НПО «НЕФРОН»

HEPP®/OCUSY NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

OCTPOE ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ Acute kidney injury in children

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ Chronic kidney disease in children

ЛЮПУС-НЕФРИТ У ДЕТЕЙ Lupus nephritis in children

РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ Reflux nephropathy in children

САКИТ-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ CAKUT-syndrome in children

РЕНАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ Renal infection in children

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ Practical notes

ЮБИЛЕИ Anniversaries



2018 TOM 22 VOL. 22

HEPPOJOTUS 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

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. Ariev, 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. A.V. Vatazin, 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. Va.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 Dyalisis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER «LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2018

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. СМИРНОВ (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), А.В. Ватазин – 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. Шутов – 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 (Гановер-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 меди-цинских 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)

«ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША. 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:

- на полугодие индекс 45860;
- годовой индекс 47959

Рекламодателям

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

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

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

Корректор Л.Н. Агапова Переводчик К. Горбачёва Художественное оформление обложки А.И. Приймак Компьютерная верстка Н.В. Горожий Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005. Сдан в набор 20.03.2018. Подписан в печать 11.05.2018. Формат бумаги 60х901/в. 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



© НЕФРОЛОГИЯ, 2018

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.



Онлайн-семинары по нефрологии на Образовательном портале http://obr.spb.ru

Тема семинара	Преподаватель	Даты и время трансляции
Основные симптомы болезней почек и их клинический анализ	В.А. Добронравов, д-р мед. наук профессор	12 апреля, 20:00—22:00
Дефицит витамина D: механизмы развития, клинические проявления, диагностика и контроль лечения	В.В. Дорофейков, д-р мед. наук	19 апреля, 20:00—22:00
Практика лечения хронической болезни почек	В.А. Добронравов, д-р мед. наук профессор	25 апреля, 20:00—22:00
Кистозные болезни почек	В.А. Добронравов, д-р мед. наук профессор	10 мая, 22:00–22:00
Тромботические микроангиопатии	В.А. Добронравов, д-р мед. наук профессор	17 мая, 22:00—22:00
Диагностика и лечение вторичного гиперпаратиреоза	И.В. Слепцов, д-р мед. наук	31 мая, 22:00–22:00
Ишемическая болезнь почек и вазоренальная гипертензия	В.А. Добронравов, д-р мед. наук профессор	5 июня, 22:00–22:00

Участие бесплатное.

Заявки на аккредитацию онлайн-семинаров в системе НМО направлены в Комиссию по оценке соответствия образовательных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования установленным требованиям.

Как принять участие в онлайн-семинаре

Зайдите на сайт obr.spb.ru, выберите интересный вам онлайн-семинар, введите свой адрес электронной почты и пройдите регистрацию, заполнив поля анкеты.

В результате регистрации у Вас появится Личный кабинет.

ВАЖНО! Запомните свой пароль от Личного кабинета и никому его не сообщайте.

После регистрации на онлайн-семинар на вашу электронную почту и мобильный телефон будут приходить напоминания.

Для участия в онлайн-семинаре в назначенное время войдите в свой Личный кабинет.

В дальнейшем для регистрации на любой онлайн-семинар Вам достаточно нажать кнопку «Участвовать» в списке запланированных мероприятий в Личном кабинете.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2018 ГОД

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСП6ГМУ им. И.П.Павлова Минздрава РФ

Nº п/п	Название цикла	Вид обучение	Контингент слушателей	Дата прове- дения цикла (начало– окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжи- тельность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы тера- пии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	15.01.18 – 10.02.18	15	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	15.01.18 – 10.03.18	10	288 часов
3	«Нефрология»	пп	Терапевты, педиатры, хирур- ги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	15.01.18 – 21.04.18	6	504 часа
4	01491-2016 «Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	15.01.18 – 20.01.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медици- на) – 12	36 часов
5	«Избранные вопросы тера- пии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	12.03.18 – 07.04.18	15	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	12.03.18 – 05.05.18	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	12.03.18 – 16.06.18	6	504 часа
8	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечение негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	02.04.18 – 07.04.18	Нефрологи — 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медици- на) — 12	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефроло- гических и диализных отделений	14.05.18 – 09.06.18	12	144 часа
10	«Избранные вопросы тера- пии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	10.09.18 – 06.10.18	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	10.09.18 – 03.11.18	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	10.09.18 – 15.12.18	6	504 часа
13	01494-2016 «Диагностика, клиника и лечение гломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	24.09.18 – 29.09.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей вра- чебной практики (семейная медици- на) – 16	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.11.18 – 03.12.18	12	144 часа

Зав.кафедрой - проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены. Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте http://1spbgmu.ru. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

- 1. «Роспечать»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс 45860;
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс 47959.
- 2. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс ПЗ973.
- 3. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс 43280.

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

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

- I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» https://podpiska.pochta.ru/:
 - 1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
- 2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
 - 3. Заполнить графы место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
- 4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
- 5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте http://journal.nephrolog.ru/, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.
- II. <u>Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» https://www.akc.ru/:</u>
 - 1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
- 2. Перейти на карточку издания. Жёлтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
- 3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещён в Корзину.
- 4. Перейти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
 - 5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
- 6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк квитанция/счет, банковская карта Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
- 7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте http://journal.nephrolog.ru/, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

САВЕНКОВА Н.Д.

Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ХАРИСОВА Э.Р., САВЕНКОВА Н.Д.

Особенности развития, течения и исхода острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (обзор литературы)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

КОЗЫРО И.А., СУКАЛО А.В.

Оценка факторов риска кардиоваскулярных и метаболических нарушений у детей с нефритом при системной красной волчанке

ЗАЙКОВА Н.М., ДЛИН В.В., СИНИЦЫНА Л.А., ЕРЕМЕЕВА А.В., РЕВЕНКО Н.Е., КОРСУНСКИЙ А.А., ЮДИНА Ю.В.

Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей

СЛОБОДЯН Е.И., КАЛАДЗЕ Н.Н., ГОВДАЛЮК А.Л. Содержание рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом: связь с нарушением уродинамики и метаболическими расстройствами

КУТЫРЛО И.Э., САВЕНКОВА Н. Д.

Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре CAKUT-синдрома у детей

ПЕТРОСЯН Э.К., МОЛЧАНОВА М.С., ПАНКРАТЕНКО Т.Е., ВАЛОВ А.Л., АБДУЛЛАЕВ Ф.К., ГОЛДЫРЕВА Н.Г., БЫКОВА Л.П., ШУМИЛОВ П.В. Кальцидиол у детей с хронической болезнью почек 2–5 стадий

ЛЕОНТЬЕВА Н.В., ГЕРБЕКОВА И.Д., БОРЛАКОВА Л.М., ЛЯНГУЗОВ А.Ю.

Нефропротективные свойства фитокомплекса на основе касатика тонколистного

LEADING ARTICLE

SAVENKOVA N.D.

Classification perfection of acute kidney injury and chronic kidney diease in pediatric nephrology

REVIEWS AND LECTURES

KHARISOVA E.R., SAVENKOVA N.D.

Features of development, course and outcome of acute kidney injury after hemopoietic stem cell transplantation in children (literature rewiev)

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

26 KAZYRA I.A., SUKALO A.V.

Cardiometabolic risk factors in children with systemic lupus erythematosus, lupus nephritis

ZAICOVA N.M., DLIN V.V., EREMEEVA A.V., SINITCINA L.V., REVENCO N.E., KORSUNSKII A.A., UIDINA U.V.

Markers collagenopathy and sclerosis in the diagnosis of the progression of reflux nephropathy in children

43 SLOBODYAN E.I., KALADZE N.N., GOVDALYUK A.L.
The content of DDR1 collagen receptors in the
blood serum of children with chronic pyelonephritis:
connection with the urodynamics disruption and
metabolic disorders

51 KUTYRLO I., SAVENKOVA N.

Frequency and character of combined congenital anomaly of kidneys and urinary tract in structure CAKUT-syndrome in children

58 PETROSYAN E.K., MOLCHANOVA M.S., PANKRATENKO T.E., VALOV A.L., ABDULLAEV F.K., GOLDYREVA N.G., BYKOV L.P., SHUMILOV P.V. Calcidiol in children with chronic kidney disease stages 2–5

65 LEONTEVA N.V., GERBEKOVA I.D., BORLAKOVA L.V., LYANGUZOV A.Y.

Nephroprotective properties of the phytocomplex on the basis of the small-leaved tangent

9

11

18

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ВЯЛКОВА А.А., ГРИЦЕНКО В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ГРИГОРЬЕВА О.П., САВЕНКОВА Н.Д., ПАПАЯН К.А., НАТОЧИНА Н.Ю., СИДОРЕНКО В.М. МҮН9-ассоциированный синдром Epstein: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (обзор литературы и клиническое наблюдение)

АНДРЕЕВА Э.Ф.

Делеция короткого плеча 12-й хромосомы с фенотипическими проявлениями кистоза почек: клиническое наблюдение

ЮБИЛЕИ

К 70-летию со дня рождения профессора Альбины Александровны Вялковой

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

72 VYALKOVA A.A., GRITSENKO V.A.

Modern approaches to the diagnosis and treatment
of renal disease in children

PRACTICAL NOTES

88 GRIGOREVA O.P., SAVENKOVA N.D., PAPAYAN K.A., NATOCHINA N.Y., SIDORENKO V.M.
MYH9-associated syndrome Epstein:
macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (according to the literature)

ANDREEVA E.F. Deletion of 12 chromosome short arm with phenotypic manifestations of kidney cystozis: clinical observation

ANNIVERSARIES

95

101

107

To the 70-th anniversary of the professor A.A.Vyalkova

GUIDELINES FOR AUTHORS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ LEADING ARTICLE

© Н.Д.Савенкова, 2018

УДК [616.61-001-036.11+616.61-036.12]: 616.001.33-053.2

Для цитирования: Савенкова НД. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. Нефрология 2018; 22 (3): 11-17

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-11-17

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

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-11-17

Н.Д. Савенкова*

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КЛАССИФИКАЦИЙ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

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

N.D. Savenkova

CLASSIFICATION PERFECTION OF ACUTE KIDNEY INJURY AND CHRONIC KIDNEY DIEASE IN PEDIATRIC NEPHROLOGY

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

РЕФЕРАТ

В статье приведены педиатрические классификации острого повреждения почек и хронической болезни почек у детей, нерешенные проблемы.

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, дети, проблемы

ABSTRACT

In article presentation features of classification systems acute kidney injury and chronic kidney diease in children, unsolved problems.

Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, children, problems

Острое повреждение почек (ОПП) и хроническая болезнь почек (ХБП) на современном этапе являются глобальной проблемой педиатрической нефрологии.

Актуальность педиатрической проблемы ОПП обусловлена многообразием причин развития и возрастными особенностями течения ОПП с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек в детском возрасте. Развитие ОПП у доношенных и особенно у недоношенных новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, ассоциируется с высокой смертностью.

Актуальность педиатрической проблемы обусловлена частым формированием ХБП в детском возрасте при наследственной патологии почек, сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей (ВАПМП)/ congenital anomalies of

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

the kidney and urinary tract (CAKUT) в отличие от взрослых пациентов.

В классификации ХБП (с оценкой СКФ по клиренсу креатинина), используемой в нефрологической практике, стратификация тяжести С1–5 с учетом возрастных особенностей СКФ возможна только для детей старше 2 лет, и это является проблемой.

Терминология и классификация острого повреждения почек в педиатрической нефрологии

Как известно, рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (2002) введено более широкое, чем острая почечная недостаточность, понятие «острое повреждение почек», разработана классификация ОПП у взрослых [1]. Терминология и классификация ОПП приняты на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI [1] и опубликованы R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum et al. (2004) [2]. Классификация RIFLE образована первыми буквами каждой из последо-

вательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), утрата (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease).

В соответствии с определением острым повреждением почек считают быстрое (в течение 48 ч) снижение функции почек, определяемое по нарастанию абсолютных значений сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л или более, повышению концентрации сывороточного креатинина на 50% или более (в 1,5 раза от базального уровня), или по снижению объема мочи (документированная олигурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч) [1–3].

В отечественной и зарубежной педиатрической нефрологической литературе используется терминология ОПП: острое повреждение почек, острое почечное повреждение / acute kidney injury [1–7].

Рабочей группой предложена для педиатрической нефрологии модифицированная классификация RIFLE, которая получила название педиатрической pRIFLE [4]. У детей в классификации p-RIFLE по A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis и соавт. [4], в отличие от классификации у взрослых, для оценки тяжести ОПП используют расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч (у взрослых пациентов за 6 ч) (табл. 1) [1].

Классификация получила название от первых букв каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) [5]. Критерии RIFLE, названные педиатрическими pRIFLE, широко используют для диагностики и стратификации тяжести ОПП у детей и подростков [4] (см. табл. 1).

Терминология, критерии диагностики ОПП у детей и взрослых пациентов обсуждаются в литературе. Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) в педиатрической модификации pRIFLE предлагают осуществлять стратификацию тяжести ОПП по 3 степеням от легкой «Risk» до тяжелой «Failure», но классы «Loss» и «End- stage kidney disease» не оценивать собственно стадиями ОПП, а обоснованно относить их к хроническим исходам ОПП [5].

На наш взгляд, положение Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) [5] диагностировать ОПП по 3 стадиям аргументированно обосновывает в педиатрической нефрологии диагностику и целенаправленную терапии ОПП классов «риск, повреждение, недостаточность», в результате которой можно добиться у детей восстановления функции почек с исходом в клиническое выздоровление. Авторы предлагают относить к исходам

Таблица 1 / Table 1

Педиатрическая модификация RIFLE критериев ОПП Pediatric modification RIFLE criteria Acute Kidney Injury (A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis et al., 2007) [4]

Класс	Клиренс креатинина, оцененный по формуле Schwartz (Ccr)	Диурез	
Risk / Риск	Снижение на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 8 ч	
Injury / Повреждение	Снижение на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 16 ч	
Failure / Недостаточность	Снижение на 75% или < 35 мл/мин/1,73 м²	Диурез < 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч	
Loss / Утрата	Персистирующая недостаточность > 4 нед		
End stage renal disease / Терминальная почечная недостаточность	Персистирующая недостаточность > 3 мес		

Таблица 2 / Table 2

Классификация ОПП по The Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO (2012) [6] Classification of Acute Kidney Injury according to The Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO (2012) [6]

Стадия	Креатинин плазмы	Диурез
1	Увеличение креатинина \geq 0,3 мг/дл (\geq 26,4 мкмоль/л) или прирост более чем в 50–99% от исходного значения в течение 48 ч	<0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6–12 ч
2	Увеличение креатинина более чем в 100–199% от исходного значения в течение 7 дней (в 2–2,99 от базального)	<0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3	Увеличение креатинина \ge 200% от исходного значения от исходного значения в течение 7 дней (в 3 от базального) или начало заместительной почечной терапии ОПП, или у пациентов менее 18 лет снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м²	<0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Таблица 3 / Table 3

Классификация ОПП по критериям Acute Kidney Injury Network (AKIN) R.L. Mehta, J.A.Kellum, S.V. Shah et al. (2007) [7]

Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification of Acute Kidney Injury R.L. Mehta, J.A.Kellum, S.V. Shah et al. (2007) [7]

Стадия	Креатинин плазмы	Диурез
1	Увеличение ≥ 0.3 мг/дл (≥ 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 ≥ 4,0 мг/дл (≥354 мкмоль/л) с острым приростом, по крайней мере, на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)	1 ' ' '

педиатрического ОПП классы «Loss» и «End-stage kidney disease», это дает возможность нефрологам правильно прогнозировать исход и определять стратегию заместительной почечной терапии диализом у детей.

