП 5 стадии (Код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, использующиеся в англоязычной по смыслу: Continuous renal replacement therapy (CRRT) – продолжительные постоянные (продолжительные) методы ЗПТ; Slow continuous dialysis (SCD); Гемодиализ постоянный (продолжительный) вено-венозный – Continuous Veno-Venous Hemodialysis (CVVHD).

13. Гемофильтрация крови продолжительная – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного переноса через высоко поточную, высокопроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления,

обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко – и средне молекулярных субстанций плазмы крови. Характерными особенностями является: продолжительность около 24 часов в сутки, скорость перфузии крови (100–300 мл/мин), отсутствие потока диализата, проведение непрерывной антикоагуляции, скоростью удаления субституата (24–96 л/сут), с одновременным замещением сбалансированным заранее приготовленным раствором (22–90 л/сут) в процессе проведения процедуры. При необходимости, может использоваться аппарат для продолжительных методов диализа. Для выполнения процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится пациентам ХБП 5 стадии (Код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Гемофильтрация постоянная (продолжительная) вено-венозная – Continuous Veno-Venous Hemofiltration (CVVHF).

14. Гемодиофильтрация продолжительная – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов для продолжительных методов диализа. Основан на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через высоко проницаемую высоко поточную биосовместимую мембрану воды и растворенных в ней субстанций за счет градиента давления и градиента концентрации, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды, низко- и средне молекулярных компонентов плазмы крови. Характерными особенностями является: использование низких скоростей кровотока (100–200 мл/мин), поток диализата (16–34 мл/мин) массивная ультрафильтрация (24–48 л/сут) с одновременным замещением сбалансированным раствором приготавливаемым непосредственно аппаратом (on line) из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) в процессе проведения процедуры), требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Процедура продлена во времени до 8–12 часов в сутки на аппарате для продолжительных методов диализа. Для выполнения процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится пациентам ХБП 5 стадии (Код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Гемодиофильтрация постоянная

(продолжительная) вено-венозная – Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration (CVVHDF).

ВВЕДЕНИЕ

Программный гемодиализ с момента его внедрения в 1960 году остается основным методом заместительной почечной терапии. Почти 80% пациентов с терминальной почечной недостаточностью находятся на программном гемодиализном лечении; в России этот показатель за последние годы составляет около 72% [1]. Согласно данным Регистра Общества трансплантологов в России за последние годы производилось до 7,3 пересадок донорской почки на 1 миллион населения в год [2]. Этот показатель существенно уступает величине годового прироста количества пациентов на заместительной терапии (около 40 на миллион населения), поэтому диализные методы лечения и, в первую очередь, программный гемодиализ в обозримой перспективе останутся основными методами заместительной почечной терапии. Диализная популяция в Российской Федерации растет на 9% в год, что требует постоянного открытия новых диализных центров, развития нефрологической службы, подготовки квалифицированных специалистов. В подобной ситуации необходимость формирования клинических рекомендаций, касающихся основных вопросов программного гемодиализа, представляется вполне обоснованной. Данные рекомендации основаны прежде всего на общемировом опыте, поскольку в России обширных доказательных исследований до сих пор не проводилось. Они касаются исключительно программного гемодиализа (гемодиафильтрации), вопросы лечения хронической болезни почек на додиализных стадиях, выбора метода лечения, коррекции осложнений – анемии, костно-минеральных нарушений и др. – рассматриваются в соответствующих документах.

Кроме этого, расширение применения диализной терапии потребляет значительную часть бюджетных средств. В этих условиях оценка качества терапии методами диализа приобретает важнейшее значение как с морально-этических, медицинских позиций, так и с точки зрения контроля расходования средств в условиях растущей конкуренции между диализными отделениями, центрами, и появления возможности для больных самим выбирать место своего лечения.

1. Начало диализного лечения.

1.1. Принятие решения о начале диализного лечения пациенту с ХБП должно основываться на

клинических и лабораторных данных, при этом время начала диализа должно у каждого больного определяться индивидуально, с учетом всей совокупности этих данных. Диализ должен быть начат при наличии одного из перечисленных и, тем более, при сочетании следующих симптомов:

- признаки уремии: серозит, нарушения кислотно-основного (ацидоз) и электролитного баланса, кожный зуд;
- невозможность консервативными методами контролировать статус гидратации и/или артериальное давление;
- прогрессивное снижение статуса питания, рефрактерное к диетическому вмешательству;
- энцефалопатия и когнитивные нарушения, выявленные при снижении остаточной функции почек или прогрессирующие по мере ее снижения.

1.2. Такие симптомы часто, хотя не во всех случаях наблюдаются при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 5-10 мл/мин/1.73 м².

1.3. Начало диализного лечения при уровне СКФ ниже 5 мл/мин/1.73 м² может быть отложено в исключительных случаях. Например, когда преимущества отложенного начала лечения представляются очевидными: у пациентов с отсутствием клинической симптоматики уремии на период созревания артерио-венозной фистулы или пожилым пациентам, при отсутствии выраженной симптоматики уремии (см. п.1.1.), а также при условии соблюдения пациентом жесткой диеты и наличия возможности проводить весь ему комплекс соответствующей консервативной медикаментозной терапии под наблюдением врача-нефролога (2 В).

1.4. Выполнение рекомендации 1.1 требует постоянного наблюдения пациентов в амбулаторном нефрологическом учреждении не реже 3–4 раз в год. Пациенты высокого риска, пациенты с сахарным диабетом, а также пациенты с быстрым (более 4–5 мл/мин за год) падением СКФ и выраженной альбуминурией требуют более частой оценки (табл. 1). В определенных клинических ситуациях, при СКФ менее 15–12 мл/мин может потребоваться еще более частый мониторинг клиничко-лабораторных данных пациента (1 раз в 30–45 дней).

1.5. Для оценки СКФ рекомендуется применять формулу на основе показателя сывороточного креатинина СКД-EPI [3] (табл. 2). Результаты не требуют приведения к стандартной площади поверхности тела.

1.6. Для вычисления величины СКФ по плазменной концентрации креатинина в 4–5 стадиях ХБП *не рекомендуются* формулы Кокрофта–Голта и ввиду их меньшей информативности по сравнению с СКD-EPI

1.7. В ряде случаев, в частности, в следующих ситуациях:

- старческий возраст;
- нестандартные антропометрические данные;
- выраженное ожирение или кахексия;
- заболевания скелетных мышц;
- обездвиженность в связи с пара- или тетраплегией;
- строгая вегетарианская диета;
- быстро изменяющаяся почечная функция;
- необходимость точной дозировки токсичных лекарственных препаратов, выделяемых почками

расчет СКФ по формулам может быть неточен, в этих случаях рекомендуется прямое измерение СКФ по клиренсу цистатина С.

Комментарии.

Многочисленные исследования, в которых оценивались результаты раннего начала заместительной терапии, не выявили преимуществ такой стратегии. Клиническая симптоматика – основополагающий критерий начала заместительной терапии, в существенной степени определяется не только выраженностью уремии, но и успешностью коррекции ее осложнений мультидисциплинарной командой клиницистов, принимающих участие в наблюдении больных с хронической болезнью почек. Принимая решение о начале диализной терапии, необходимо рассматривать также вероятность определенного снижения качества жизни у пациента без явных показаний к такому

Таблица 1

Частота наблюдения нефрологом на преддиализных стадиях ХБП в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и уровня альбуминурии (адаптировано из [4])

Стадия ХБП	СКФ (мл/мин)	Уровень альбуминурии (или отношение к сывороточному креатинину)		
		< 30 мг/сутки (мг/ммоль)	30-300 мг/сутки (мг/ммоль)	> 300 мг/сутки (мг/ммоль)
4 стадия	15 – 29	3 раза в год	3 раза в год	4 и более раз в год
5 стадия	менее 15	4 и более раз в год	4 и более раз в год	4 и более раз в год

Таблица 2

Формулы СКD-EPI для вычисления клубочковой фильтрации по сывороточной концентрации креатинина в зависимости от этнической принадлежности и пола пациента

Этнос	Пол	SCr мг/ дл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Чернокожие	Женский	≤0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Чернокожие	Женский	>0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Чернокожие	Мужской	≤0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Чернокожие	Мужской	>0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Азиаты	Женский	≤0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Азиаты	Женский	>0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Азиаты	Мужской	≤0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Азиаты	Мужской	>0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	≤0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	>0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	≤0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	>0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$

SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови.

SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л)×0,0113.

лечению. Кроме того, у пациентов с ХБП и СКФ <20 мл/мин, в качестве альтернативе диализной терапии необходимо рассматривать возможность выполнения превентивной трансплантации почки от живого родственного донора. При использовании расчетных методик для оценки остаточной функции почек в 5 стадии ХБП рекомендуется использовать формулу СКД-EPI. Расчет СКФ по формуле MDRD ($\text{СКФ} = 170 \times \text{креатинин (мг/дл)} - 0,999 \times \text{возраст} - 0,176 \times \text{мочевина (мг/дл)} - 0,17 \times \text{альбумин (г/л)} 0,318$; поправочными коэффициентами для женщин $\times 0,762$, для чернокожих $\times 1,18$) дает результат, меньше коррелирующей с показателем СКФ, определенным лабораторным методом [4].

2. Программа диализного лечения.

2.1. Гемодиализ (гемодиализацию) следует проводить не менее 3 раз в неделю, и общее **эффективное** диализное время должно быть не менее 720 минут в неделю, за исключением случаев значительной остаточной почечной функции. Двухразовый в неделю диализ **неприемлем** (1 А).

2.2. При необходимости, например, при невозможности достичь требуемой эффективности за 4 часа или при выраженной гемодинамической нестабильности в ходе сеанса гемодиализа, при неконтролируемой фосфатемии, выраженном нарушении статуса питания число и/или продолжительность сеансов лечения могут быть увеличены (1 А).

2.3. Вариантом выбора сосудистого доступа для проведения программного гемодиализа должна считаться нативная артерио-венозная фистула. При невозможности формирования нативной артерио-венозной фистулы используется артерио-венозный протез. Применение двухпросветного «перманентного» туннельного катетера следует в основном рассматривать как временный доступ, предоставляющий время для формирования артерио-венозной фистулы или протеза. «Перманентный» туннельный катетер может рассматриваться как постоянный доступ при невозможности формирования фистулы или протеза или при планировании гемодиализа на недлительный период. Применение двухпросветного «острого, временного» нетуннельного катетера нежелательно, допустимо при острой необходимости срочного формирования доступа и невозможности иных вариантов. Такой катетер насколько возможно быстро должен быть заменен на артерио-венозную фистулу, протез или туннельный катетер (1 А).

Комментарии.

Имеются различные программы гемодиализа – от трехразового в неделю до ежедневного (ежедневного). При этом минимальной частотой является проведение лечения трижды в неделю. Не менее значимым критерием качества программы гемодиализа является продолжительность лечения – как отдельного сеанса, так и суммарная за неделю. Представлены доказательства того, что выживаемость больных достоверно выше, если длительность процедуры диализа составляет не менее 240 мин при трехкратном в неделю проведении [5–7], т.е. 720 мин в неделю при другом, более частом режиме. При этом диализное время – это самостоятельный, независимый фактор, оказывающий влияние на результаты лечения, неизменный даже при достижении других целей, например дозы диализа. Данные положения приняты в основных рекомендациях [5, 6].

Следует подчеркнуть различие между понятиями «диализное время» и «эффективное диализное время»: первое фиксирует начало и конец процедуры, второе – период активного лечения, исключая начало и окончание с низким кровотоком, остановки или замедления процедуры, связанные с осложнениями и т.п. Современная аппаратура позволяет фиксировать эффективное время диализа, в ином случае это должен делать персонал, соответственно добавляя время диализа до предписанного.

Надежно функционирующий сосудистый доступ остается ключевым, фундаментальным компонентом адекватного гемодиализа. Идеальный сосудистый доступ должен обеспечить безопасную и эффективную терапию, достаточный кровоток, быть простым и надежным в использовании, неся минимальный риск для пациента, получающего диализ. Золотым стандартом является высококачественная нативная артериовенозная фистула (АВФ), которая доступна для большинства пациентов. АВФ долговечна, отличается самым низким уровнем осложнений, не требует значимых дополнительных вмешательств, экономична [8].

Артериовенозные имплантаты, выполненные из синтетического или биологического материала, применяются при невозможности формирования АВФ.

Использование катетеров на программном диализе в настоящее время не приветствуется, тем не менее, доля пациентов, использующих их как жизненно важную опцию, по-прежнему растет, что связано со старением диализной популяции.

Центральные венозные катетеры (как туннелированные так и стандартные) устанавливаются у пациентов без постоянного доступа при потребности в экстренном гемодиализе при позднем направлении на лечение, на время формирования или коррекции АВФ. Однако этот доступ может быть единственно доступным у пациентов, у которых создание или реконструкция фистулы или сосудистого имплантата представляется технически сложным, рискованным или невозможным, у лиц более старшего возраста, с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или с сахарным диабетом.

3. Количественные характеристики эффективности лечения.

3.1. Выведение веществ с низкой молекулярной массой. Маркером в данном ранге веществ является мочевины (1 А).

3.1.1. Доза диализа должна выражаться коэффициентом очищения Kt/V по мочевины, представленного в виде эквивелированного показателя (eKt/V) и рассчитанного на основании двухпулловой кинетической модели с изменяемым объемом (1 А).

3.1.2. В рутинной практике эквивелированный показатель рассчитывается по величине $spKt/V$ – показателя, рассчитанного по формуле, основанной на однопулловой модели с изменяемым объемом, с учетом ожидаемого влияния перераспределения мочевины (1 А).

Формула для расчета эквивелированного показателя eKt/V по величине $spKt/V$ с учетом перераспределения мочевины [5].

$eKt/V = spKt/V (0,6 \times spKt/V/t) + 0,03$ (для артерио-венозного доступа),

$eKt/V = spKt/V (0,47 \times spKt/V/t) + 0,02$ (для вено-венозного доступа),

где $spKt/V$ – показатель, рассчитываемый по однокамерной модели с изменяемым объемом.

Для определения $spKt/V$ в клинической практике используется формула с натуральным логарифмом, основанная на однокамерной модели с изменяемым объемом распределения мочевины:

$spKt/V = -\ln(Ct/Co - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times Ct/Co) \times 0,55 \text{ dBW/V}$

или, принимая, что $V = 0,55 \text{ BW}$:

$spKt/V = -\ln(Ct/Co - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times Ct/Co) \times \text{dBW/BW}$

где

K – клиренс диализатора в конкретных условиях;

t – продолжительность диализа в минутах;

V – объем распределения пациента;

Co – исходная концентрация вещества (мочевины);

Ct – концентрация вещества в данный момент времени (при определении Kt/V за процедуру – концентрация по окончании сеанса лечения);

BW – вес пациента;

dBW – изменение веса пациента в ходе процедуры, что приблизительно равно объему ультрафильтрации.

Формула для расчета стандартизованного недельного Kt/V ($stdKt/V$)

$$stdKt/V = \frac{\frac{10080 \cdot (1 - e^{-eKt/V})}{t}}{\frac{1 - e^{-eKt/V}}{spKt/V} + \frac{10080}{N \cdot t} - 1}$$

где 10080 – число минут в неделе, e – число e , t – средняя продолжительность сеанса за месяц в минутах, N – число сеансов за неделю.

3.1.3. При определении Kt/V по концентрации мочевины ошибки в заборе проб крови могут приводить к существенным отклонениям величины показателя. Для того, чтобы избежать искажения реального показателя, необходимо при заборе проб крови придерживаться следующих правил.

Правила забора проб крови для вычисления показателя Kt/V по мочевины.

- Начальная проба должна забираться из артериального отсека сосудистого доступа, при этом надо избегать возможности разведения крови гепарином или другими растворами, в связи с чем Kt/V может недооцениваться.

- Конечная проба должна забираться так, чтобы избежать влияния рециркуляции в доступе, в связи с которой может определяться заниженная концентрация мочевины и переоцениваться Kt/V . В конце диализа применяется следующая процедура.

- Установить скорость ультрафильтрации = 0.

- Снизить скорость кровотока до 100 мл/мин на 15 секунд. Это оптимальный промежуток времени, необходимый для того, чтобы новая, нераспределенная кровь попала в магистраль и артериальный порт.

- Точно через 15 секунд забрать пробу крови из артериального порта, ближайшего к пациенту. В этом случае сохраняется воздействие сердечно-легочной рециркуляции, для вычисления eKt/V должно использоваться первое из двух уравнений, предназначенное для артерио-венозного доступа.

- Конечная проба может забираться через 1–2 минуты после снижения скорости кровотока, когда артерио-венозный градиент мочевины, связанный с сердечно-легочной рециркуляцией, исчезнет. Этот метод отличается преимуществом, так как позволяет исключить вариабельность воздействия сердечно-легочной рециркуляции, однако здесь имеется опасность недооценки Kt/V из-за очень раннего перераспределения мочевины.

- Принципиально возможно определения эквивелированного показателя по концентрации мочевины, определенной через 30 минут после окончания сеанса гемодиализа, когда происходит выравнивание концентраций в различных секторах организма. Эквивелированная проба должна забираться из артериального доступа после тщательного промывания кровью пациента. Вычисление Kt/V проводится по формуле однопуловой модели с изменяемым объемом (формуле расчета $spKt/V$ с натуральным логарифмом). В клинической практике такой способ определения эквивелированного показателя неудобен и мало применим.

3.1.4. При трехразовом в неделю проведении гемодиализа/ гемодиализации минимальная доза одного сеанса должна составлять по эквивелированному показателю eKt/V – 1,2; что соответствует $spKt/V$ – 1,4. Стандартизованный недельный показатель Kt/V (по Gotch) должен быть $\geq 2,2$ (1 А).

3.1.5. Показатель Kt/V по пробам крови должен определяться ежемесячно (1 А), если не производится постоянный мониторинг Kt/V в течение каждого сеанса диализа валидизированными аппаратными методами (ионный диализанс, фотометрическое исследование, уреазный метод и др.) с расчетом средней величины за месяц (1 В).

3.1.6. При использовании аппаратных методов определения Kt/V должна быть достигнута доза диализа, соответствующая однопуловому показателю ($spKt/V$, не менее 1,4).

3.1.7. При оценке эффективности гемодиализа у пациентов с остаточной функцией почек может учитываться величина СКФ (2 В). Однако для пациентов, получающих лечение ГД (ГДФ) рекомендуется в клинической практике ориентироваться на необходимые величины показателя Kt/V вне зависимости от наличия остаточной функции почек (2 В).

3.1.8. Для учета остаточной функции почек у пациентов на гемодиализе при оценке суммарной дозы очищения необходимо проводить ее ла-

бораторное определение со сбором мочи за весь междиализный интервал и исследованием клиренсов мочевины и креатинина. Среднее арифметическое значение данных клиренсов может быть приплюсовано к эффективности гемодиализного лечения. Для пересчета СКФ в эквивалент Kt/V используется метод Касино – Лопеса. Поскольку на фоне диализной терапии отмечается прогрессивная утрата остаточной функции почек, при оценке суммарной дозы очищения должны использоваться актуальные величины СКФ с давностью не более 2 месяцев (2 В).

3.1.9. Продолжительность каждого сеанса при трехразовом в неделю лечении должна быть **не менее 4 часов, вне зависимости** от формального достижения эффективности процедуры по показателю Kt/V на более ранних ее стадиях (1 А).

Комментарии.

Несмотря на то, что мочевина является спорным уремическим токсином, методики оценки дозы диализа, основанные именно на ее выведении, преобладают в нефрологической практике. Это связано с тем, что мочевина – основной продукт азотистого обмена, накапливающийся в организме в больших количествах; распределяющийся в объеме, сопоставимом с общим объемом воды в организме; концентрация которого может быть легко, недорого и воспроизводимо измерена; который легко проникает через все мембраны, применяющиеся для диализа. Немаловажным является также и то, что с использованием кинетики мочевины у диализных больных к настоящему времени накоплен огромный статистический материал, позволяющий делать достоверные выводы. Многочисленные исследования показали минимальный предел дозы диализа за сеанс при трехкратном в неделю диализе – при расчете однопулового $spKt/V$ – не менее 1,4; что соответствует сбалансированному eKt/V – не менее 1,2 [5–7]. При проведении более частых процедур доза за один сеанс может быть меньше, в связи с этим удобнее пользоваться расчетом недельного Kt/V по Gotch – не менее 2,2.

Как уже отмечалось, продолжительность сеансов лечения является независимым фактором, определяющим результаты лечения. Поэтому недопустимо сокращение времени лечения на том основании, что формальная эффективность сеанса по показателю Kt/V достигнута раньше, чем за 4 часа. Снижение диализного времени допускается при сохраненной остаточной функции почек, при скорости клубочковой фильтрации более 2 мл/мин, но при этом определение оста-

точной почечной функции должно проводиться лабораторным (не расчетным по формуле) методом не реже 1 раза в 2 мес. Поскольку такое определение чрезвычайно трудоемко и затратно, учитывать остаточную функцию почек при оценке эффективности диализа рекомендуется лишь в отдельных случаях, а в общей практике ориентироваться на приведенные величины продолжительности диализа и показателя Kt/V.

Определение дозы диализа по концентрации мочевины производится, как правило, не чаще 1 раза в месяц. Поскольку эффективность лечения может меняться от процедуры к процедуре вследствие рециркуляции в доступе, ограничений скорости кровотока, возникновения интрадиализных осложнений, имеется вероятность проведения отдельных процедур, недостаточных по дозе диализа. Поэтому считается целесообразным определение Kt/V on-line в ходе каждого сеанса, если это позволяет осуществлять имеющаяся гемодиализная аппаратура. В случае проведения не менее 2/3 процедур в месяц с определением дозы on-line, можно рассчитывать средний показатель Kt/V дозу за месяц, в иных случаях следует пользоваться лабораторно-расчетным методом.

3.2. Выведение веществ средней молекулярной массы.

3.2.1. Оценка выведения среднемoleкулярных веществ может осуществляться по додиализному уровню β_2 -микроглобулина. (2 В).

3.2.2. Применение высокопоточных синтетических мембран, улучшающих выведение β_2 -микроглобулина, показано у пациентов высокого риска.

3.2.3. Специальные показания к применению высокопоточных синтетических мембран включают:

- диагноз сахарного диабета (Уровень доказательности А);
- признаки нарушения питания (Уровень доказательности А);
- снижение выраженности диализного амилоидоза (Уровень доказательности В);
- снижение повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (Уровень доказательности D).

3.2.4. Для увеличения выведения средне- и высокомолекулярных веществ наиболее эффективны конвективные методики (гемодиализация), осуществляемые на высокопоточных диализаторах — гемодиализаторах (коэффициент ультрафильтрации более 20 мл/час/мм рт. ст., коэффи-

циент просеивания для β_2 -микроглобулина свыше 0,6). (1 А).