В настоящее время в педиатрической модификации p-RIFLE осуществляется стратификация тяжести ОПП по 3 степеням (от легкой «Risk» до тяжелой «Failure»), а классы Loss» и «End-stage kidney disease» относят к исходам. В усовершенствованных педиатрических классификациях ОПП обоснованно выделяют 3 степени тяжести [6–8].

В 2012 году Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) разработаны и представлены практические рекомендации по ОПП. Рабочая группа Acute Kidney Injury Work Group (AKI WG) KDIGO (2012) [6] опубликовала модифицированную классификацию ОПП с выделением 3 стадий (табл. 2).

В неонатальной нефрологии разработаны и предложены классификации ОПП с выделением 3 стадий [7, 8].

Классификация ОПП/Acute kidney injury Network, разработанная Обществом неонатальной почки / Neonatal Kidney Collaborative (2007) по критериям увеличения креатинина и снижения почасового диуреза (за 6, 12 и 24 ч), нашла широкое применение в практике [7] (табл. 3).

Усовершенствованную классификацию ОПП

Таблица 4 / Table 4

Предлагаемая классификация ОПП у новорожденных

(J.G. Jetton, D.J. Askenazi, 2012) [8]

Proposed neonatal acute kidney injury classification definition (J.G. Jetton, D.J. Askenazi, 2012) [8]

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

по АКІN (2007) [7] и KDIGO (2012) [6] у новорожденных с выделением 3 стадий (с учетом нарастания сывороточного кретинина) опубликовали J.G. Jetton et al. (2012, 2016) [8, 9].

Ј. G. Jetton, D. J. Askenazi (2012) [8] предложена классификация ОПП у новорожденных с учетом увеличения кретинина от исходного значения (креатинин без изменений или <0,3 мг/дл), без оценки снижения почасового диуреза (табл. 4). Практическая ценность выделения 0 стадии в неонатальной классификации ОПП обусловлена тем, что уровень креатинина в 0 стадии и есть исходное значение, от которого будут проводиться расчет его нарастания и диагностика 1, 2, 3 стадий.

Как известно, до третьего дня жизни новорожденных уровни креатинина в сыворотке крови являются отражением уровня креатинина у матери. Затем уровни креатинина у новорожденных постепенно снижаются и нормализуются.

Классификация ОПП по KDIGO (2012) у новорожденных (по критериям сывороточного креатинина и почасового диуреза с выделением 0 стадии апробирована в AWAKEN Cohort Study and J.G. Jetton et al (2016) [9] (табл. 5). В международное эпидемиологическое исследование (AWAKEN Cohort Study) из 4 стран и 24 институтов вошли 2190 новорожденных детей [9].

Как следует из представленных данных, в педиатрической нефрологической литературе и практике используют усовершенствованные классификации ОПП [6–9].

Второй важной задачей при стратификации тяжести ОПП в классификации у новорожденных, грудных и детей раннего, дошкольного и школьного возраста является правильная интерпретация показателей креатинина и расчетной СКФ в формуле Schwartz.

СКФ в формуле Schwartz, рассчитанная по клиренсу креатинина с учетом роста [10,11], и диурез являются стандартизированными показателями для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [1].

Таблица 5 / Table 5

Классификация ОПП у новорожденных по критериям Neonatal Kidney Collaborative (NKC-2007), KDIGO (2012)

Classification of neonatal AKI according to NKC (2007), KDIGO (2012) AWAKEN Cohort Study and J.G. Jetton et al. (2016) [9]

Стадия	Изменения сывороточного креатинина (SCr)	Диурез
0	Нормальный креатинин или уровень <0,3 мг/дл	>1 мл/кг/ч
1	уровень креатинина ≥ 0,3 мг/дл в течение 48 час или уровень креатинина более чем в 1,5–1,9 раз от исходного значения в течение 7 дней	>0,5 мл/кг/ч или ≤1мл/кг/ч
2	уровень креатинина ≥ 2-2,9 раза от исходного значения	>0,3 мл/кг/ч или <0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3	уровень креатинина более ≥ 3,0 мг/дл или креатинин ≥ 2,5 мг/дл или получает диализ	≤0,3 мл/кг/ч

Формула Schwartz:

$$Ccr = \frac{L}{Scr} \times K$$
 (Scr – креатинин сыворотки, мл/дл

[креатинин 1 мг/дл равен 88 мкмоль/л); L – рост (см); К – коффициент]. Однако в отечественной практике сывороточный креатинин определяется чаще в мкмоль/л или ммоль/л. В табл. 6 представлены показатели К-коэффициента в возрастном аспекте с учетом показателей креатинина сыворотки мг/дл, мкмоль/л [10–12].

В табл. 7 даны нормальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков по V. Langlois (2008) [12].

Таблица 6 / Table 6

Значение К-коэффициента для формулы Schwartz [10–12] Mean K-Value for Schwartz Formula [10,11, 12]

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

N. Lameire et al. (2017) [13], обобщая всемирную эпидемиологию педиатрического ОПП, обсуждают существующие классификации ОПП. Авторы делают заключение, в настоящее время, несмотря на некоторые недостатки, традиционные классификации ОПП по pRIFLE (2007) и KDGO (2012) являются наиболее полезными для клинической педиатрической практики.

Z. Ricci, S. Romagnoli (2018) [13], указывают на то, что классификации ОПП для детей pRIFLE (2007), для новорожденных AKIN (2007) и KDIGO (2012), с учетом показателей сывороточного креатинина и почасового диуреза, практичны для диагностики и стратификации тяжести, обоснования терапии.

Исследования в педиатрической нефрологии показали, что эпидемиология ОПП сдвигается от первичного почечного заболевания к вторичному вследствие другого заболевания или его лечения (ОПП вследствие экзогенных отравлений, кардиохирургических операций, осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и других) [13–18].

J.G. Jetton, L. Boohaker, S.K. Sethi et al. (2017) [19] в международном исследовании неонатального ОПП (AWAKEN) (из 24 неонатальных институтов 4

Таблица 7 / Table 7

Нормальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков Normal GFR in Neonates, Children and Adollescents G.J. Schwartz et al. (1987), V. Langlois (2008) [11, 12]

Возраст (пол)	Средняя СКФ ± SD (мл/мин/ 1,73 м²)*
29–34-я неделя гестационного возраста, 1-я неделя (недоношенные мальчики и девочки)	15,3±5,6
29-34-я неделя гестационного возраста, 2-8-я недели (недоношенные мальчики и девочки)	28,7±13,8
29-34-я неделя гестационного возраста, более (>) 8 нед (недоношенные мальчики и девочки)	51,4
1-я неделя (доношенные мальчики и девочки)	40,6 ± 14,8
2-8-я недели (доношенные мальчики и девочки)	65,8 ± 24,8
>8 нед (доношенные мальчики и девочки)	95,7 ± 21,7
2–12 лет (мальчики и девочки)	133,0 ± 27,0
13-21 год (мальчики-подростки)	140,0 ± 30,0
13-21 год (девушки)	126,0 ± 22,0

^{*}Данные для трех измерений. SD - стандартное отклонение.

стран) 2162 новорожденных. Из 2022 новорожденных у 605 (30%) диагностировано ОПП. Младенцы с ОПП имели более высокую смертность, чем дети без ОПП. Авторы показали, что 1417 младенцев имели более длительный срок пребывания в стационаре. ОПП у новорожденных является независимым фактором риска смертности и увеличения продолжительности пребывания в стационаре.

Исходами ОПП у детей и подростков являются выздоровление с полным восстановлением функции, неполное восстановление функции, утрата функции и терминальная почечная недостаточность. А.В. Смирновым и соавт. (2015) систематизированы исходы ОПП: полное выздоровление, выздоровление с дефектом, терминальная почечная недостаточность [20].

Отмечен рост частоты ОПП и ХБП у детей и подростков, однако частота перехода ОПП в ХБП остается малоизученной [15]. Степень тяжести и продолжительность ОПП у детей являются решающими факторами для прогрессирования в ХБП [13–18]. Отсутствие масштабных эпидемиологических исследований ОПП и частоты перехода ОПП в ХБП представляет собой еще одну нерешенную проблему педиатрической нефрологии. Педиатру-нефрологу следует по существующим классификациям стратифицировать тяжесть ОПП и определить риск исхода в ХБП.

Таблица 8 / Table 8

Стадии хронической болезни почек в классификации K/DOQI (2002) [21] K/DOQI Classification of the Stages

of Chronic Kidney Disease (2002) [21]

Ста- дия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м²)
1	Повреждение почки с нор- мальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почки с незначи- тельным снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Значительное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15

Терминология и классификация хронической болезни почек в педиатрической нефрологии

В практических клинических рекомендациях по ХБП: оценка, классификация, стратификация К/DOQI (2002) [21] представлена классификация с выделением 5 стадий ХБП, которая основана на оценке СКФ, в нефрологической практике предназначена для взрослых и детей старше 2 лет с учетом возрастных особенностей СКФ. Как известно, у детей 2 лет и более СКФ составляет 133,0±27 мл/мин/1,73 м²) [12].

В соответствии с определением ХБП по K/DOQI, NKF-K/DOQI и R. Hogg et al. (2003) [21, 22], пациенты имеют ХБП, если присутствует один из следующих критериев:

- 1. Повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, манифестирующие один или более из следующих признаков:
 - нарушения в составе крови или мочи;
- нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки;
 - нарушения при визуализации почек.
- 2. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м 2 в течение 3 мес и более, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

В соответствии с рекомендациями K/DOQI (2002), тяжесть XБП стратифицируют по СКФ, рассчитанной по клиренсу ркеатинина, с выделением 5 стадий (от 1 до 5 – терминальной почечной недостаточности) [21] (табл. 8).

R. J. Hogg et al., NKF K/DOQI (2003) [22] адаптирована у детей классификация ХБП у детей, разработанная K/DOQI (2002) [21], и предложена к использованию в педиатрической нефрологической практике (табл. 9).

KDIGO и A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y.Tsukamoto (2005) дали обоснование в классификации ХБП

Таблица 9 / Table 9

Классфикация стадий ХБП по NKF- K/DOQI (2002), R. Hogg et al (2003) [21,22] NKF-K/DOQI Classification of the stages of CKD (2002) NKF-K/DOQI, R. Hogg et al (2003) [21,22]

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

по K/DOQI (2002) выделять в 3 стадии C3A и C3B с учетом СКФ [23]. В дальнейшем KDIGO (2012) опубликована классификация XБП, в которой выделены в стадии 3 (СКФ от 59 до 30 мл/мин) C3A (СКФ от 59 до 45 мл/мин) и C3B (СКФ от 44 до 30 мл/мин) [24].

Классификация ХБП по KDIGO *CKD Work Group* (2012) [24] с выделением стадии СЗА и СЗВ, приведенная А.В. Смирновым и соавт. в Российских Национальных рекомендациях по ХБП (2012) [25], широко внедрена во взрослую нефрологическую практику.

Однако в международной и отечественной педиатрической нефрологической практике используется стратификация стадий ХБП по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI и R. Hogg et al. (2003) [21, 22].

В 7-м переиздании International Pediatric Nephrology Association (IPNA) *Pediatric Nephrology* (2016), опубликованной под редакцией авторитетных ученых Е. D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, E. Emma, S.L. Goldstein, в нефрологической практике рекомендовано использовать стратификацию 5 стадий ХБП у детей и подростков по K/DOQI (2002) без описательной характеристики 3A и 3B стадий [26, 27]. Авторы подчеркивают, классификация ХБП в педиатрической нефрологической практике предназначена для детей старше 2 лет с учетом возрастных особенностей СКФ [22, 26, 27].

Стратификацию степеней тяжести ХБП у детей, перенесших ОПП, следует проводить в соответствии с международными педиатрическими классификациями [21, 22, 26, 27].

Терминология, классификация ХБП по K/DOQI (2002), R.J. Hogg et al., NKF K/DOQI (2003) [21, 22] без описательной характеристики 3A и В стадий широко используются в международной и отечественной педиатрической нефрологической практике [26–33].

Как известно, этиологическая структура ХБП у детей и взрослых пациентов различна. Ј. Нагашbat et al. (2012) [32] указывают на то, что большинство результатов эпидемиологических исследований ХБП у детей основано на данных регистра больных с терминальной стадией ХБП, а информация о более ранних стадиях педиатрического ХБП по-прежнему ограничена. Ј. Нагашват et al. (2012) [32] утверждают, что врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКИТ) и наследственные нефропатии составляют две трети в этиологической структуре ХБП у детей по данным исследований в развитых странах, в то время как приобретенные причины ХБП по результатам исследований преобладают в развивающихся странах. У детей с врожденными нарушениями наблюдается более медленное прогрессирование ХБП, чем у таковых с гломерулонефритом, это снижает долю САКUТ в структуре терминальной ХБП.

По нашим данным, частота наследственной патологии почек и CAKUT-синдрома в этиологической структуре ХБП С1–5 у 80 детей в возрасте от 1 до 18 лет составляет 75% [33].

В отечественной педиатрической нефрологии целесообразно проведение многоцентровых эпидемиологических исследований ОПП и ХБП у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отечественной и зарубежной педиатрической литературе предметом специального обсуждения являются классификации и стратификации тяжести ОПП и ХБП. Совершенствование педиатрических классификаций ОПП и ХБП с учетом возрастных особенностей функции почек у детей представляется важным и необходимым.

Нам, педиатрам-нефрологам, следует сосредоточить свое внимание на ранней диагностике и стратификации тяжести ОПП и ХБП по педиатрическим классификациям, рекомендованным международным научным сообществом The International Pediatric Nephroology Association, The European Society for Paediatric Nephrology, рабочими группами национальных педиатрических нефрологических ассоциаций и обществ, и внедрить их в практику учреждений здравоохранения.

Необходим единый подход в отечественной педиатрической нефрологии к принятым и усовершенствованным на современном этапе классификациям ОПП и ХБП у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Bouman C, Kellum JA, Lamiere N, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2th International Consensus Conference-2002
- 2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. (ADQI workgroup). Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* Clin 2004; 8 (4): 204–212
- 3. Смирнов АВ. Примечание главного редактора журнала «Нефрология» к вопросу о терминологии в нефрологии. Нефрология 2013; 17(2):104–105 [Smirnov AV. Primechanie glavnogo redaktora zhurnala «Nefrologiya» k voprosu o terminologii v nefrologii. Nefrologiya 2013; 17(2):104–105]
- 4. 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
- 5. 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
- 6. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012; (2) [Suppl] 1:1–138

- 7. 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 Clin* 2007; 11 (2): 31
- 8. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate Curr Opin Pediatr 2012; 24:191–194
- 9. Jetton JG, Boohaker RJ, Sethi SK et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN): Incidence and Outcomes from an International Multi-Center Cohort Study. Abstracts of the 2nd International Symposium on AKI in Children, June 24-26, 2016, Concinnati, Ohio, USA. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:1201–1215
- 10. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259–263
- 11. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34 (3):571–590
- 12. Laglois V. Laboratory Evalution at Different Ages. In: *Comprehensive pediatric nephrology*. Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia. 2008; 39–54
- 13. Lameire N, Van Bisen Wim, Vanholder R. Epidemiology of acute kidney injury in infants, children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (8):1301–1314. DOI:10.1007/s00467-016-3433-2
- 14. Ricci Z, Romagnoli S. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. In: *Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice*. Eds: X. Ding, M.H. Rosner, C.Ronko. Kontrib Nephrol. Basel. Karger. 2018;193:1–12. DOI:10.1159/000484956
- 15. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29–40
- 16. Goldstein SL, Zappitelli M. Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition., Springer–Verlag Berlin Heidelberg 2016; Vol 2:2140–2167
- 17. Савенкова НД, Панков ЕА. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология* 2015; 19(3): 9–19 [Savenkova ND, Pankov EA. Nereshennye problemy ostrogo povrezhdenija pochek u detej. *Nefrologija* 2015;19(3):9–19]
- 18. Савенкова НД, Чемоданова МА, Панков ЕА. Острое повреждение почек у детей. *Нефрология* 2013; 17(4): 26–35 [Savenkova ND, Chemodanova MA, Pankov EA. Ostroe povrezhdenie pochek u detej. *Nefrologija* 2013; 17(4):26–35]
- 19. Jetton JG, Boohaker L, Sethi SK et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1:184–194
- 20. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. ООО «Медицинское информационное агенство», М, 2015; 488 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev ASh, Kajukov IG. Ostroe povrezhdenie pochek. ООО «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», M, 2015; 488]
- 21. K/DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification Stratification. *Am J Kidney Dis (AJKD)* 2002; 39 (2) Suppl. 1: 1–266
- 22. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111 (6):1416–1421
- 23. KDIGO and Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes *Kidney Int* 2005; 67(6):2089–2100. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
- 24. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Supp* 2013; 3 (I):1–150
- 25. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА [и др.] Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диа-

- гностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012;16 (1):89–115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov V.A. [i dr.] Hronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. Nacional'nye rekomendacii. *Nefrologija* 2012;16 (1):89–115]
- 26. Schnaper HW. Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Springer– Verlag Berlin Heidelberg. 2016; Vol 2: 2171–2207
- 27. Van De Voorde R, Warady BA. Management of Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Springer– Verlag Berlin Heidelberg. 2016; Vol 2: 2108–2251
- 28. Вялкова АА. Хроническая болезнь почек. *Оренбургский медицинский вестник* 2015; 3 (2):42–51 [Vjalkova AA. Hronicheskaja bolezn' pochek. *Orenburgskij medicinskij vestnik* 2015; 3 (2):42–51]
- 29. Лысова НД, Савенкова НД. Показатели обмена железа, эритропоэтина и фактора, индуцированного гипоксией- 1α , при анемии у детей с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2017; 6 (3): 68–77 [Lysova ND, Savenkova ND. Pokazateli obmena zheleza, jeritropojetina i faktora, inducirovannogo gipoksiej- 1α , pri anemii u detej s hronicheskoj bolezn'ju pochek. *Nefrologija* 2017; 6 (3): 68–77] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77
- 30. Ratcliffe LE. Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis* 2016:67(4):548–558
- 30. Van DeVoorde RG, Wong CS, Warady BA. Management of Chronic Kidney Disease in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N. Yoshikawa. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Springer–Verlag Berlin Heidelberg. 2016; Vol. 2: 2208–2251
- 31. Настаушева НС, Стахурлова ЛИ, Жданова ОА и др. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП). *Нефрология* 2015; 19(3):32–37 [Nastausheva NS, Stahurlova LI, Zhdanova OA i dr. Fizicheskoe razvitie detej s hronicheskoj bolezn'ju pochek (HBP). *Nefrologija* 2015; 19(3):32–37]
- 32. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3):363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
- 33. Лысова EB, Савенкова НД. САКUТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017; 21 (3): 69–74 [Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-sindrom v ehtiologicheskoj strukture hronicheskoj bolezni pochek u detej i podrostkov. *Nefrologiya* 2017; 21 (3): 69–74]. DOI: 10.24884/6274-2017-3-69-74

Сведения об авторе:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 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. Nadezhda D. Savenkova

Affiliations: 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) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.01.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 14.01.2018 Accepted for publication: 14.01.2018 © Э.Р.Харисова, Н.Д.Савенкова, 2018

УДК [612.119-089.843-06: 616.61-001-036.11]-053.2.019.941

Для цитирования: Харисова ЭР, Савенкова НД. Особенности развития, течения и исхода острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (обзор литературы). Нефрология 2018; 22 (3): 18-25

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-18-25

For citation: Kharisova ER, Savenkova ND. Features of development, course and outcome of acute kidney injury after hemopoietic stem cell transplantation in children (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 18-25 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-18-25

Э.Р. Харисова*, Н.Д. Савенкова

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

E.R. Kharisova, N.D. Savenkova

FEATURES OF DEVELOPMENT, COURSE AND OUTCOME OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN (LITERATURE REWIEV)

Department of Faculty pediatrics of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены эпидемиология, причины, особенности развития, течения и исхода острого почечного повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острое повреждение почек

ABSTRACT

In literature review are presented the epidemiology, causes, features of courses, outcome of acute kidney injury after hemopoietic stem cell transplantation in children.

Keywords: children, hemopoietic stem cell transplantation, acute kidney injury

Острое повреждение почек (ОПП) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей является общей проблемой педиатрической нефрологии и онкогематологии. Актуальность проблемы обусловлена многообразием причин и патогенетических особенностей развития, течения и исхода ОПП у детей, перенесших аутологичную или аллогенную ТГСК.

Под трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток понимают введение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора реципиенту с целью частичного или полного замещения кроветворения после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление цитостатических препаратов и/или лучевой

терапии (ЛТ) [1, 2]. Считают ТГСК аутологичной (ауто-ТГСК), когда донором ГСК является реципиент, и аллогенной (алло-ТГСК), при которой ГСК получены от родственных и неродственных доноров. Основными источниками ГСК для трансплантации являются клетки красного мозга и периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Менее традиционным источником ГСК служит пуповинная кровь (ПК) – содержание ГСК на 38-й неделе беременности около 1% [1, 2].

После ТГСК возникает развитие осложнений, таких как сепсис, острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), синдром обструкции синусоидов печени (веноокклюзионная болезнь), острое повреждение почек (ОПП) [1, 2].

Среди причин ОПП после ТГСК выделяют преренальные: гиповолемия, синдром обструкции синусоидов, синдром лизиса опухолевых клеток; ре-

^{*}Харисова Э.Р. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии.

нальные (нефротоксичность лекарственных препаратов: ингибиторы кальциневрина (циклоспорин/такролимус), амфотерицин В, аминогликозиды; постренальные: геморрагический цистит [1–7].

Как известно, впервые ОПП после ТГСК у взрослых пациентов описано R.A. Zager et al. (1989) [5], авторы выявили в 84% случаев летальный исход реципиентов, получавших диализ, в сравнении с 17% без ОПП [5]. Р.Н. Lane et al. (1994) в своем исследовании отметили летальный исход в 77% у детей после ТГСК, получающих диализ [6].

По данным литературы, частота развития ОПП после ТГСК у детей составляет 21–50% [7–11]. J.E. Kist-van Holthe et al. (2002) выявили развитие ОПП у 14 (21%) из 66 детей, подвергшихся ТГСК [9].

Результаты исследований по выявлению факторов риска ОПП после ТГСК у детей малочисленны. В педиатрических исследованиях задействовано малое количество пациентов в сравнении с большим количеством факторов риска и гетерогенностью изучаемой популяции [7].

J.E. Kist-van Holthe et al. (1998) по результатам исследования выделили существенные факторы риска развития ОПП после ТГСК: высокий уровень креатинина перед ТГСК, алло-ТГСК (ча-

стично несовместимая по генам HLA-системы), сепсис, нефротоксичность ванкомицина (только у пациентов с повышенным уровнем креатинина до ТГСК) [11].

В табл. 1 представлены факторы риска и частота развития ОПП после ТГСК у детей по данным литературы [8, 9, 12–14].

В педиатрической нефрологии общепринято классифицировать ОПП по критериям pRIFLE с выделением 5 классов, СКФ, рассчитанная по клиренсу креатинина в формуле Schwartz с учетом роста, диурез являются стандартизированными показателями для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [15].

S.J. Kizilbash et al. (2017) [13] диагностировали ОПП после ТГСК, используя критерии pRIFLE [15]. Авторы обнаружили, что ОПП часто возникает у детей после ТГСК в течение 100 дней после трансплантации. Установлена по методу Карlan—Меіег выживаемость в 36% у пациентов с ОПП классов недостаточность, утрата, терминальная почечная недостаточность, находящихся на диализе, и в 29% у пациентов без диализа, в 86% выживаемость у пациентов с ОПП классов риск, повреждение [13]. В табл. 2 представлено количе-

Таблица 1 / Table 1

Частота развития и факторы риска ОПП после ТГСК у детей по данным литературы [8, 9,12–14]

Frequency and risk factors of Acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation in children (literature review) [8, 9,12–14]

Авторы	Годы иссле- дования	Количество пациентов	Количество детей с ОПП после ТГСК	
Kist-van Holthe J.E. et al. (2002) [9]	1998–2002	66	14 (21%)	Высокие уровни циклоспорина в сыворотке крови, терапия Фоскарнетом, синдром обструкции синусоидов печени
Hazar V. et al. (2009) [8]	2005–2006	34	9 (26,4%)	Возраст, пол, основной диагноз, сепсис, синдром обрукции синусоидов печени, терапия ванкомицином
lleri T. et al. (2010) [12]	1999–2007	57	24(42%)	Терапия циклоспорином A, амфотерицином B, синдром обструкции синусоидов печени
Kizilbash S.J. et al. (2016) [13]	2011–2013	205	173 (84%)	Пол, раса, аллогенная трансплантации, обструкция синусоидов печени
Koh KN. et al. (2017) [14]	1991–2015	1057	721 (68,2%)	Возраст пациентов, аллогенная трансплантация, миелоаблативный режим кондиционирования, острая РТПХ, веноокклюзионная болезнь

Таблица 2 / Table 2

Распределение по стадиям ОПП по критериям pRIFLE по данным S.J. Kizilbash et al. [13] Distribution of pRIFLE stages of Acute kidney injury by S.J.Kizilbash et al. [13]

Стадии ОПП	Количество пациентов, n=205
Без ОПП	32 (16%)
R (Risk, puck)	78 (35%)
I (Injury, повреждение)	67 (33%)
F (falure, недостаточнось)/L (loss, утрата функции)/E (end stage renal disease, терминальная почечная недостаточность) без диализа	21 (10%)
F/(falure, недостаточнось)/L(loss, утрата функции)/E(end stage renal disease, терминальная почечная недостаточность) с диализом	14 (7%)

ство пациентов с ОПП в соответствии с классификацией pRIFLE.

Этиология. Принято выделять преренальные, ренальные, постренальные причины ОПП. К.А. Смирнов, В.А. Добронравов (2014) представляют дифференциальную диагностику причин ОПП в различные периоды после ТГСК [4] (табл. 3).

Развитие вторичного иммунодефицита наиболее часто ассоциировано с применением иммуносупрессивных препаратов после различных видов органной и клеточной трансплантации, в значительной степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), что приводит к реактивации латентных вирусных инфекций [3, 16]. Частота реактивации цитомегаловирусной инфекции достоверно выше при миелоаблативном режиме, по крайней мере в отдельные периоды после алло-ТГСК [16]. Одной из причин ОПП после ТГСК считают развитие вирусных инфекций (цитомегаловирусной, Эпштейна—Барра, полиомавирусной, парвовирусной В19 и др.) [3, 4, 15].

Геморрагический цистит является частым осложнением, возникающим в раннем периоде после аллогенной и аутологичной ТГСК у детей и взрослых [3, 4, 17, 18]. В развитии геморрагического цистита играют роль токсические цитостатические препараты (циклофосфамид), вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция, аденовирус, полиома ВК вирус) [3, 4, 17, 18].

L.E. Lunde, D. Sandhyarani, Q. Cao (2015) в сво-

ем исследовании обнаружили, что режим кондиционирования, включающий циклофосфамид, увеличает риск развития геморрагического цистита. Авторы отметили развитие этого осложнения в 16,6% у 219 пациентов из 1321 исследованных взрослых и детей [17]. Для профилактики геморрагического цистита и тубулоинтерстициальных повреждений, индуцированных циклофосфамидом, рекомендуют одновременное введение месны (Mesna).

R.Q.H. Kloos, J.-J. Boelens, T.P.V.M. de Jong (2013) отметили развитие геморрагического цистита в 19% у детей поле ТГСК (14 из 74 детей). Клинически геморрагический цистит проявляется от микро- до макрогематурии со сгустками, обструкцией мочевых путей, повреждением почек и мочевого пузыря [18].

В сообщении Kyung-Nam Koh et al. (2017) [14] указано на развитие ОПП в 64,1% у 78 пациентов с геморрагическим циститом, из них у 7 потребовалось проведение заместительной почечной терапии диализом.

При применении ацикловира у детей с активной герпес-вирусной инфекцией после ТГСК описано развитие ОПП. Ацикловир фильтруется в клубочках, секретируется в канальцах, вызывает обструкцию канальцев вследствие образования кристаллов, развитие тубулоинтерстициального повреждения почек [3, 4].