3.2.5. При использовании гемодиализации on-line критерием эффективности конвективного переноса является объем замещения за процедуру (1 А). Высокообъемной считается процедура с конвекционным объемом свыше 24 литров (2 В).

3.2.6. В качестве специальных показаний для проведения высокообъемной гемодиализации on-line могут рассматриваться:

- профилактика и снижение выраженности диализного амилоидоза (Уровень доказательности В);
- снижение повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (Уровень доказательности В);
- гемодинамическая нестабильность во время сеанса диализа, резистентная к иным вариантам профилактики (Уровень доказательности С);
- клинически значимое асептическое воспаление, резистентное к иным вариантам лечения (Уровень доказательности С);
- гиперфосфатемия, резистентная к терапии (Уровень доказательности С);
- анемия, сопровождающаяся резистентностью к эритропоэз-стимулирующим препаратам (Уровень доказательности С).

3.2.7. Наиболее частым методом замещения конвекционного объема при гемодиализации on-line является постдилюция. Показаниями к пре-дилюции или смешанной дилюции являются трудности достижения целевого конвекционного объема или опасность «тромбирования» диализатора вследствие избыточной гемоконцентрации или по другим причинам. При пре-дилюционном способе (компоненте) замещения объем ультрафильтрации должен рассчитываться с учетом разведения крови в экстракорпоральном контуре (1 А).

Комментарии.

Несмотря на многочисленные эпидемиологические когортные исследования, установившие связь применения диализаторов с высокопоточными синтетическими мембранами с лучшей выживаемостью больных, преимущества таких диализаторов были доказаны только после проведения многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования МРО, доказавшего повышение выживаемости больных с сахарным диабетом и с нарушениями питания при лечении их с применением диализаторов с высокопоточными синтетическими мембранами [9].

До последних лет эффект ГДФ на выживае-

мость больных выявлялся скорее на ассоциативном уровне, на основании эпидемиологических данных. В последние годы опубликованы данные трех многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, в двух из них: CONTRAST [10] и Turkish Study [11] – в результате последующего вторичного анализа в подгруппах показан положительный эффект высокопоточной гемодиализации on-line на выживаемость больных. В исследовании анализа ESHOL [12] этот эффект был продемонстрирован при первичном анализе. Однако при интерпретации результатов этого исследования следует учитывать определенные методологические ограничения, касающиеся исходной клинико-демографической характеристики больных. А именно, две исследуемые группы имели некоторый дисбаланс по основным прогностическим параметрам: в группе ГДФ больные были несколько моложе и с меньшим индексом коморбидности (с исключением балла, соответствующего СД), чуть меньше было пациентов с сахарным диабетом, практически вдвое меньше была доля пациентов с катетерами, используемыми в качестве сосудистого доступа. Кроме того, 39% пациентов были исключены из исследования по разным причинам.

Тем не менее, до настоящего времени нельзя считать абсолютно доказанными преимущества ГДФ перед ГД.

Важно отметить, что в исследовании ESHOL было показано, что гемодиализация on line статистически достоверно позволяет улучшить показатель выживаемости при конвекционном объеме за одну процедуру свыше 23,1 литра. В то же время, обеспечение столь высокого конвективного объема требует напряженных режимов экстракорпорального кровотока, и в ряде случаев, особенно у пациентов с высоким гемоглобином, достижение данного показателя бывает невозможным без привлечения современных автоматических устройств, оптимизирующих конвекционный трансмембранный перенос, или без увеличения продолжительности процедуры.

Применение преддилюционного способа (компонента) введения замещающего раствора при ГДФ практически устраняет подобные ограничения, однако при этом может существенно снижаться активность диффузионного масс-переноса малых молекул, так как в гемодиализатордиализатор поступает разведенная кровь с более низкими концентрациями веществ. Оценивая конвективный объем при преддилюционной ГДФ или ГДФ со смешанной дилюцией, необходимо учитывать,

что фильтрат в определенной пропорции состоит из только что введенного в кровь чистого замещающего раствора, и эта часть не должна учитываться в общем объеме замещения за процедуру [13].

4. Биосовместимость и экстракорпоральный контур.

4.1. Следует избегать использования диализных мембран, в значительной степени активирующих систему комплемента и клеточные элементы крови (1 В).

4.2. Оптимальными методами стерилизации диализаторов являются паровая и лучевая. Лучевая стерилизация может вызывать деградацию некоторых материалов диализатора. Следует избегать использования диализаторов и других компонентов экстракорпорального контура, стерилизованных окисью этилена (1 В).

4.3. При подготовке экстракорпорального контура необходимо обеспечивать заявленный производителем объем промывки. При отсутствии информации минимальным объемом являются 2 литра раствора (1 В).

4.4. Многократное использование компонентов системы экстракорпорального контура настоятельно не рекомендуется (1 В).

4.5. При использовании мембран, выполненных из материалов, способных активировать брадикининую систему (полиакрилонитрил), не показано назначение ингибиторов ангиотензин-конвертазы (1 А).

4.6. Для исключения баротравмы эритроцитов и воздушной эмболии необходимо использовать фистульные иглы или катетеры, соответствующие предписанному кровотоку (1 А) (табл. 3), а также скорость кровотока, соответствующую дебиту сосудистого доступа, что гарантирует величину отрицательного давления перед насосом крови не ниже – 200 мм рт. ст.

4.7. Для предотвращения тромбообразования в экстракорпоральном контуре в ходе сеансов лечения должны использоваться антикоагулянты или антитромботические агенты (1 А). Наиболее распространенным антикоагулянтом является нефракционированный гепарин, который должен использоваться в виде постоянной инфузии с нагрузочной дозой в начале диализа. Примерные схемы проведения антикоагуляции нефракционированным гепарином представлены в табл. 4.

4.8. При дозировании антикоагулянтов должны учитываться тромбогенность поверхностей экстракорпорального контура, особенности про-

Таблица 3

Рекомендуемый размер игл в зависимости от предписанной скорости кровотока

Скорость кровотока (мл/мин)	Размер игл	Внутренний диаметр (мм)
≤ 200	17G	1,5
200 – 280	16G	1,6
280 – 400	15G	1,8
≥ 400	14G	2,0

Таблица 4

Схемы дозирования нефракционированного гепарина [14]

Стандартная доза	Исходная: 25 МЕ/кг Поддерживающая: 1000 МЕ/час, остановить за 30–60 минут до окончания	При повышенной кровоточивости или тромбообразовании изменить дозу соответственно на 500 МЕ/час
Низкая доза	Исходная: 10 МЕ/кг Поддерживающая: 10 МЕ/кг/час, остановить за 30–60 минут до окончания	При повышенной кровоточивости исключить нагрузочную дозу При персистирующей кровоточивости или тромбообразовании изменить дозу инфузии соответственно на 500 МЕ/час

Таблица 5

Схемы применения препаратов фракционированного (низкомолекулярного) гепарина [15]

Далтепарин	Низкий риск кровотечения	85 анти-Ха-МЕ/кг как болюс (ГД до 5 час) или исходный болюс 30–35 МЕ/кг, поддерживающая доза 10–15 МЕ/кг/час (целевой анти-Ха 0.5 ≥ МЕ/мл)
	Высокий риск кровотечения	85 анти-Ха-МЕ/кг как болюс (ГД до 5 час) или исходный болюс 30–35 МЕ/кг, поддерживающая доза 10–15 МЕ/кг/час (целевой анти-Ха 0.5 ≥ МЕ/мл)
Эноксапарин	Низкий риск кровотечения	100 анти-Ха-МЕ/кг как болюс, при образовании сгустков повторить 50–100 анти-Ха-МЕ/кг
	Высокий риск кровотечения	50 анти-Ха-МЕ/кг при использовании двухпросветного катетера, 75 анти-Ха-МЕ/кг при использовании однопросветного катетера
Надропарин	Обычный риск кровотечения	ГД до 4 час. Болюсно: при весе больного < 50 кг 2850 анти-Ха-МЕ, 50–69 кг – 3800 анти-Ха-МЕ, > 70 кг – 5700 анти-Ха-МЕ
Тинзапарин		4500 анти-Ха-МЕ болюсно в артериальную линию, на следующем ГД: увеличить на 500 МЕ при видимых сгустках, уменьшить на 500 МЕ при длительном кровотечении из фистулы

цедуры и индивидуальные особенности пациента (1 В).