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) с ОПП, возникающая у пациентов после ТГСК, является новой проблемой, вынесенной на обсуждение в последнее десятилетие [3, 4, 16, 19–27]. В

Таблица 3 / Table 3

Дифференциальная диагностика причин ОПП в различные периоды после ТГСК (К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, 2014) [4]

Differential diagnostics of AKI in different post-hematopoietic stem cell transplantation periods (K.A. Smirnov, V.A. Dobronravov, 2014) [4]

Патогенетический вариант ОПП	Период 1 (–10–0 дней)	Период 2 (0–14 дней)	Период 3 (14–90 дней)	Период 4 (90–180 дней)
Преренальное	- Гиповолемия (рвота и диарея) на фоне химиотерапии	- Синдром повышенной проницаемости капилляров - Шок: вазодилататорный (септический), кардиогенный - Медикаменты (CIN, амфотерицин В) - СОС - Синдром лизиса опухолевых клеток (дизэлектролитемия с нарушениями ритма)	- оРТПХ -Ингибиторы кальциневрина	- И н г и б и т о р ы кальциневрина
Ренальное	Токсический тубулярный некроз на фоне нефротоксичных препаратов*	- Синдром лизиса опухолевых клеток Нефротоксичные препараты**	- ТМА - оРТПХ - Нефротоксич- ные препараты**	- ТМА - хр.РТПХ
Постренальное	Геморрагический цистит	Геморрагический цистит	-	-

Примечание. (-10-0) – период кондиционирования за 10 дней до осуществления ТГСК; 14-90-180 – дни после ТГСК соответственно; СЛОК – синдром лизиса опухолевых клеток; СОС – синдром обструкции синусоидов печени; о/хр. РТПХ – острая/хроническая реакция трансплантат против хозяина; СІN – ингибиторы кальциневрина; * изофосфамид, метотрексат и др.; ** антибиотики, ацикловир и др.

отечественной нефрологии в обзоре литературы К.А. Смирновым, В.А. Добронравовым (2014) [4] приведена частота тромботической микроангио-патии у взрослых пациентов в течение 100 дней после ТГСК (0–74%). S. Jodele et al. (2014, 2016) указывают на развитие ТМА в 30% у детей и подростков после ТГСК [19, 20].

В основе патогенеза ТМА лежит повреждение эндотелия сосудов в результате действия режима кондиционирования, инфекций, лекарственных препаратов (митомицин С, циклоспорин А), РТПХ, также возможно развитие у генетическипредрасположенных лиц (наличие патогенных генов, ответственных за синтез комплемента). После ТГСК (интенсивная химио- и лучевая терапия, профилактика РТПХ) возникает комплементассоциированное повреждение эндотелия. В 70% у реципиентов после ТГСК диагностируют повышение sC5b-9 компонентов комплемента [3, 4, 20, 21].

Клинически ТМА у пациентов проявляется тромбоцитопенией, гемолитической анемией, повышением лактатдегидрогеназы и sC5b компонента комплемента, протеинурией, нефротическим синдромом, артериальной гипертензией. У реципиентов отмечают изолированное поражение только почек с ОПП, легких, кишечника или мультиорганное поражение [3, 4, 20].

Международными диагностическими критериями ТМА после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток являются увеличение процентного содержания шистоцитов в крови (> 4%), прогрессирующая тромбоцитопения (≥ 50%), повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение уровня гемоглобина, потребность в трансфузии

эритроцитной массы, снижение гаптоглобина [3, 4].

В табл. 4 представлены различные критерии ТМА по данным литературы [21–24].

S. Jodele, S. Davies, A. Lane et al. (2014) в исследовании 100 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых до 30 лет диагностировали ТМА, из них в первые 100 дней после трансплантации – в 92,3% (36), до 1 года – в 7,7% (3) [19].

Куung-Nam Koh et al. (2017) [14] диагностировали трансплантат-ассоциированную ТМА с ОПП из 24 пациентов у 5 (20,8%) стадия 1 АКІ, у 3 (12,5%) – стадия 2 АКІ, у 4 (16,6%) – стадия 3 АКІ без заместительной почечнойй терапии, у 12 (50%) – стадия 3 АКІ с заместительной почечной терапией.

При гистологическом исследовании биоптата почки у пациентов с ТМА обнаруживают изменения, которые встречаются при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) [25].

В современной стратегии терапии ТМА после ТГСК у детей используют экулизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к иммуноглобулинам (IgG2/4k), который связывается с белком С5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток) [19, 26, 27].

В исследовании S. Jodele et al. (2016) из 29 реципиентов после ТГСК у 18 (61%) (средний возраст — 4,6 года), у которых имелись почечные и гематологические маркеры ТМА: высокий sC5b-9 компонент комплемента, протеинурия, достигающая уровня нефротического синдрома, повышенная лактатдегидрогеназы, тромбоцитопения,

Таблица 4 / Table 4

Критерии ТМА по данным литературы [21–24] Thrombotic microangiopathy criteria (according to the literature) [21–24]

Показатель	Leukaemia Net International Working Group [21]	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network [22]	Probably TMA [23]	Критерии, предложенные Jodele [24]
Число тромбоцитов	Снижение > 50%	Нет данных	Снижение > 50%	Снижение > 50%
Шистоциты	>4%	≥2 шистоцитов в периферическом мазке	Наличие в периферической крови	Наличие в периферической крови
Гаптоглобин	Снижен	Нет данных	Снижен	Нет данных
ЛДГ (лактатдеги- дрогеназа)	Увеличена	Увеличена	Увеличена	Увеличена
Реакция Кумбса	Нет данных	Отрицательная	Отрицательная	Нет данных
Креатинин	Нет данных	Увеличен в 2 раза	Нет данных	Нет данных
sC5b-9 компонент комплемента	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Увеличен
Протеинурия	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Протеинурия > 30 мг/дл
Гипертензия	Нет данных	Нет данных	Нет данных	3–18 лет: ≥ 95 перцентиля в зависимости от возраста, пола, роста; старше 18 лет: >140/90 мм рт. ст.

анемия, шизоциты, пониженный гаптоглобин, назначали терапию экулизумабом, остальным 11 (средний возраст — 8,2 года) не назначали. У 11 из 18 исследуемых пациентов, успешно завершивших терапию экулизумабом, отмечено полное выздоровление. Основными причинами смерти 8 пациентов из 18, получавших экулизумаб, являлись РТПХ (3), легочное кровотечение (1), ТМА с полиорганной недостаточностью (2), грибковая инфекция (2). Среди 11 у 4 детей без терапии экулизумабом констатирован летальный исход вследствие развития ТМА с полиорганной недостаточностью, РТПХ — у 2, вирусной инфекции — у 2 [26].

Е.А. Пристанскова, К.И. Киргизов, Н.В. Сидорова и др. (2016) [27] описали клиническое наблюдение манифестации ТМА в виде гемолитикоуремического синдрома (ГУС) у мальчика 15 лет с 4-й ремиссией острого лимфобластного лейкоза на ранних сроках после повторной аллогенной ТГСК. Клиника ГУС возникла при назначении препарата «Сиролимус» (Иммунодепрессант). С учетом отсутствия положительной динамики в результате проводимой терапии (дефибротид, дексаметазон, инфузии свежезамороженной плазмы) предпринята терапия препаратом «Ритуксимаб» (антитела к CD20). После первого введения препарата авторами отмечено восстановление функция почек (снижение мочевины и креатинина, исчезновение протеинурии и микрогематурии), купированы признаки гемолиза, шизоцитоз и ретикулоцитоз, а также нормализовался уровень ЛДГ (лактатдегидрогеназы). В катамнезе (12 мес) у пациента признаков рецидива основного заболевания и ТМА (ГУС) не констатировано, трансплантат функционирует, функция почек сохранна [27].

G.A. Abusin, R. Abu-Arja, R.P.S Bajwa et al. (2017) [28] описали 2 клинических случая ТМА у детей с гемоглобинопатиями (серповидноклеточной анемией и β-талассемией) после ТГСК. У пациента с серповидно-клеточной анемией через неделю после манифестации ТМА начаты заместительная почечная терапия, введение экулизумаба. Через месяц в результате терапии экулизумабом получен гематологический ответ, однако у пацента развилась хроническая болезнь почек (ХБП). У второго исследуемого получен гематологический ответ через 4 нед в результате терапии экулизумабом, однако сохранялась протеинурия, достигающая уровня нефротического синдрома. Через 16 мес констатирован летальный исход у пациента с ХБП вследствие отека легких и дыхательной недостаточности из-за развившейся респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [28].

Синдром лизиса опухоли, протекающий с ОПП, возникает в результате спонтанного либо индуцированного противоопухолевым лечением (полихимио- и лучевая терапия) разрушения большого числа опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией и урикозурией, повышением креатинина и мочевины, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактатацидозом [3, 4, 29–31].

В основе патогенеза синдрома лизиса опухоли лежит нарушение гомеостаза в результате высвобождения клеточного содержимого, что приводит к гиперурикемии и гиперурикозурии с повреждением канальцев и развитием ОПП. Выявляют гиперурикемию и гиперурикозурию, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, метаболический ацидоз, повышение креатинина [3, 4, 29-31]. Клинические проявления синдрома лизиса опухоли включают тошноту, рвоту, диарею, снижение аппетита, спутанность сознания, отеки, перегрузку жидкостью, гематурию, сердечную недостаточность, аритмии, эпилептические припадки, мышечные спазмы, тетанию, обмороки и, возможно, внезапную смерть. Перечисленные симптомы обычно появляются через 12-72 ч после начала индукционной XT, но могут возникнуть и до ее начала [31].

РТПХ с вовлечением почек развивается в 11–41% у детей после ТГСК [32]. Риск развития РТПХ напрямую зависит от совместимости донора и реципиента по HLA [1, 2, 32]. Выделяют острую и хроническую РТПХ [1, 2].

Острая РТПХ в основном развивается после аллогенной ТГСК. Это реакция иммунных донорских клеток против тканей хозяина. Симптомы острой РТПХ развиваются в первые 100 дней после ТГСК. При данной форме заболевания поражаются кожа, слизистые оболочки, кишечник, печень. Основные симптомы РТПХ — это эритематозная макулярная сыпь, диарея и гипербилирубинемия [1–4, 31, 32]. С.І. Нотма et al. (2005) описали клинический случай поражения почек при оРТПХ [34].

А. Panoskaltsis-Mortari et al. (2004) в экспериментальном исследовании оРТПХ у мышей обнаружили инфильтрацию головного мозга, почек, соединительной ткани цитотоксичными Т-клетками [35].

С целью лечения и профилактики оРТПХ применяют потенциально нефротоксичные лекарственные препараты: такролимус, циклоспорин,

метотрексат, которые могут обусловить развитие ОПП [36].

У детей в результате воздействия нефротоксичных препаратов возникают тубулоинтерстициальные поражения, проявляющиеся полиурией, никтурией, гипостенурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, гематурией и нарушением функции почек, ОПП [38].

Отмечено развитие ОПП после лучевой терапии, при инфузии этопозида фосфата, для которого не характерна нефротоксичность, в 57% у 12 пациентов из 21 после аллогенной ТГСК [39].

Хроническая РТПХ – наиболее частая причина смертности и рецидива заболевания после ТГСК при злокачественных заболеваниях. Следует отметить, что частота развития хРТПХ у детей ниже (20–50%), чем у взрослых пациентов (60–70%) [1–4, 40].

Хроническая РТПХ может развиться в течение от 100 дней до 3 лет после ТГСК [1–4, 41]. Средний период, в течение которого развивается хРТПХ, составляет 6 мес. Хроническая РТПХ снижает общую выживаемость и качество жизни после ТГСК [41].

В отличие от оРТПХ при хРТПХ поражаются многие органы и системы, в частности почки. А.А. Colombo et al. (2006) в своем исследовании 889 взрослых реципиентов после ТГСК отметили развитие хРТПХ у 279. Нефротический синдром дебютировал у 9 реципиентов с хРТПХ, из них 6 пациентам выполнена биопсия почки, морфологическое исследование биоптатов выявило мебранозный гломерулонефрит [42].

Печеночная веноокклюзионная болезнь (син-

дром обструкции синусоидов печени) обычно развивается как осложнение после миелоаблативной ТГСК и на фоне использования гепатотоксичных химиотерапевтических препаратов. Основным фактором риска для развития синдрома обструкции синусоидов печени является предшествующее печеночное заболевание. Риск развития веноокклюзионная болезнь выше после алло-ТГСК, нежели чем после ауто-ТГСК и у пациентов, которые подвергаются трансплантации вторично. Применение бусульфана в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом ассоциировано с высоким риском развития синдрома обструкции синусоидов печени [43].

В основе патогенеза лежит повреждение эндотелиальных клеток синусоидов печени и гепатоцитов в результате воздействия гепатотоксичных химиотерапевтических препаратов («Бусульфан», «Циклофосфамид», «Мелфалан,6-Меркаптопурин»). Клинически синдром обструкции синусоидов печени у пациентов протекает по типу гепаторенального синдрома с гепатомегалией, болевым синдромом, гипербилирубинемией, повышением трансаминаз (АЛаТ, АСаТ), асцитом, периферическими отеками и ОПП. Как и при гепаторенальном синдроме у пациентов развиваются гипонатриемия, гиповолемия и сниженная экскреция натрия [44].

К.-N. Коh et al. (2017) в исследовании отметили развитие ОПП в среднем через 3 дня после констатации веноокклюзионной болезни у 238 (91,8%) из 259 детей после ТГСК [14].

Исход ОПП у детей после ТГСК: выздоровление с полным восстановлением функции, непол-

Таблица 5 / Table 5

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП, по патофизиологическим механизмам (G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [37] Pathogenetic classification of drugs and chemicals inducing acute kidney injury

(G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [37]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин, ванкомицин, фоскарнет, пентамидин НПВП, глафенин, рентгеноконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: ципрофлоксацин, метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин, НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенопрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгеноконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин. триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

ное восстановление функции почек, прогрессирование в хроническую болезнь почек.

Формирование хронической болезни почек (ХБП) в исходе ОПП у пациентов после ТГСК ассоциировано чаще с хРТПХ, синдромом обструкции синусоидов печени, синдромом лизиса опухолевых клеток и тромботической микроангиопатией.

По данным L. Patzer, K. Kentouche, F. Ringelmann (2003), частота прогрессирования ОПП в ХБП составляет 0–28% [10]. По результатам исследований Т.Ileri, М. Ertem, Z.B. Ozcakar et al. (2010) частота исхода ОПП в ХБП составляет 10% [12], по S.J. Kizilbash, C.E. Kashtan, B. Chavers (2016) – 8% [13].