4.9. При наличии рисков применения нефракционированного гепарина, таких как

- кровоточивость, инсульт
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- анафилактические реакции

целесообразно применение препаратов фракционированного (низкомолекулярного) гепарина (табл. 5).

4.10. При повышенном риске кровотечения необходимо редуцировать антикоагулянтную терапию (1 А). Возможно использование дозированной гепаринизации, безгепаринового диализа, в том числе – на мембранах с антикоагулянтным покрытием, регионарной цитратной антикоагуляции, диализа с цитратным диализатом и др. Регионарная гепаринизация с инаktivацией протамином не рекомендуется ввиду опасности кровотечения после завершения сеанса лечения.

4.11. При развитии индуцированной гепарином тромбоцитопении 2 типа необходимо рассмотреть альтернативные препараты, такие как прямые ин-

гибиторы тромбина, гепариноиды или перевод пациента на лечение перитонеальным диализом (1 А).

Комментарии.

Большинство применяющихся на сегодняшний день синтетических мембран отличаются сопоставимым профилем биосовместимости. Однако, полностью интактных, не вызывающих в организме пациентов побочных реакций, материалов на сегодняшний день не существует. В ряде случаев клинически значимые аллергические реакции на компоненты системы экстракорпоральной циркуляции могут требовать замены расходных материалов. Разные типы мембран лишь умеренно влияют и на дозы антикоагулянтов.

Дозы гепарина, необходимые для обеспечения надежной антикоагуляции и исключающие геморагические осложнения, в оптимальном варианте могут отрабатываться на основании показателей времени активированного свертывания крови и активированного частичного тромбопластинового времени, которые должны увеличиваться на 50–80% от исходного уровня при отсутствии

опасности кровотечения и не более, чем на 50% при наличии такого риска. Подобная дозированная гепаринизация в рутинной практике используется лишь в отдельных случаях.

Общепринятой схемы применения гепарина в программном гемодиализе не имеется. Корректировка его дозирования в значительной степени основана на клинических признаках.

Оценка коагуляции во время диализа осуществляется на основании

- визуального контроля:
- чрезмерно темная кровь
- наличие сгустков в артериальном конце диализатора
- темные участки (волокна) в диализаторе
- маятникообразное движение крови в сегменте между диализатором и венозной ловушкой
- образование пены с последующим формированием тромба в венозной ловушке
- быстрое заполнение кровью линий датчиков давления
- наблюдения за давлением в экстракорпоральном круге: нарастание трансмембранного давления, снижение давления в венозной ловушке
- вида диализатора после процедуры
- измерения объема диализатора.

Избыточное введение гепарина непосредственно после завершения сеанса лечения может быть оценено по длительности кровотечения из мест пункции АВФ.

Абсолютных показаний к применению в качестве антикоагулянта при гемодиализе фракционированных гепаринов не имеется, тем не менее, такие препараты в сравнении с нефракционированным гепарином могут рассматриваться как предпочтительные с точки зрения

- безопасности, отличаясь меньшей частотой возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении, гиперкалиемии и кровотечений;
- удобства в использовании (возможность применения в виде болюсного однократного введения, более предсказуемый антикоагуляционный эффект);
- улучшения липидного профиля [5].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

(ГИТ) I типа наблюдается при первичном или после долгого перерыва использовании гепарина и характеризуется снижением тромбоцитов в течение 5 дней после начала гепаринизации. Клинических последствий не имеет и отмены гепарина не требует. ГИТ II типа – серьезное осложнение, обусловленное выработкой антител и характеризующееся выраженной тромбоцитопенией, высокой частотой тромбозов и кровотечений. Частота ГИТ II типа у диализных пациентов невелика (1–3%), однако создает серьезные проблемы, поскольку требует полной отмены любых препаратов гепарина и применения альтернативных методов антикоагуляции.

5. Чистота диализных жидкостей.

5.1. При проведении сеансов лечения должна использоваться вода, по химической и бактериологической чистоте удовлетворяющая требованиям соответствующего стандарта (ГОСТ Р 52556-2006) (1 А).

5.2. Для обеспечения показателей качества воды и диализирующей жидкости в центре диализа должна иметься рабочая программа мониторинга, определяющая спектр и частоту исследований.

5.3. При использовании высокопоточных диализных мембран необходимо использовать сверхчистую диализирующую жидкость (1 А). Для снижения выраженности хронического воспаления применение сверхчистого диализата показано во всех случаях (1 В). Такие свойства диализирующей жидкости обеспечиваются инкорпорированием дополнительных ультрафильтров в систему подачи диализата.

5.4. При проведении конвективных процедур с приготовлением замещающей жидкости из диализата (гемодиализации on-line) должна использоваться аппаратура, сертифицированная для данного вида лечения (1 А).

5.5. Предписанная производителем стерилизация системы гидравлики диализного аппарата (тепловая, химическая или комбинированная) должна проводиться после каждой процедуры лечения (1 А).

5.6. В качестве основного буфера диализирующей жидкости должен использоваться бикарбонат

Таблица 6

Требования к бактериологической чистоте диализирующей жидкости и сверхчистой диализирующей жидкости

Параметр	Диализирующая жидкость *	Сверхчистая диализирующая жидкость **
Число колонии-формирующих единиц/мл	менее 100	менее 0,1
Концентрация бактериального эндотоксина ЭЕ/мл	менее 0,25	менее 0,03

* Российский и международный стандарты, ** международный стандарт.

натрия (1А). Для исключения бактериального загрязнения концентрата диализирующей жидкости желательно использование бикарбоната в сухом виде (1 В). При использовании жидкого бикарбонатного концентрата открытая канистра должна использоваться в течение 1 дня (2 В).

Комментарии.

Имеется национальный стандарт «Вода для гемодиализа», который по основным требованиям к химической и бактериологической чистоте совпадает с международными стандартами. Данный стандарт не содержит понятия «сверхчистая вода» для гемодиализа. В современной практике гемодиализа, при использовании высокопоточных (высокопроницаемых) диализных мембран бактериологическая чистота диализирующей жидкости является неперенным условием. Даже при проведении гемодиализа на мембранах с невысокой проницаемостью обеспечение таких свойств диализата весьма полезно, так как некоторые бактериальные продукты имеют незначительную молекулярную массу.

На практике бактериологическая «сверхчистота» диализирующей жидкости обеспечивается при выполнении двух условий:

- вода, подающаяся к аппарату, удовлетворяет требованиям «воды для гемодиализа» (число колонии-образующих единиц не более 100, содержание бактериального эндотоксина не более 0,25 в мл);

- аппарат оснащен специальным фильтром диализирующей жидкости, который меняется, стерилизуется и тестируется в полном соответствии с инструкцией производителя.

Подобными фильтрами оснащены все современные аппараты для гемодиализа.

При проведении ГДФ on-line сверхчистый диализат перед подачей в кровоток пациента в качестве замещающей жидкости (субституата) проходит еще одну ступень фильтрации. Замещающая жидкость, приготовленная on-line, лабораторному контролю не подлежит, ее качество обеспечивается правильным функционированием сертифицированного оборудования, предназначенного для ГДФ on-line.

6. Контроль величины гидратации, отработка состояния эволемии, профилактика интрадиализной гипотензии. Состав диализирующей жидкости.

6.1. Контроль состояния гидратации или верификация величины «сухого веса» у пациентов

на программном гемодиализе должны осуществляться на регулярной основе, но не реже 1 раза в месяц (1 А).

6.2. У пациентов с частыми эпизодами интрадиализной гипотензии, не позволяющими устранить клинические признаки гипергидратации, требуется объективизация уровня волемии (1 А). Оценка статуса гидратации по данным биоимпедансного анализа может рассматриваться как оптимальный метод в практике программного гемодиализа (1 В).

6.3. Частое возникновение интрадиализной гипотензии у пациентов с отработанным сухим весом требует углубленного обследования сердечно-сосудистой системы (1 В).

6.4. Снижение величины междиализной гидратации и, соответственно, скорости ультрафильтрации в ходе сеанса лечения является мерой первого порядка для профилактики интрадиализных осложнений (1 А).

6.5. Основным мероприятием, направленным на снижение величины междиализной гидратации, является модификация диеты со строгим ограничением потребления хлорида натрия (1 А).

6.6. Величина междиализной гидратации не должна превышать 4,5% сухого веса пациента или 15% внеклеточного объема (1 В).

6.7. Скорость не восполняемой ультрафильтрации в ходе сеанса лечения не должна превышать 12 мл/час на 1 кг массы тела пациента (1 В).

6.8. Оценка динамики относительного объема крови в ходе сеанса лечения позволяет объективизировать статус волемии (1 В). Индивидуализированное автоматическое управление ультрафильтрацией на основании показателей относительного объема крови позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии (2 В).

6.9. Профилирование скорости ультрафильтрации позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии (2 В). Пульсирующие профили ультрафильтрации нежелательны (2 В).

6.10. При использовании профилирования концентрации натрия в диализате или при создании высокого градиента по натрию между диализатом и плазмой необходимо учитывать возможность перегрузки организма пациента натрием, развитием жажды и увеличением междиализной гидратации (1 А).

6.11. Применение диализата с содержанием глюкозы 5,0–5,5 ммоль/л для профилактики гипогликемии и повышения гемодинамической стабильности целесообразно у всех больных и **обязательно** у пациентов с сахарным диабетом, у кото-

рых может применяться диализат с содержанием глюкозы до 11 ммоль/л (1 A).

6.12. Применение диализата с содержанием Са 1,75 ммоль/л у больных на программном гемодиализе нецелесообразно. Уровень Са 1,5 ммоль/л показан при гиперпаратиреозе, целевых значениях Са и отсутствии признаков сосудистой кальцификации. Уровень Са 1,25 ммоль/л и ниже показан при гипопаратиреозе, гиперкальциемии и сосудистой кальцификации (1 B).

6.13. Увеличенное до 3,0–3,5 ммоль/л содержание калия в диализате показано пациентам с сахарным диабетом, пациентам, находящимся на лечении расширенной диализной программой, а также склонным к гипокалиемии в связи с особенностями диеты и сопутствующей патологии (1 B).

6.14. Применение ацетата в качестве основного буфера диализирующей жидкости не показано во всех случаях и **противопоказано** пациентам с сахарным диабетом и патологией печени (1 A).

6.15. Преддиализный уровень бикарбоната сыроворотки должен находиться в пределах 21–24 ммоль/л; последиализный не должен превышать 29 ммоль/л. При установке уровня бикарбоната диализирующей жидкости необходимо учитывать влияние ацетатного иона или цитратного иона в зависимости от типа кислого компонента бикарбонатного концентрата (1 B).

6.16. Снижение температуры диализата позволяет уменьшить частоту интрадиализной гипотензии (1 A). Избыточное снижение температуры может привести к относительной централизации кровообращения и увеличению «эффекта рикошета» после сеанса с общим снижением эффективности диализа. Наиболее эффективным в этом отношении является изотемпературный диализ, который может рассматриваться в качестве меры первого порядка для профилактики интрадиализной гипотензии (1 B).

6.17. Конвективные методики отличаются большей гемодинамической стабильностью вследствие охлаждающего воздействия замещающей жидкости (1 B).

6.18. При неэффективности мероприятий, направленных на профилактику интрадиализной гипотензии, необходимо рассмотреть модификацию программы лечения в сторону увеличения частоты и/или продолжительности сеансов лечения (1 A), а также возможность перевода на лечение перитонеальным диализом.

дований свидетельствуют, что коррекция статуса гидратации – не менее важная задача в практике программного гемодиализа, чем адекватная коррекция уремии. Состояние гипергидратации оказывает на основные результаты лечения – заболеваемость и смертность – весьма значимое отрицательное воздействие. Величина гипергидратации у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, складывается из двух компонентов. Первым является междиализная прибавка в весе, практически целиком зависящая от количества потребляемой жидкости – интермиттирующая гипергидратация. Вторым компонентом служит возможная «базовая», персистирующая гипергидратация у пациентов с неправильно отработанным сухим весом, то есть в тех ситуациях, когда избыточный объем сохраняется в организме даже после сеанса лечения с ультрафильтрацией.

Исследования, проведенные с использованием биоимпедансного анализа показали, что адекватный последиализный вес, так называемый сухой вес, характеризующий состояние нормогидратации или даже незначительной дегидратации, не достигается у трети пациентов на программном гемодиализе. В таких случаях даже незначительная, укладывающаяся в клинические рекомендации, междиализная прибавка в весе может приводить к гипергидратации, сопряженной с повышением уровня смертности [16]. Учитывая эти данные, можно заключить, что отработка сухого веса в практике программного гемодиализа должна осуществляться на постоянной основе.

Достижение сухого веса у значительной части пациентов на ПГД осложняется интрадиализной симптоматикой, связанной с обеднением внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации, прежде всего – интрадиализной гипотензией. Интрадиализная гипотензия не только снижает эффективность сеансов лечения, но способствует прогрессированию сердечной недостаточности, что результируется снижением выживаемости пациентов [17]. Профилактика интрадиализной гипотензии базируется на следующих основных моментах.

— Объективизация величины сухого веса на основе клинических данных с привлечением при необходимости всех дополнительных методов обследования.

— Минимизация величины междиализной гипергидратации. Первоочередной задачей при этом является ограничение поступления натрия в организм пациента. Необходимо пересмотреть диету, а в ходе сеансов лечения избегать высоко-

Комментарии.

Результаты многочисленных обширных иссле-

го градиента натрия между диализатом и кровью больного.

— Поддержание постоянства внутрисосудистого объема в ходе сеансов лечения. Помимо снижения скорости ультрафильтрации за счет минимизации междиализной гипергидратации и/или продления процедуры, необходимо рассмотреть применение монитора относительного объема крови с функцией автоматического управления скоростью ультрафильтрации. Профилирование концентрации натрия в диализате и скорости ультрафильтрации не могут рассматриваться как эффективные мероприятия, направленные на поддержание внутрисосудистого объема.

— Обеспечение адекватного сосудистого тонуса и сердечного выброса. Постепенное снижение температуры диализата (не ниже 35°C); оптимальным вариантом является проведение изотемпературного лечения. Проведение процедур только на бикарбонатном концентрате. При отсутствии противопоказаний – увеличение содержания кальция в диализате до 1,5 ммоль/л. Отказ от питания во время процедуры.

— При неэффективности всех перечисленных маневров – увеличение частоты и/или продолжительности сеансов лечения. В крайних случаях – перевод на лечение перитонеальным диализом.