При развитии терминальной стадии ХБП у детей после ТГСК проводится заместительная почечная терапия методом диализа и трансплантации почки [13, 14, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТГСК является современной, эффективной терапией гемобластозов, гемоглобинопатий, апластических анемий, злокачественных опухолей у детей, в результате которой увеличивается выживаемость и продолжительность жизни детей.

Развитие ОПП после ТГСК у детей устанавливают в 21–68,2% [7–11, 14]. Исход ОПП в ХБП у детей после ТГСК констатируют в 8–28% случаев [12, 13]. Стратегия ведения детей после ТГСК онкологом-гематологом и педиатром-нефрологом должна быть направлена на оптимизацию профилактики, ранней диагностики и лечения ОПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Афанасьев БВ, Зубаровская ЛС, Моисеев ИС. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2: 28–42 [Afanasev BV, Zubarovskaya LS, Moiseev IS. Allogennaya transplantaciya gemopoehticheskih stvolovyh kletok u detej-nastoyashchee problemy perspektivy. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii2015; 2: 28–42] DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42
- 2. Зубаровская ЛС, Афанасьев БВ. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гематологических заболеваниях. В: Афанасьев БВ, Волкова ОЯ, Ганапиев АА и др. Гематология. Руководство для врачей. СпецЛит, СПб.:, 2011; 537–591 [Zubarovskaya LS, Afanas'ev BV. Transplantaciya gemopoehticheskih stvolovyh kletok pri gematologicheskih zabolevaniyah. Gematologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. Afanas'ev BV, Volkova OYa, Ganapiev AA i dr. SPb.: SpecLit, 2011; 537–591]
- 3. Смирнов КА. Острое повреждение почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. Медицинское информационное агенство, М., 2015; 446–467 [Smirnov KA. Ostroe povrezhdenie pochek posle transplantacii gemopoehticheskih stvolovyh kletok. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyancev ASH, Kayukov IG. Ostroe

- povrezhdenie pochek. Medicinskoe informacionnoe agenstvo, M., 2015: 446–4671
- 4. Смирнов КА, Добронравов ВА. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Нефрология* 2014; 6: 26–42 [Smirnov KA, Dobronravov VA. Ostroe povrezhdenie pochek pri transplantacii gemopoehticheskih stvolovyh kletok. *Nefrologiya* 2014; 6:26–42]
- 5. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:210–216
- 6. Lane PH, Mauer SM, Blazar BR et al. Outcome of dialysis for acute renal failure in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:613–617
- 7. Raina R, Herrera N, Krishnappa V et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2017; 21(4):1–14. DOI:10.1111/petr.12935
- 8. Hazar V, Gungor O, Guven AG et al. Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatric Blood & Cancer* 2009; 53:197–202
- 9. Kist-van Holthe JE, Goedvolk CA, Brand R et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:1032–1037
- 10. Patzer L, Kentouche K, Ringelmann F et al Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:623–635
- 11. Kist-van Holthe JE, van Zwet JM, Brand R et al. Bone marrow transplantation in children: consequences for renal function shortly after and 1 year post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:559–564
- 12. Ileri T, Ertem M, Ozcakar ZB et al. Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 138–144
- 13. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers B et al. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jul; 22 (7):1264–1270. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014
- 14. Koh K-N, Sunkara A, Kang G. Acute et al. Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; doi.org/10.1016/j. bbmt.2017.11.021
- 15. Савенкова НД, Панков EA. Нерешенные проблемы острого почечного повреждения у детей. *Нефрология* 2015; 19 (3):9–19 [Savenkova ND, Pankov EA. Nereshennye problemy ostrogo pochechnogo povrezhdeniya u detej. *Nefrologiya* 2015; 19(3):9-19]
- 16. Чухловин АБ, Ширяев СН, Вавилов ВН и др. Реактивация цитомегаловиурсной инфекции после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: зависимость от возраста и интенсивности кондиционирующей терапии. Клиниколабораторный консилиум 2012; 2 (42): 63–67 [Chukhlovin AB, Shiryaev SN, Vavilov VN i dr. Reaktivaciya-citomegaloviursnoj infekcii posle transplantacii gemopoehticheskih stvolovyh kletok zavisimost ot vozrasta i intensivnosti kondicioniruyushchej terapii. Kliniko laboratornyj konsilium 2012; 2 (42): 63–67]
- 17. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant* 2015 Nov; 50 (11): 1432–1437. doi: 10.1038/bmt.2015.162
- 18. Kloos RQ, Boelens JJ, de Jong TP. Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8): 1263–1266.doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.014.
- 19. Jodele S, Davies SM, Lane A et al. Refined diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a prospective study in children and young adults. *Blood* 2014; 124 (4): 645–653
- 20. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiologyand treatment of pediatric hematopoieticstem cell transplantation-associated thrombotic micro-

angiopathy. *Transfus Apher Sci* 2016 Apr; 54(2):181–190. doi: 10.1016/i.transci.2016.04.007

- 21. Laskin BL, Maisel J, Goebel J et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characterist of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 2013; 96:217–223
- 22. Ho VT, Cutler C, Carter S et al. Blood and marrow transplant clinicaltrials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11: 571–575
- 23. Lerner D, Dandoy C, Hirsch R et al. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:862–863
- 24. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015; 29:191–204
- 25. Siami K, Kojouri K, Swisher KK et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* 2008; 85:22–28
- 26. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):307–315
- 27. Пристанскова ЕА, Киргизов КИ, Сидорова НВ и др. Случай успешной терапии ритуксимабом вторичного гемолитико-уремического синдрома у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016; 3(3): 61–65 [Pristanskova EA, Kirgizov KI, Sidorova NV i dr. Sluchaj uspeshnoj terapii rituksimabom vtorichnogo gemolitikouremicheskogo sindroma u pacienta posle povtornoj allogennoj transplantacii gemopoehticheskih stvolovyh kletok. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii 2016; 3(3): 61–65]
- 28. Abusin GA, Abu-Arja R, Bajwa RPS. Severe transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients with hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(9). doi: 10.1002/pbc.26503
- 29. Громова ЕГ, Кузнецова ЛС. Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение. *Онкология* 2007; (3):61–64.6 [Gromova EG, Kuznetsova LS. Sindrom lizisa opuholi patogenez, klinika, profilaktika, lechenie. *Onkologiya* 2007 (3): 61–64.6]
- 30. Basile C, Montanaro A. An exceptionally severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nephrol* 2003; 20(5):525–528
- 31. Новичкова ГА, Птушкин ВВ, Румянцев АГ. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; 4: 37–50 [Novichkova GA, Ptushkin VV., Rumyantsev AG. Klinicheskie rekomendacii po profilaktike i lecheniyu sindroma lizisa opuholi u detej i podrostkov 2014; 4: 37–50]
- 32. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:35
- 33. Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):58–64
- 34. Homma CI, Kami M, Masuo S et al. Graft-versus-host disease of the kidney after rapid tapering of cyclosporin following reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005 May; 35(9):929–930
- 35. Panoskaltsis-Mortari A, Price A, Hermanson JR et al. *In vivo imaging of graft-versus-host-disease in mice. Blood* 2004; 103: 3590–3598
- 36. Pidala J. Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control* 2011; 18 (4): 268–276
- 37. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA eds. Clinical

- nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2nd ed Dordrecht: Kluwer Academic, 2003: 3–20
- 38. Савенкова НД, Чемоданова МА, Панков ЕА. Острое повреждение почек у детей. *Нефрология* 2013;17(4):26-35 [Savenkova ND, Chemodanova MA, Pankov EA. Ostroe povrezhdenie pochek u detej. Nefrologiya 2013;17(4):26-35]
- 39. Cordero C, Loboda C, Clerc-Urmès I et al. Unexpected acute renal injury after highdose etoposide phosphate and total body irradiation in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(12). doi: 10.1002/pbc.26669
- 40. Baird K, Cooke K, Kirk R Schultz. Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) in Children. *Pediatr Clin North Am* 2010 Feb; 57(1): 297–322
- 41. Zhang C, Todorov I, Zhang Z et al. Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. *Blood* 2006; 107(7):2993–3001
- 42. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C et al. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 27;81(8):1087–1092
- 43. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic venoocclusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 157–168
- 44. Parmar V, Lewis M, Shenoy M. Ascitic fluid drainage using a peritoneal dialysis catheter to prevent and treat multi-organ dysfunction in veno-occlusive disease in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(9) doi: 10.1002/pbc.26469
- 45. Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2004;8:507–512

Сведения об авторах:

Харисова Эмилия Ринатовна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, клинический ординатор

Emiliya R. Kharisova MD

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatrics

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru Savenkova Nadezhda D.

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical Department of faculty pediatrics University, Phone: (812) 416-52-86, E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.12.2017 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 27.12.2017 Accepted for publication: 22.03.2018 © И.А.Козыро, А.В.Сукало, 2018

УДК [616.61-002:616.5-002.524-06:616.1+616-056]-053.2

Для цитирования: Козыро ИА, Сукало АВ. Оценка факторов риска кардиоваскулярных и метаболических нарушений у детей с нефритом при системной красной волчанке. Нефрология 2018; 22 (3): 26-32

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-26-32

For citation: Kazyra IA, Sukalo AV. Cardiometabolic risk factors in children with systemic lupus erythematosus, lupus nephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 26-32 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-26-32

И.А. Козыро*, А.В. Сукало

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С НЕФРИТОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

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

I.A. Kazyra, A.V. Sukalo

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, LUPUS NEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

В оригинальной статье проведена оценка факторов риска раннего развития кардиоваскулярных осложнений у детей с системной красной волчанкой (СКВ), люпус нефритом (ЛН). Показан вклад хронического иммунного воспаления, метаболических нарушений, артериальной гипертензии, поражения сердечной мышцы, утолщения комплекса интима—медиа.

Ключевые слова: люпус-нефрит, дети, кардиоваскулярные и метаболические факторы риска

ABSTRACT

This article provides an assessment of risk factors for early development of cardiovascular and metabolic disorders in children with systemic lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis (LN). The contribution to the development of early disturbances of immune inflammation, metabolic imbalance, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, carotid intima-media thickness showed.

Keyworlds: lupus, children, cardiovascular and metabolic risks factors

ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек при системной красной волчанке (СКВ), дебютировавшей в детском возрасте, случается до 80% случаев, в сравнении с теми, у кого манифестация произошла во взрослой жизни (около 40%) [1]. У детей заболевание ассоциируется с более серьезным мультиорганным поражением и агрессивной терапией по сравнению со взрослыми. Примерно у 44% детей с люпуснефритом (ЛН) хроническая болезнь почек (ХБП) сформируется уже в молодом взрослом возрасте и быстро прогрессирует. Благодаря рациональному использованию глюкокортикоидов (ГКС) и цитостатиков (ЦС) выживаемость при СКВ за последние 20 лет значительно повысилась: в 1950 г.

*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +3-751-736-95-761, e-mail: kozyroia@mail.ru

5-летняя выживаемость составляла не более 30%, на сегодняшний день приближается к 100%, 10-летняя — 86% [1–3]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении СКВ, продолжительность жизни существенно ниже у детей в сравнении с взрослыми, а риск смерти превышает популяционный в 4 раза в отличие от взрослых (в 2,5 раза) [4].

Исследования последних лет показывают, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при СКВ у взрослых являются кардиоваскулярные (КВ) осложнения, связанные с атеросклеротическим (АС) поражением сосудов. Доклинические формы АС (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима—медиа, увеличение уровня коронарного кальция) у пациентов с ревматическими заболеваниями выявляются значительно чаще, чем в общей популяции.

Каждый 3-й взрослый с СКВ имеет признаки доклинического АС [5,6]. Обсуждаются несколько взаимосвязанных причин, приводящих к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф: классические (традиционные) факторы риска; иммуновоспалительные механизмы; побочные эффекты лекарственной терапии; факторы, связанные с прогрессированием самого заболевания [2, 3, 7].

Целью нашего исследования явилась оценка факторов риска раннего развития кардиометаболических нарушений у детей с СКВ, ЛН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 28 детей с СКВ, морфологически верифицированным ЛН (2 мальчика) в возрасте от 7 до 17 лет (медиана 14 лет), находившихся под наблюдением в Республиканском Центре детской нефрологии и почечной заместительной терапии (г. Минск). Наряду с оценкой маркеров клинической и лабораторной активности заболевания, пациентам проведен суточный мониторинг артериального давления (СМАД), ЭХО-КГ с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекса относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), УЗИ брахиоцефальных сосудов с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), УЗИ почек с допплерографией. В сыворотке крови определена концентрация антинуклеарных антител (АТ), АТ к кардиолипину, провоспалительных медиаторов (IL1β, TNFα, caspase1), маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGFβ).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0» («StatSoft», США). Непрерывные данные представлены в виде средней арифметической ± стандартное отклонение. При нормальном распределении показателя для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, при ассиметричном распределении U-критерий Манна–Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверным считали различие при р<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами выявлено достоверное снижение уровня АТ в случае неактивного ЛН в сравнении с активным. В частности, АТ к ДНК существенно уменьшились с 81,5% при активном нефрите до 7,4% при неактивном (p<0,05), к нуклеосомам (с 55,6% до 6,6%, p<0,05), к гистонам (с 52 до 7,1%, p<0,05), к кардиолипину IgM / IgG (33,3%-0, p<0,05) и к β -гликопротеину IgM / IgG (29,6%-0,

р<0,05). Также нами определено достоверное повышение концентрации комплемента С3, в дебюте низкий С3 отмечался у 18 детей (64%), по мере купирования активности сохранялся у 1 (5,5%), р<0,05) и у трех пациентов С4 в случае снижения активности СКВ, ЛН.

АТ к ядру и его компонентам [к ds-DNA, RNP/Sm, Sm-ядерному антигену, SS-A native (60 kDa), Ro-52 recombinant, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, Centromere B, PCNA, p-protein, нуклеосомам, гистонам, AMA-M2 и др.] традиционно считаются одними из главных маркеров активности СКВ, ЛН. В плане прогнозирования обострения патологического процесса в почечной ткани у пациентов с ЛН особенно актуальным представляется динамическое исследование АТ к ДНК, нуклеосомам, гистонам, а также комплемента СЗ и С4, что существенно снизит стоимость проводимого анализа.

Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, другими молекулами воспаления может быть решающим для прогрессирования АС. Провоспалительными и проатерогенными считаются: СРБ, Е-селектин, ФНОа, ИЛ (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18), МСР и пр. ИЛ-1 и ФНОа увеличивают адгезивность клеток к эндотелию сосудов и их прокоагулянтную активность, повышают подвижность нейтрофилов, для ряда клеток являются хемоаттрактантами, способствуют активации клеток в очаге воспаления, усиливают продукцию ими других цитокинов, простагландинов, синтез коллагена и фибронектина. ИЛ-1 и ФНОа стимулируют фагоцитоз, генерацию супероксидрадикалов, вызывают дегрануляцию тучных клеток, обусловливают синтез белков острой фазы воспаления, что способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции. ФНОа обладает способностью индуцировать в клетках апоптоз, а также стимулировать синтез металлопротеиназ. Ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит ИЛ-6 и hs- CRP.

Нами определена концентрация провоспалительных цитокинов (IL1-β, TNFα, caspase1), маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGFβ) в сыворотке крови у детей с СКВ, ЛН, пациентов с первичными гломерулопатиями (ГП, группа сравнения) и здоровых детей (контрольная группа). Выявлено, что уровень провоспалительных медиаторов (IL-1β, TNFα, caspase1), маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGFβ) при ЛН достоверно выше в сравнении с пациентами с первичными ГП (р<0,05) и здоровыми (р<0,001).

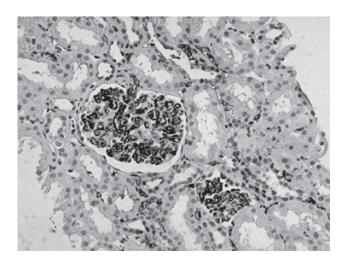


Рис. 1. Биоптат почки. Экспрессия ТGFβ в виде цитоплазматического окрашивания слабой степени эндотелия отдельных капиллярных петель клубочка, хромоген DAB, контрокрашивание гематоксилином Майера. Ув. х40.

Figure 1. Kidney biopsy. Mild degree endothelial cytoplasmic staining by $TGF\beta$ (a few number of glomerular capillary loops), chromogene DAB, Mayer heamatoxylin counter stain, magnification *40.

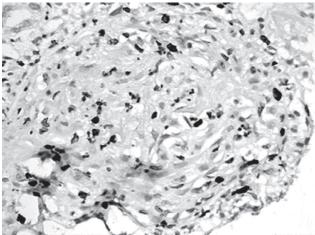


Рис. 2. Биоптат почки. ИГХ-окрашивание с антителами к Ki-67, отмечается ядерная экспрессия Ki-67 в большинстве клеток клубочка почки, хромоген диаминобензидин, контрокрашивание гематоксилином Майера. Ув. 400.

Figure 2. Kidney biopsy. Immunohistochemical staining with Ki-67 antibodies: Ki-67 nuclear expression in the majority of glomerular cells is presented; chromogene DAB, Mayer heamatoxylin counter stain, magnification *400.

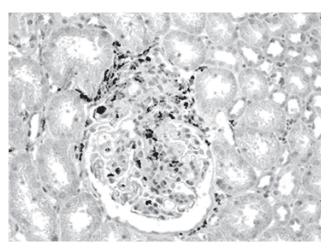


Рис. 3. Биоптат почки. ИГХ-окрашивание с антителами к CD-68, отмечается умеренное количество макрофагов (CD-68-позитивных клеток) в клубочке почки, хромоген диаминобензидин, контрокрашивание гематоксилином Майера. Ув. 100. Figure 3. Kidney biopsy. Immunohistochemical staining with CD-68 antibodies: moderate number of macrophages (CD-68 positive cells) in glomerulus; chromogene DAB, Mayer heamatoxylin counter stain, magnification *100.

Также прослежены положительные корреляционные связи между активностью нефрита и высокой концентрацией цитокинов, что свидетельствует об их участии в патогенезе, может быть использовано в качестве неинвазивных предикторов обострения почечного процесса и ранних маркеров субклинического АС. Отмечена корреляция VEGF, TGFβ с АГ и уровнем протеинурии.

Нами проведена оценка иммуноэкспрессии TGFβ, CD-68, VEGF, Ki-67 в ткани почки (зав. кафедрой патологической анатомии УО БГМУ – канд.

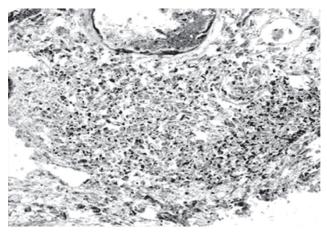


Рис. 4. Биоптат почки. ИГХ-окрашивание с антителами к VEGF, большое количество VEGF-позитивных клеток в строме почки, хромоген диаминобензидин, контрокрашивание гематоксилином Майера. Ув. 50.

Figure 4. Kidney biopsy. Immunohistochemical staining with VEGF antibodies: VEGF-positive cells in renal parenchyma; chromogene DAB, Mayer heamatoxylin counter stain, magnification *50.

мед. наук Т.А. Летковская, канд. мед. наук В.В. Савош) и выявлена связь ренальной иммуноэкспрессии ТСБВ, СD-68, VEGF, Ki-67 (баллов 3+, 2+) с клиническими, иммунологическими и морфологическими факторами «почечного» прогноза (АГ, уровнем креатинина в сыворотке, выраженностью и длительностью протеинурии, прогрессирующим снижением функции почек, морфологическими и лабораторными признаками высокой активности заболевания, отсутствием ответа на стандартную ИС-терапию). Результаты ИГХ-окрашивания

Таблица / Table

Показатели обменных нарушений у детей с СКВ, ЛН в случае активного и неактивного нефрита

Variables of metabolic disorders in children with SLE in cases of active and not active lupus nephritis

Показатели	Активный ЛН (среднее, медиана)		Неактивный ЛН (среднее, медиана)	
Холестерин, ммоль/л	8,08±0,4*	8,17	3,9±0,2*	4,3
ЛПВП, ммоль/л	1,66±0,5	1,5	1,4±0,6	1,3
ЛПНП, ммоль/л	3,88±0,5	3,5	2,78±0,2	3,0
ЛПОНП, ммоль/л	0,9±0,5*	0,67	0,35±0,02*	0,4
Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,3*	2,4	1,3±0,1*	1,5
Коэффициент атерогенности	2,9±0,8	3,2	2,5±0,2	2,5
Мочевая кислота, ммоль/л	319,6±83,2*	325,7	196,5±12,7*	180
Глюкоза, ммоль/л	5,68±2,5*	4,85	4,3±0,1*	4,25

^{*}р<0,05 - статистическая значимость различий.

ТGF β , CD-68, VEGF, Ki-67 в ткани почки представлены на рис. 1–4.

Согласно результатам СМАД, у 24/28 (85,7%) пациентов зарегистрирована АГ, систолодиастолическая — у 18/24, систолическая — у 6/24. Ночная АГ или недостаточная степень ночного снижения давления-Non-dippers отмечена у всех обследуемых. Коррекция АГ у детей требовала назначения от 2 до 4 гипотензивных препаратов (в среднем 3).

По результатам ЭХО-КГ, установлено, что ИММЛЖ до начала гипотензивной терапии превысил 95-й перцентиль (согласно полу и возрасту ребенка) у 8 детей (33%), по мере купирования активности воспалительного процесса и на фоне приема гипотензивных препаратов сохранялся у 3 (12,5%) (р<0,05). Увеличение ОТСМ свыше 0,4 до начала ИС и гипотензивной терапии у пациентов отмечено в 41% (9/24), в процессе лечения в 21% (5/24) (р<0,05). Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) по результатам Эхо-КГ выявлена у 3 пациентов. Мы рекомендуем в протокол обследования ЭХО-КГ

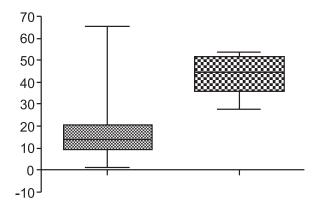


Рис. 5. Концентрация адипонектина ($\mbox{нг/мл}$) в сыворотке крови пациентов с СКВ, ЛН и здоровых.

Figure 5. Serum adiponectin concentration (ng/ml) in patients with SLE, lupus nephritis and health control.

детей с ЛН внести оценку ИММЛЖ при уровне 90–95-го перцентиля для ранней диагностики повреждения органов-мишеней.

При проведении УЗИ брахиоцефальных сосудов у детей с СКВ, ЛН выявлена тенденция к увеличению ТКИМ -0.45 (0,3–0,8 мм) в сравнении со здоровыми детьми -0.38 (0,3–0,5)), p<0,05.

Нарушения липидного обмена отмечены у пациентов с высокой активностью болезни, преобладающими были гиперхолестеринемия, повышение ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, индекса атерогенности. В процессе лечения и снижения активности СКВ показатели липидограммы нормализовались (таблица).

Применение стероидов в высоких дозах у детей сочеталось с повышением ИМТ (избыточной массой тела или ожирением) у 20/28 (71,4%), АГ, дислипидемией, нарушением метаболизма глюкозы и инсулина (у 4 пациентов отмечено развитие стероидного диабета).

Мы также определили концентрацию адипонектина в сыворотке крови пациентов с СКВ, ЛН (n=26), в качестве группы сравнения у детей с ФСГС (n=22) и здоровых (n=5) контрольной группы. Уровень адипонектина при СКВ колебался в диапазоне 1,07–65,26 нг/мл (медиана 13,65), в среднем 18,22 \pm 2,69, при ФСГС – 15,39–205,1 (медиана 28,93), в среднем 46,62 \pm 8,9, у здоровых – 27,81–53,89 (медиана 44,43), в среднем 43,92 \pm 4,39 (рис. 5).

Прослежена ассоциация низкого уровня адипонектина с высоким холестерином, триглицеридами и ЛПОНП при СКВ, ЛН.

Уровень и длительность персистирования протеинурии относятся к независимым факторам прогрессирования поражения почек при СКВ у взрослых пациентов. Микроальбуминурия (МАУ) в настоящее время рассматривается не только в

качестве маркера диабетической нефропатии, но и индикатора субклинического воспаления и сосудистых проблем, отражая наличие эндотелиальной дисфункции. Нами определена МАУ у детей во всех случаях отрицательной разовой и суточной экскреции белка с мочой. У 30% пациентов суточная экскреция МАУ превысила нормальные значения (30 мг/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в основе СКВ лежит генетически обусловленное несовершенство множества иммунорегуляторных механизмов, что реализуется образованием большого количества гетерогенных АТ к собственным клеткам организма и их структурам. АТ к ядру и его компонентам (ds-DNA, нуклеосомам, гистонам и др.), кардиолипину, β-гликопротеину, С1q-комплементу, липопротеинам высокой плотности (ЛПВП), витамину D и др. вызывают повреждение тканей и системное воспаление. АТ как инициируют, так и впоследствии усиливают эндотелиальное повреждение. Активация эндотелиальных клеток потенцирует атеросклероз [7, 8]. Нарушение толерантности к глюкозе, АГ, избыток массы тела, ожирение, лечение высокими дозами ГКС, азатиоприном усиливают процессы АС и повышают риск кардиоваскулярных событий.

ХБП является самостоятельным фактором риска ранних сердечно-сосудистых нарушений. Снижение функции почек необходимо рассматривать в качестве предиктора риска ускоренного развития сердечно-сосудистых осложнений. Почечная артериальная гипертензия, хроническое иммунное воспаление, дислипидемия, нарушение обмена углеводов, уремические токсины усугубляют повреждение сосудистой стенки и прогрессирование процессов атеросклероза. Как показывают исследования, в детском возрасте диагностика сердечно-сосудистых заболеваний во многих случаях остается поздней, в результате чего увеличивается число детей, относящихся к группам риска развития хронических форм патологии.

Вследствие недостаточно эффективной и несвоевременной медицинской помощи сердечнососудистая патология пролонгируется в старший возраст. Следовательно, нельзя решить проблему заболеваемости взрослых, не решив задачи раннего выявления, лечения и профилактики кардиологической патологии в детстве [9]. Согласно результатам исследований последних лет, показано, что снижение адипонектина способствует повышению инсулинорезистентности, уровня инсулина, активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, оксидативного стресса, нарушению обмена липидов.

Гломерулярные нефропатии связаны с отложением либо в клубочковых капиллярах ИК, либо с наличием антител (АТ) к ГБМ. Депозиты иммунных комплексов (ИК) инициируют высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как хемоаттрактант моноцитов протеина-1 (МСР-1), ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОа и молекул клеточной адгезии (САМ), вызывая миграцию и инфильтрацию клеток воспаления, поддерживая развитие хронического воспалительного процесса. Нарушение гомеостаза цитокинов может приводить к пролиферации мезангиоцитов, формированию полулуний и прогрессированию склеротических и фиброзных процессов в почечной ткани. Показана роль сосудистого эндотелиального (VEGF) и фактора роста ТGFβ в прогрессировании дисфункции эндотелия при хронических иммуноопосредованных ГП.

Структурные изменения периферических и коронарных артерий сердца происходят в течение многих лет до возникновения первых клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ). Со времени появления клинических симптомов изменения сосудов и сердца уже являются неблагоприятными и медленно регрессируют при терапевтических вмешательствах. В этом отношении раннее выявление структурных изменений артерий особенно важно, так как они наблюдаются у большинства пациентов при всех методах ЗПТ, включая почечную трансплантацию.

С внедрением в медицинскую практику ультразвуковых аппаратов высокого разрешения стало возможным использование метода триплексного ультразвукового сканирования периферических артерий для визуализации артериальной стенки, анализа толщины комплекса интима—медиа (КИМ) и изучения процессов атерогенеза [1].

Большинство эпидемиологических и клинических исследований базируются на измерении толщины комплекса интима—медиа (ТКИМ) [1, 3, 9]. Мы также рекомендуем всем пациентам с СКВ, люпус-нефритом проводить исследование ТКИМ с целью выявление ранних изменений и своевременной коррекции.

По данным литературы [1, 3, 8–10], распространенность АГ, как важнейшего фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), при ХБП составляет 87–90% (в сравнении с общей популяцией, где АГ встречается менее чем в 40%). Доказано, что распространенность ГЛЖ растет по мере снижения функции почек, достигая 75% к моменту диализа [9].

На сегодняшний день известно, что адипонектин оказывает тормозящее действие на процессы дифференцировки преадипоцитов, препятствуя адгезии тромбоцитов к эндотелию, трансформации макрофагов в пенистые клетки, захвату ЛПНП и ЛПОНП при формировании атеросклеротической бляшки, снижает синтез фактора некроза опухоли макрофагами, тормозит обусловленную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте, что указывает на его антиатерогенную и противовоспалительную активность. Также этот гормон оказывает положительное действие на метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину миоцитов и гепатоцитов [7, 8].