Применение ацетата натрия в качестве буфера диализата не рекомендуется в первую очередь из-за меньшей гемодинамической стабильности при

ацетатном диализе. Кислый компонент бикарбонатного концентрата традиционно содержит уксусную кислоту или ее соли, что результируется содержанием ацетатного иона в бикарбонатном диализате 3,0–6,0 ммоль/л. Помимо уксусной кислоты компонент бикарбонатного концентрата может содержать:

— соляную кислоту: при том все вещества, входящие в состав диализата, представлены в виде хлоридов, что исключает воздействие дополнительных ионов;

— лимонную кислоту: наличие цитрата в диализирующей жидкости облегчает антикоагуляцию при проведении процедур; необходимо принимать во внимание, что 1 ммоль цитрата при метаболизме в организме пациента является источником 3 ммоль бикарбоната;

— янтарную кислоту: имеются указания о благоприятном воздействии диализирующей жидкости с сукцинатом на метаболические процессы [18].

Правильная, индивидуализированная отработка состава диализата, других параметров процедуры позволяет в большинстве случаев обеспечить неосложненное ее течение с адекватной коррекцией уремии, статуса гидратации, кислотно-основного состояния и электролитных отклонений.

7. Плановое лабораторное обследование (табл. 7).

Таблица 7

Ориентировочный план лабораторного обследования пациента, получающего лечение гемодиализом (гемодиафильтрацией)

№	Параметры	Единицы измерения	Кратность выполнения исследования для пациентов, получающих ПД
<i>Гематологические исследования</i>			
<i>Клинический анализ крови</i>			
1	Гемоглобин	г/л	12 раз/год
2	Гематокрит	%	при наличии показаний
3	Эритроциты	$\times 10^{12}/л$	12 раз/год
4	Лейкоциты	$\times 10^9/л$	12 раз/год
5	Лейкоцитарная формула		12 раз/год
6	Тромбоциты	$\times 10^9/л$	12 раз/год
7	Ретикулоциты		при наличии показаний
<i>Иммуногематологические исследования</i>			
8	Группа крови		однократно, при поступлении
9	Резус фактор		однократно, при поступлении
<i>Коагулологические исследования</i>			
10	Фибриноген	г/л	при наличии показаний
11	АЧТВ	сек	при наличии показаний
<i>Биохимические исследования крови</i>			
12	Глюкоза	ммоль/л	4 раза в год (по специальным показаниям и при наличии СД – чаще)

13	Гликированный гемоглобин (HbA1c)	% от общего Hb	при наличии СД 1 раз в 3 месяца
14	Белок	г/л	2 раз/год
15	Альбумин	г/л	4 раз/год (по специальным показаниям – чаще)
16	Креатинин	мкмоль/л	12 раз/год;
17	Мочевина	ммоль/л	24 раза/год (при прямом измерении Kt/V 4 раза/год)
18	Мочевая кислота	мкмоль/л	2 раз/год
19	Общий билирубин	мкмоль/л	2 раз/год (по специальным показаниям – чаще)
20	Прямой билирубин	мкмоль/л	при наличии показаний
21	Общий холестерин	ммоль/л	2 раза/год
22	Триглицериды	ммоль/л	2 раза/год
23	Холестерин ЛВП	ммоль/л	2 раза/год
24	Холестерин ЛНП	ммоль/л	2 раза/год
25	Аланинаминотрансфераза (АлТ)	ед/л	4 раз/год (по специальным показаниям – чаще)
26	Аспартатаминотрансфераза (АсТ)	ед/л	4 раз/год (по специальным показаниям – чаще)
27	Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	ед/л	4 раза/год (по специальным показаниям – чаще)
28	Щелочная фосфатаза (ЩФ)	ед/л	4 раза/год
29	Калий	ммоль/л	12 раз/год
30	Натрий	ммоль/л	12 раз/год
31	Общий кальций	ммоль/л	12 раз/год
32	Кальций ионизированный	ммоль/л	4 раза/год (по специальным показаниям – чаще)
33	Магний	ммоль/л	2 раз/год
34	Фосфор	ммоль/л	12 раз/год
35	Сывороточное железо	мкмоль/л	4 раза/год
36	Бикарбонат	ммоль/л	4 раза/год
37	Трансферрин	мкг/л	4 раза/год
38	Ферритин	мкг/л	4 раза/год
<i>Иммунологическое исследование</i>			
39	С-реактивный белок	мг/л	4 раза/год
40	Бета-2-микроглобулин	мг/л	По показаниям
<i>Гормональные исследования</i>			
41	Паратиреоидный гормон (ПТГ)	пг/мл	4 раза/год
<i>Вирусологические исследования</i>			
42	Антитела к ВИЧ (Anti-HIV)	качественное значение	1 раз/год (при положительном результате больше не выполнять)
43	HBs-антиген (HBsAg)	качественное значение	1 раз/год
44	анти-HBsAg	МЕ/л	1 раз/год
45	Антитела классов IgG и IgM к HBcoreAg	качественное значение	при наличии показаний
46	Антитела класса IgM к HBcoreAg	качественное значение	при наличии показаний
47	ПЦР гепатита С	качественное значение	при наличии показаний
48	Антитела к антигенам вируса гепатита С (Anti-HCV total)	качественное значение	1 раз/год
<i>Специфические исследования крови</i>			
49	Сифилис ELA (ИФА) IgGlgM	качественное значение	1 раз/год
<i>Лабораторное исследование мочи</i>			
50	Анализ мочи общий		4 раза/год при наличии 100 мл мочи в сутки
51	Суточная потеря белка с мочой	г/л	4 раза/год при наличии 100 мл мочи в сутки
52	Креатинин	ммоль/л	4 раза/год при наличии 100 мл мочи в сутки
53	Мочевина	ммоль/л	4 раза/год при наличии 100 мл мочи в сутки
<i>Микробиологические исследования</i>			
54	Посев с носоглотки пациента на Staph. aureus		По показаниям

Таблица 8

Ориентировочный план инструментального обследования пациента, получающего лечение гемодиализом (гемодиализацией)

№	Наименование	Кратность выполнения в год
1	Рентгенография легких	1
2	Рентгенография костей	по показаниям
3	Денситометрия костей	по показаниям
4	ФГДС	1
5	ЭКГ	2
6	Холтеровское мониторирование	по показаниям
7	УЗИ органов брюшной полости	1
8	УЗИ паращитовидных желез	1
9	сцинтиграфия паращитовидных желез	по показаниям
10	ЭХО-КГ	2 (по специальным показаниям – чаще)
11	УЗДГ сосудистого доступа	по показаниям
12	Р-графия боковой снимок живота (оценка кальцификации)	по показаниям

Таблица 9

План консультаций специалистов пациента, получающего лечение гемодиализом (гемодиализацией)

№	Специалист	Кратность выполнения консультаций (в год)
1	Эндокринолог для больных СД	2
2	Кардиолог	1
3	Аритмолог	по показаниям
4	Офтальмолог	1
5	Невропатолог	1
6	Стоматолог	по показаниям
7	ЛОР	по показаниям
8	Гинеколог/ уролог	по показаниям
10	Диетолог (при отсутствии в центре)	по показаниям
11	Психолог (при отсутствии в центре)	по показаниям

8. Плановое инструментальное обследование (табл. 8).

9. Консультация специалистов (табл. 9).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Бикбов БТ, Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2014; 16 (1)
- Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2014; 16 (2)
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3 (1)
- European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1) *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [Suppl 7]
- European best practice guidelines on haemodialysis (Part 2) *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22 [Suppl 2]:
- National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006
- National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, Update 2006
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):645–654
- Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6):1087–1096
- Ok E, Asci G, Toz H et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1):192–202
- Maduell F, Moreso F, Pons M et al. High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3):487–497
- Tattersall J et al. EUDIAL, Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ;28(3):542–550
- Davenport A. Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodial Int* 2011; 15 (suppl 1):43–48
- Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11:178–189
- Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5):1574–1579
- Movilli P, Gaggia R, Zubani et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3547–3552
- Dialysate for hemodialysis ANSI/AAMI RD52:2004
- Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др.

Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер Аpx* 2013; 85 (1): 69-75

20. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):1205-1213

21. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995;2(4):295-304

22. Gotch FA. Evolution of the single-pool urea kinetic model. *Semin Dial* 2001;14(4):252-256

23. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients 2005

24. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 [Suppl 5]

25. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 [Suppl 2]

26. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target

27. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease *Kidney Int Supplements* 2012; Vol 2, Issue 4, August (2)

28. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease 2003

29. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD—MBD). *Kidney Int* 2009; Vol 76, Suppl 113

30. National Kidney Foundation KDOQI Nutrition Guidelines *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6, Suppl 2, 2000: S1-S3

31. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients 2005

32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383

33. Floege J, Kim J, Ireland E et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1948–1955

34. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(2):648-658

35. Robinson BM, Tong L, Zhang J et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2012;82(5):570-580

Сведения об авторах:

Доц. Земченков Александр Юрьевич, к.м.н.

Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Марининская больница, отделение диализа, заведующий. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru

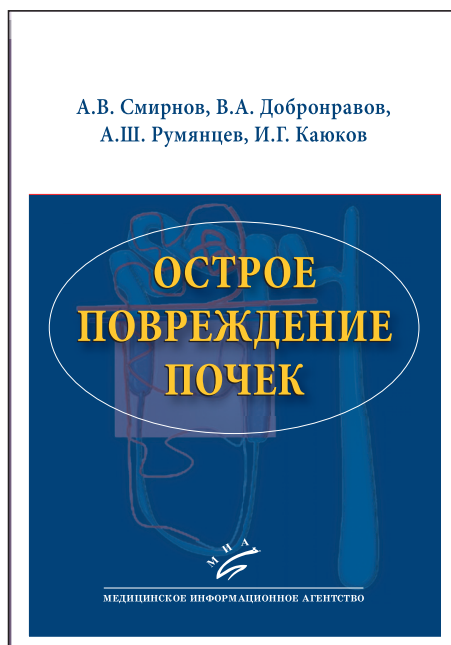
Associate prof. Alexander Yu. Zemchenkov MD, PhD

Affiliations: Russia 191104, Saint-Petersburg Liteiny pr, 56, City Mariinsky hospital, department of dialysis chair. Phone: +7(921) 918-01-90 E-mail: kletk@inbox.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.01.2017 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.



Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)	305
5.1. Профилактика ОПП	305
5.2. Лечение преренального ОПП	320
5.3. Лечение ренального ОПП	329
5.4. Лечение постренального ОПП	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
Литература	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей	368
Литература	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев)	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3. Профилактика сепсиса	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе	379
Литература	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев)	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни	388
Литература	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1. Терминология и определения	393
6.4.2. Этиопатогенез	394
6.4.3. Эпидемиология	395
6.4.4. Клиника и диагностика	396
6.4.5. Профилактика и лечение	397
6.4.6. Заключение	411
Литература	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков)	415
Литература	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова)	430
Литература	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
Литература	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал издается в шести номерах. Три номера журнала – тематические:

№2 представляет материалы к Всемирному Дню Почки (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Бобкова Ирина Николаевна);

в №3 размещаются публикации нефрологов-педиатров (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Савенкова Надежда Дмитриевна);

в №5 – публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов РФ (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов нефрологов в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

Материалы для последипломного образования по нефрологии

- Официальные документы
- Юбилей
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

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 назна-

чения, 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.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет не менее 6 месяцев. 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 подписчикам журнала, являющимся докторантами, аспирантами или соискателям. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12-го кегля через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать В ОДНОМ ФАЙЛЕ: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках;

3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов; 10) сведения о каждом из авторов (аффилиацию).

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках: 1) фамилию, имя, отчество всех авторов (полностью); 2) название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким и соответствовать ее содержанию; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, ПСПбГМУ и т.д. недопустимы; 4) контактные данные (страна, почтовый адрес учреждения с индексом, подразделение, должность, адрес электронной почты, телефон).

Сведения об авторах необходимо приводить в соответствии со следующим образцом:

Сведения об авторах:

Проф. Кротов Михаил Петрович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: +7(812) 346-39-26, E-mail: krotov@mail.ru

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022 Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 17, build. 54, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone +7(812) 346-39-26, E-mail krotov@mail.ru

Доц. Сергеев Роман Викторович, канд. мед. наук

Россия, 198125, Санкт-Петербург, Наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, отделение гемодиализа, руководитель. Тел.: +7 (812) 676-25-13, E-mail: yaddd@yandex.ru.

Associate prof. Roman V. Chernikov MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, Saint-Petersburg, Emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center of Saint-Petersburg multidisciplinary center Hemodialysis unit, chair. Phone: +7(812)6793597 E-mail: serg@mail.ru.

Следует указать, с кем из авторов Редакция и читатели могут вести переписку. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

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 не более 200–250 слов. После реферата размещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируются 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.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистического анализа данных. При упоминании аппаратуры, лекарственных препаратов, компьютерных программ в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (компания, страна-производитель); 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 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 сопоставить 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.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Тексты и рубрикация, а также рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений могут быть произвольными.

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 указывают инициалы и фамилию только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы**, так как подробное ознакомление с ними затруднительно и основные результаты должны быть представлены в открытой печати в виде журнальных статей.

Таблицы. Таблицы располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее 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).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG, а фотографии – только в

формате *TIF. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате только за счет авторов.* Авторы, желающие разместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. 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.

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)».

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 на содержание статьи.

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 представленных данных или выводов 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.* Нежелательно включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, а также тезисы докладов. Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Приветствуются ссылки на статьи в журнале «Нефрология». Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического списка. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) цифровой индекс doi (при наличии). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в зарубежных источниках – «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.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. 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 ее выходные данные. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома,

указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Цитируемая в библиографическом списке ссылка должна завершаться цифровым идентификатором объекта (doi). Это касается всех публикаций на иностранных языках, так как пока не все издания в РФ снабжают статьи цифровым идентификатором объекта.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Bolezn' i zdorov'e: dve storony prisposoblenija*. Medicina, M., 1998; 5–17]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89 [Nozdrachev AD. *Funkcional'naja morfologija serdechno-sosudistoj sistemy*. V: Chazov EI, red. *Bolezni organov krovoobrashhenija*. Medicina, M., 1997; 8–89].

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

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. *Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovaniya pochechnoj nedostatochnosti*. Ter arh 1999; (6): 45–49]

2. 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

3. Volpe M1, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC. S13784

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндouroлогии* (Москва, 4–6 июня 2008 г.). М., 2008; 265–266 [Trapeznikova MF, Dutov VV, Bazaev VV i dr. «Ideal'noe» drenirovanie verhnih mochevyh putej pri lechenii mochedkamennoj bolezni. *Materialy Pervogo Rossijskogo kongressa po jendourologii* (Moskva, 4–6 ijunja 2008). M., 2008; 265–266].

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). 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».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

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.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Редакция не предоставляет бесплатный экземпляр журнала автору/авторам публикации.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. 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.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом

автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Допускается использование материалов всеми

перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15

E-mail: journal@nephrolog.ru интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Доставочная карточка		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861									
НЕФРОЛОГИЯ											
наименование издания											
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Телефон:											

Абонемент на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Доставочная карточка		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860									
НЕФРОЛОГИЯ											
наименование издания											
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Телефон:											

Абонемент на газету журнал 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету журнал карточка 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 20__ год по месяцам <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____ Телефон: _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						