Липидный спектр сыворотки крови в случае высокоактивного нефрита характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении ЛПВП, увеличении триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, лептина и нарушением толерантности к глюкозе, что способствует развитию и прогрессированию процессов атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом проведенного аналитического обзора литературы [1-10] и полученных результатов собственного исследования [11] в качестве ранних предикторов КВ-осложнений (маркеров субклинического атеросклероза) у детей могут быть использованы следующие лабораторные показатели иммунного воспаления – АТ к компонентам ядра клетки (ДНК, нуклеосомам, гистонам), АТ к кардиолипину, гликопротеину, IL-1β, TNFα, caspase 1, прогрессирования сосудистых нарушений – VEGF, TGF1β, COЭ, протеинурия (высокий уровень и длительное персистирование), микроальбуминурия. Среди ранних маркеров метаболических нарушений – высокий уровень холестерина, ЛПНП и ОНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности, мочевой кислоты, нарушение толерантности к глюкозе, развитие стероидного диабета, избыток массы тела, ожирение. В качестве ранних маркеров высокого КВриска по результатам инструментальных исследований – СМАД с оценкой в динамике (вовлечение почек в патологический процесс при СКВ усиливает риск развития АГ), преобладание ночной АГ и недостаточного снижения ночного АД при ЛН, ЭХО-КГ (увеличение ИММЛЖ, ОТСМ), УЗИ БЦА – увеличение ТКИМ.

Наличие субклинических признаков атеросклероза (иммунное воспаление, эндотелиальная дисфункция, увеличение ИММЛЖ, ОТСМ, ТКИМ, АГ, нарушения липидного и углеводного

обмена, терапия ГКС (особенно высокими дозами)) позволяет отнести пациентов с СКВ, ЛН в группу высокого риска в отношении развития КВ-осложнений, что диктует необходимость ранней диагностики, тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы, своевременной коррекции модифицируемых факторов риска.

Профилактика КВ-осложнений должна включать контроль активности заболевания (агрессивная терапия индукции, использование ГКС в максимальных дозах непродолжительное время), своевременную диагностику и лечение АГ, использование ингибиторов АПФ с гипотензивной, антипротеинурической и антифибротической целью (протекция функции почек), коррекцию дислипидемии (здоровый образ жизни, умеренная физическая активность, рациональное питание, по показаниям назначение статинов), выявление анемии, нарушения толерантности к глюкозе (стероидного диабета).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Quinlan C, Kary J, Pilkington C et al. The vascular phenotype of children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(8):1307–1316. doi: 10.1007/s00467-015-3059-9
- 2. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5(5):331–337
- 3. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):983–988
- 4. Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis* 2012; 2012:849684. doi: 10.1155/2012/849684
- 5. Jordan N, Lutalo PM, D'Cruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for Systemic Lupus Erythematosus. *BMC Medicine* 2013; 11:120. doi: 10.1186/1741-7015-11-120
- 6. Edelbauer M., Kshirsagar S, Riedl M et al. Markers of childhood lupus nephritis indicating disease activity. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (3):401–410. doi: 10.1007/s00467-010-1720-x
- 7. Al M, Ng L, Tyrrell P et al. Adipokines as novel biomarkers in paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(5):497–501. doi: 10.1093/rheumatology/kep030
- 8. Deedwania PC, Pedersen TR, DeMicco DA et al. TNT, CARDS and IDEAL Steering Committees and Investigators. Differing predictive relationships between baseline LDL-C, systolic blood pressure, and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2016; 1; 222:548–556. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.201
- 9. Drozdz D1, Kawecka-Jaszcz K. Cardiovascular changes during chronic hypertensive states. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9): 1507–1516. doi: 10.1007/s00467-013-2614-5
- 10. Buyon JP, Cohen AP. A highlight from the LUPUS 2014 meeting: eight great ideas. *Lupus Sci Med* 2015; 2(1): e000087. Published online 2015 Jun 30. doi: 10.1136/lupus-2015-000087
- 11. Козыро ИА, Сукало АВ. Факторы прогрессирования вторичных гломерулонефритов у детей. *Нефрология* 2017; 4 (21):68–72 [Kazyra IA, Sukalo AV. Faktoryi progressirovaniya vtorichnyih glomerulonefritov u detey. *Nefrologiya* 2017;4 (21): 68–72] DOI: http://dx.doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-73-78

Сведения об авторах:

Доц. Козыро Инна Александровна, канд мед наук 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375-173-695-761, e-mail: kozyroia@mail.ru

Associate Professor Ina Kazyra MD, PhD

Affiliations: 220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru

Проф. Сукало Александр Васильевич, д-р мед наук, академик Национальной Академии наук Беларуси 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный меди-

цинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375-173-695-761, e-mail: kozyroia@mail.ru

Prof. Alexander V. Sukalo MD, PhD, DMedSci. Academic of National Balarus Academy of Sciences.

Affiliations: 220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.01.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 13.01.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 © Н.М.Зайкова, В.В.Длин, Л.А.Синицына, А.В.Еремеева, Н.Е.Ревенко, А.А.Корсунский, Ю.В.Юдина, 2018 УДК [616.61-002.27-053.2]: 577.156 + 616.61-002.17

Для цитирования: Зайкова НМ, Длин ВВ, Синицына ЛА, Еремеева НЕ и др. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей. Нефрология 2018; 22 (3): 33-42 DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-33-42

For citation: Zaicova NM, Dlin VV, Sinitcina LV, Eremeeva AV et al. Markers of collagenopathy and sclerosis in the diagnosis of the progression of reflux nephropathy in children. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 33-42 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-33-42

Н.М. Зайкова^{1,3,*}, В.В. Длин², Л.А. Синицына³, А.В. Еремеева¹, Н.Е. Ревенко³, А.А. Корсунский¹, Ю.В. Юдина¹

МАРКЕРЫ КОЛЛАГЕНООБРАЗОВАНИЯ И СКЛЕРОЗИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

¹ Кафедра педиатрии и инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Россия; ²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия; ³Институт Матери и Ребенка, г.Кишинев, Молдова

N.M. Zaicova^{1,3}, V.V. Dlin², A.V. Eremeeva¹, L.V. Sinitcina³, N.E. Revenco³, A.A. Korsunskii¹, U.V. Uidina¹

MARKERS COLLAGENOPATHY AND SCLEROSIS IN THE DIAGNOSIS OF THE PROGRESSION OF REFLUX NEPHROPATHY IN CHILDREN

¹Department of Pediatrics and Communicable Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Russia; ³Institution of Mother and Child Care, Kishinev, Moldova

РЕФЕРАТ

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, маркеры склерозирования, маркеры коллагенообразования, дети

ABSTRACT

THE AIM. To reveal the informative indicators for the prediction of progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux based on the study of the urinary excretion of markers of sclerosis (transforming growth factor- β 1), angiotensin II, procalcitonin, β2-microglobulin) and collagenopathy (peptidoglycans and free hydroxyproline). PATIENTS AND METHODS: the study group included 71 (52 girls) the patient at the age of 5.69±0.44 years with vesicoureteral reflux (VUR). Based on the results of DMSA-scintigraphy, all children were divided into 2 groups: the control group 9 children with VUR without foci of sclerosis and a study group included 62 patients with different degrees of reflux nephropathy (RN). The control group consisted of 20 healthy children at the age of 6.24 ± 0.31 years. In all children investigated the urinary excretion of AngII, TGF- β 1, PCT, β 2-MG, PSH and FH and counted it to the level of creatinine in the urine. RESULTS. Urinary levels of AngII, TGF- β 1, PCT, β 2-MG, PSH, and FH was significantly higher in groups of children with RN when compared with the control group. The highest level AngII, TGF- β 1, PCT was defined in the main group (p<0.05). Patients with a severe degree of RN, the

^{*} Зайкова Н.М. Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Кафедра педиатрии и инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; Институт Матери и Ребенка, г.Кишинев, Молдова. Тел: 8-964-529-90-49, nataliazaikova@mail.ru

level of AngII, TGF- β 1, PCT in urine was higher when compared with the control group and the group of children without foci of sclerosis (p<0.05). *CONCLUSION*. Installed direct correlation between the level of excretion AngII, TGF- β 1, PCT and the severity of RN in patients with VUR indicates the feasibility and prospects of their inclusion as diagnostic markers predict the severity of reflux nephropathy.

Keywords: vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, markers of sclerosis, markers of collagenopathy, children

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевой системы у детей особенно в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) приводит к развитию рефлюкснефропатии (РН) [1–3]. При прогрессировании РН появляются протеинурия, артериальная гипертензия, постепенное снижение функции почек, вплоть до развития терминальной почечной недостаточности (тПН). Среди всех детей с тПН в 8–25% случаев причиной явилась прогрессирующая РН [4–7]. Поэтому главная цель современной нефрологии — максимальное продление собственных функций почек, что особенно актуально при РН. Следовательно, главный акцент должен быть перенесен на раннюю диагностику и предупреждение развития почечных рубцов [8, 9].

Поиск так называемых биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза является наиболее важным [10–12]. Среди таких маркеров, которые все более активно исследуются, наибольшее значение имеют трансформирующий фактор роста (TGF-β₁), интерлейкин-6,8,10, KIM-1 (kidney injury molecule -1), VEGF-A (vascular endothelial growth factor – A), L-FABP (liver type fatty-acid binding protein), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) и др. [10]. В то же время, в литературе недостаточно освещен вопрос о роли ангиотензина II (AngII) и маркеров коллагенообразования (пептидосвязанного и свободного гидроксипролина) в патогенезе РН и не определена их роль в прогрессировании почечного повреждения, что и послужило целью нашего исследования [8, 14, 15]. Являясь основным профиброгенным фактором, инициирующим и поддерживающим процессы фибриллогенеза, AngII повышает синтез TGF- β_1 , который стимулирует пролиферацию клеток и образование соединительной ткани [16, 17]. При заболеваниях, связанных с поражением соединительной ткани, увеличивается экскреция гидроксипролина вследствие ускоренного распада и синтеза коллагена. В результате распада, биосинтеза коллагена в крови и моче появляется свободный гидроксипролин (СВО). Большая часть этой аминокислоты катаболизируется под действием фермента гидроксипролиноксидазы, а часть её выводится с мочой, и поэтому гидроксипролин является маркерной аминокислотой, по которой судят о скорости распада и биосинтеза коллагена. Дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению поперечных связей в фибриллах и возрастанию числа легкорастворимых фракций оксипролина, таких как пептид-связанной [18].

Цель исследования: выявить информативные показатели для прогнозирования прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с пузырномочеточниковым рефлюксом на основании исследования мочевой экскреции маркеров склерозирования трансформирующего фактора роста- β_1 , ангиотензина II, β_2 -микроглобулина, прокальцитонина и маркеров коллагенообразования (пептидсвязанного и свободного оксипролина).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 71 пациент с различной степенью ПМР в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст 5,69±0,44 года), из них 52 девочки (73,2%), которые находились на обследовании в отделениях нефрологии и урологии Института Матери и Ребенка (г. Кишинев).

Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало ультразвуковое исследования органов мочевой системы, УЗИ-допплер почек, микционную цистографию, экскреторную урографию и динамическую нефросцинтиграфию, клинические анализы крови и мочи, определялись уровень мочевины и креатинина в крови, скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца, изучалась концентрационная функция почек в пробе Зимницкого и проводилось бактериологическое исследование мочи.

Степень ПМР оценивали по результатам микционной цистографии согласно принятой в 1985 г. Международной классификации ПМР [19].

Для выявления РН и определения ее степени всем детям с ПМР была проведена статическая нефросцинтиграфия с ДМСА (димеркаптосукциновая кислота) в отделении ядерной медицины (зав. отделения — В.В. Карецкая) Республикан-

ской клинической больницы (г. Кишинев), но не ранее чем через 3 мес после последнего эпизода инфекции мочевой системы. Степень рефлюкснефропатии определялась согласно классификации А. Ріерѕи и соавт. (2001): 1 ст. — 1—2 рубца, 2 ст. — 2—3 рубца с сохранной почечной паренхимой, 3 ст. — очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохраненным почечным контуром, 4 ст. — «маленькая» или атрофированная почка [20].

В зависимости от наличия и степени выраженности РН дети были разделены на 3 группы: основная группа (1-я группа) -62 (87,3%) пациента с различной степенью РН: 1А подгруппа -41 (66,1%) пациент с 1-2 степенью РН (легкая, средний возраст 6,17±0,55 года, 7м/34д) и 1Б подгруппа – 21 (33,9%) пациент с 3–4 степенью РН (тяжелая, средний возраст 6,43±0,86 года, 11м/10д), группа сравнения (2-я группа) – дети с ПМР без РН – 9 (12,7%) детей (средний возраст 1,78±0,36 года, 1м/8д) у которых, по данным ДМСА-сцинтиграфии, отсутствовали очаги склероза. Контрольную группу (3-я группа) составили 20 практически здоровых детей (8м/12д, средний возраст 6,24±0,31 года) без почечной патологии в анамнезе и на момент включения в исследование.

В утренней моче определяли уровни ангиотензина II (AngII), трансформирующего фактора роста (TGF- β_1) и β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) на биохимическом анализаторе «Униплан» (США) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием наборов фирмы «Human TGF-beta-1 Quantikine ELISA Kit» и «Human Angiotensin II Quantikine ELISA Kit» (Великобритания), «Тinaquant a beta 2-microglobulin» (фирма «Boehring Mannhaim»), уровень прокальцитонина (ПКТ) – иммунохроматографическим методом Brachms РСТ-Q. Уровень пептид-связанного оксипролина (ПСО) и свободного оксипролина (СВО) в моче определяли по методу П.Н. Шараева (1996). Метод основан на оценке плотности красного хромогена, получаемого в результате окисления и декарбоксилирования молекулы оксипролина и конденсации продукта окисления с парадиметиламинобензальдегидом в биохимической лаборатории (зав. лабораторией – проф. В. Гудумак) Государственного медицинского университета «Н. Тестимицану» (г. Кишинев). Уровни изучаемых маркеров в моче пересчитывали на содержание креатинина в данной порции мочи (нг/ммоль креатинина). Все дети на момент исследования находились в клинико-лабораторной ремиссии инфекции мочевой системы (пиелонефрита).

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Данные представлены как частоты и проценты для категориальных и среднего арифметического ± стандартное отклонение для непрерывных показателей. Статистическую значимость различий средних по одному признаку оценивали по критерию Манна-Уитни, при сравнительном анализе трех групп и более использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису; частот χ²-критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (Rs) Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при р<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным обследования ПМР I степени выявлялся у 17 детей (23,9%), ПМР II степени – у 15 детей (21,1%), ПМР III степени – у 14 (19,7%), ПМР IV степени – у 25 детей (35,3%). Односторонний ПМР был установлен у 39 детей (54,9%), двусторонний – у 32 (45,1%) (χ^2 =1,97, р>0,05). Изучаемые группы больных достоверно не отличались по возрасту и полу. Из анализа цистографий выяснилось, что у 25 больных (35,2%) преобладает левосторонний ПМР, у 14 пациентов (19,7%) – правосторонний, в 45,1% случаев был диагностирован двусторонний ПМР.

По данным ДМСА-сцинтиграфии, РН была выявлена у 62 (87,3%) пациентов, детей без очагов склерозирования было 9 (12,7%).

Тяжелая степень РН определялась в 28,6% случаев при I–II степени ПМР и в 71,4% случаев при III–IV степени ПМР (χ^2 =3,34, p>0,05). Среди обследованных детей тяжелая степень РН определялась в основном у мальчиков (52,4%, χ^2 =10,2, p<0,05).

Установлено, что все дети с ПМР и РН имеют высокий уровень изучаемых маркеров по сравнению с группой контроля (табл. 1). Более высокие показатели изучаемых цитокинов были у детей 1Б группы по сравнению с 1А группой и группой сравнения. Выявлена повышенная мочевая концентрация ТGF-β и AngII в среднем в 2,1 – 3 раза у детей основной группы по сравнению с контрольной группой и достоверно выше, чем в группе больных без признаков РН (р<0,001, р<0,05, см. табл. 1).

Установлено, что у всех детей с ПМР независимо от наличия и степени почечного повреждения мочевой уровень β_2 -МГ был достоверно выше по

сравнению с контрольной группой (p<0,05). У пациентов 1А группы мочевой уровень β_2 -МГ был ниже, чем у лиц 1Б группы (p>0,05). Уровень β_2 -МГ был достоверно выше у детей основной группы, чем у пациентов группы сравнения (p<0,05).

Уровень СВО в моче был выше в 1,3 раза у детей 1Б группы по сравнению с 1А группой и группой сравнения (р<0,05). Повышенный уровень СВО выявлялся у 41 пациента основной группы (67,8%), в том числе у 29 пациентов 1А группы (70,73%) и у 12 пациентов 1Б группы (57,14%, р<0,05). Средний уровень СВО более 82,9 нг/ммоль Сг (М \pm 2 δ) встречался у 3 (33,3%) детей без признаков РН (χ^2 =11,241, p=0,004). Можно предположить, что у этих пациентов уже имеются мелкие очаги склероза в паренхиме почек, которые подвергаются усиленному лизису, что и выражается в повышении уровня СВО в моче, но пока еще не выявляются на ДМСА-сцинтиграфии.

Уровень экскреции ПСО с мочой в основной группе был выше, чем в группе контроля, осо-

бенно у детей с легкой степенью PH - в 2,8 раза (p<0,05). Не выявлено достоверных различий уровня экскреции ПСО с мочой у детей основной группы и группой сравнения (p>0,05).

Выявлена связь между степенью РН и уровнем ПКТ в моче. Так, в основной группе уровень ПКТ был достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,001). Можно предположить, что это связано с наличием и тяжестью повреждения паренхимы почек. Об этом свидетельствует тот факт, что у детей без признаков РН определен достоверно более низкий уровень ПКТ в моче по сравнению с детьми 1А и 1Б группой (p<0,001). У детей 1Б группы уровень ПКТ в моче был выше, чем у детей 1А группы (p>0,05).

Таким образом, у больных основной группы все изучаемые показатели по сравнению с группой сравнения были повышенными. В 1Б группе по сравнению с 1А группой чаще выявлялись высокие мочевые концентрации β_2 -МГ (q=0,81 vs 0,61), TGF- β 1 (q=0,86 vs 0,71), ПСО (q=0,76 vs

Таблица 1 / Table 1

Мочевая концентрация изучаемых маркеров склерозирования и коллагенообразования у обследованных больных Urine level of markers of sclerosis and collagenopathy in studied population

Маркеры	Основная группа (N= Дети с рефлюкс-неф				2. Группа сравнения (без РН) (n=9)			3. Группа (n=20)	контроля
Mean [10-90 procentile]	1A (n=41)	1Б (n=21	Б (n=21)				,		
Трансформирующий фактор роста-β ₁ (нг/ммоль Cr) Частота повышенной концентрации – q	185,9 [142,5–282,0] 29 (0,71)	381,7 [227,9–453,2] 1		147,32 [114,4–189,7] 3 (0,33)		- 189,7]	[] 107,5 [94,7–129,5] 2 (0,1)		
eta_2 -микроглобулин (нг/ммоль Cr) Частота повышенной концентрации – q	22,4 [14,11–29,8] 25 (0,61)	24,31 [1 ⁻¹ 17 (0,81)	1,5–38,1]			2,96[10,4–20,4] 2 (0,22)		10,38 [8,5 4 (0,2)	i–14,1]
Свободный гидроксипролин (нг/ммоль Cr) Частота повышенной концентрации – q	184,2 [88,8–397,8] 29 (0,7)	158,7 [71,5–316,4] 12 (0,57)			118,3 [73,5–220,8] 5 (0,56)		46,5 [32,6–116,5] 6 (0,3)		
Пептидосвязанный гидроксипролин (нг/ммоль Cr) Частота повышенной концентрации – q	638,0 [409,4–897,3] 21 (0,51)	537,1 [439,9–827,8] 16 (0,76)		3]	565,3 [331,0-642,9] 2 (0,22)		440,3 [239,5–617,5] 2 (0,1)		
Ангиотензин II (нг/ммоль Cr) Частота повышенной концентра- ции – q	54,4 [45,0–90,9] 31 (0,76)	143,1 [35,6–171,1] 17 (0,85)		40,8 [24,2–62,1] 4 (0,45)		,1]	28,4 [15,2–76,5] 4 (0,2)		
Прокальцитонин (нг/ммоль Cr) Частота повышенной концентра- ции – q	10,5 [15,0–23,9] 26 (0,63)	13,4 [15, 19 (0,9)	6– 51,1]		2,56 1 (0	[1,2–6,1] ,1)		0,5 [0,1–1 2 (0,1)	,53]
U-критерий Манна-Уитни		p*	p ₁₋₂	p ₁₋₃		p ₂₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Трансформирующий фактор роста	a-β ₁ (нг/ммоль Cr)	0,004	0,022	0,05	5	0,002	0,001	0,001	0,001
β ₂ -микроглобулин (нг/ммоль Cr)		0,001	0,07	0,05	5	0,069	0,05	0,001	0,06
Свободный гидроксипролин (нг/ммоль Сг)		0,026	0,054	0,00)7	0,05	0,007	0,001	0,001
Пептидосвязанный гидроксипролин (нг/ммоль Cr)		0,001	0,053	0,00)1	0,2	0,05	0,06	0,054
Ангиотензин II (нг/ммоль Cr)		0,001	0,001	0,05	5	0,044	0,001	0,001	0,05
Прокальцитонин (нг/ммоль Cr)		0,001	0,054	0,00)1	0,001	0,001	0,001	0,001

^{*}По критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 2 / Table 2

Чувствительность и специфичность изучаемых маркеров в основной группе (дети с РН) и в группе сравнения (дети без РН)

Sensitivity and specifity of investigated markers in studied group (children with reflux nephropathy) and control group (children without reflux nephropathy)

Маркеры,	AUC (%)		Оптимальное пороговое	Чувствительн	юсть (%)	Специфичность (%)	
нг/ммоль Cr	Основная группа	Группа сравнения	значение показателя	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
TGF-β ₁ /Cr	79	75,8	172,7	69,4	67,9	76,9	77,6
AngII/Cr	88	79	58,3	77,6	81,3	92,3	94,5
β2-MΓ/Cr	82	76	17,5	69,4	65,7	92,3	88,7
CBO/Cr	74	89	120,5	64,5	71,9	57,9	77,9
ПСО/Cr	83	76	502,3	77,6	51,6	76,9	46,4
ПКТ	96	89	2,4	97,6	95,8	96,9	93,8

0,51), AngII (q=0,85 vs 0,76), ПКТ (q=0,9 vs 0,63), за исключением CBO, повышенная концентрация которого чаще встречалась у пациентов 1А группы (q=0,7 vs 0,57). В группе сравнения, у детей без признаков склерозирования реже отмечались повышенные концентрации изучаемых показателей, в основном это TGF- β_1 (q=0,33), CBO (q=0,56) и AngII (q=0,45).

Установлено минимальное пороговое значение изучаемых показателей для диагностики ранних склеротических изменений у детей с ПМР. Чувствительность и специфичность изучаемых показателей в качестве диагностических маркеров склерозирования представлена в табл. 2.

Было показано, что наибольшая чувствительность и специфичность (97,6 и 96,9% в основной группе) выявлена для ПКТ (уровень 2,4 нг/ммоль Сг); меньше (чувствительность и специфичность 77,6 и 92,3% в основной группе) выявлена для AngII (уровень 58,3 нг/ммоль Сг). Остальные изучаемые показатели имели меньшую специфичность и чувствительность.

При корреляционном анализе установлена наиболее значимая положительная достоверная связь таких маркеров как AngII и TGF- β_1 с выраженно-

Таблица 3 / Table 3

Корреляционные связи между изучаемыми показателями и выраженностью рефлюкс-нефропатии

Correlation between the investigated variables and the degree of reflux nephropathy

Показатели	R	р
Трансформирующий фактор роста-β ₁	0,7	<0,001
eta_2 -микроглобулин	0,088	0,496
Свободный гидроксипролин	0,055	0,669
Пептидосвязанный гидроксипролин	-0,053	0,683
Ангиотензин II	0,622	<0,001
Прокальцитонин	0,066	0,789

стью РН у детей, что свидетельствует о прогностической значимости этих маркеров (табл. 3).

У детей основной группы степень коллагенообразования и микроглобулинурии была более выраженной, чем у детей группы сравнения, что подтверждается установленной умеренной силы положительной корреляционной связью между мочевым уровнем β₂-МГ и показателями коллагенообразования ПСО (рис. 1), а также более выраженная степень склероза в виде сильной прямой корреляции между уровнем AngII и профиброгенным маркером TGF-β₁, и указывает на гиперпродукцию данных цитокинов и усиленную пролиферацию фибробластов с разрастанием соединительной ткани (рис. 2). У детей группы сравнения (дети без признаков РН) процессы склерозирования более интенсивны, чем у детей со склеротическими процессами, что подтверждается выявленной умеренной силы отрицательной корреляционной связи между CBO и AngII (рис. 3) и сильной непрямой корреляционной связью между AngII и ПСО (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение ранних диагностических маркеров формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза, среди которых важное место отводят профиброгенным маркерам, считают перспективным направлением в детской нефрологии. Интерес поиска диагностических маркеров возрос с появлением доступных методов определения уровня цитокинов не только в крови, но и в моче, позволяющих оценить активность и характер течения процесса в почечной ткани. Поскольку проксимальные канальцы, поврежденные ишемией, являются основным источником факторов роста, значительное повышение содержания TGF- β_1 и AngII в моче по мере возрастания тяжести тубулоинтерстициального повреждения

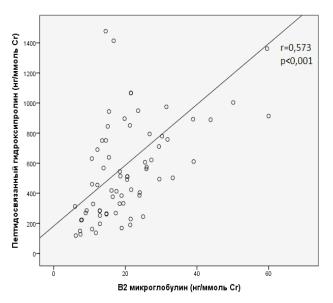


Рис. 1. Корреляционные связи между мочевым уровнем β_2 -МГ и показателями коллагенообразования (ПСО) у детей основной группы.

Figure 1. Correlation between urine β_2 -microglobulin and collagenopathy markers in children of studied group.

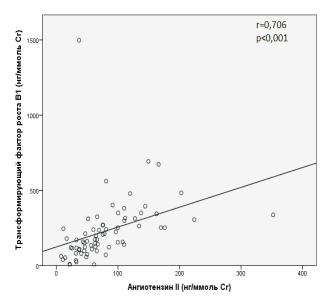


Рис. 2. Корреляционные связи между мочевым уровнем Angll и профиброгенным маркером TGF- β_1 у детей основной группы. Figure 2. Correlation between urine angiotensin II and profibrogenic marker TGF- β_1 in children of studied group

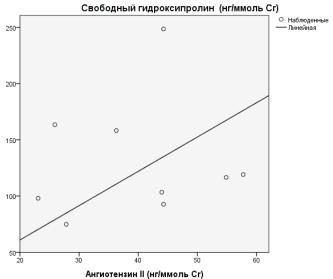


Рис. 3. Корреляционные связи между мочевым уровнем показателями коллагенообразования (CBO) и Angll у детей группы сравнения.

Figure 3. Correlation between urine collagenopathy marker (free hydroxyprolin) and angiotensin II in children of control group

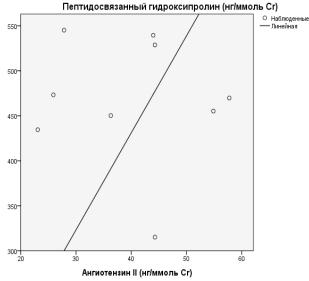


Рис. 4. Корреляционные связи между мочевым уровнем показателями коллагенообразования (ПСО) и Angll у детей группы сравнения.

Figure 4. Correlation between urine collagenopathy marker (protein binding hydroxyproline) and angiotensin II in children of control group

указывает на гиперпродукцию данных цитокинов и усиленную пролиферацию фибробластов с разрастанием соединительной ткани, что подтверждается данными литературы [21–23]. В нашем исследовании повышение уровня AngII и TGF- β_1 у части детей с ΠMP без признаков PH возможно обусловлена инфильтрацией почечного интерстиция макрофагами и лимфоцитами в очаге воспаления, что можно расценить как пресклеротическую

стадию развития PH. Выявлена прямая сильная корреляционная связь между мочевыми показателями TGF- β_1 и AngII у больных с PH, и именно у этих больных были обнаружены высокие показатели изучаемых маркеров, что может служить дополнительным диагностическим критерием тубулоинтерстициального повреждения и уменьшения нормально функционирующей почечной ткани, что было отмечено и другими авторами. Так,

схожие результаты были получены A. Sabasinsca и соавт. (2008), обнаружившие высокую прямую корреляционную связь между мочевой экскрецией TGF- β_1 у детей с ΠMP , тяжестью самого рефлюкса и почечным повреждением [24]. Рядом авторов было отмечено наличие тесной связи между уровнем TGF- β_1 в моче и степенью тяжести повреждения почечной ткани у детей с ΠMP , осложненным PH [25].

О значении β_2 -МГ, как одного из ранних маркеров повреждения тубулоинтерстициальной ткани, свидетельствуют выявленные средней силы корреляционные связи между мочевым уровнем β₂-МГ и показателями коллагенообразования ПСО (r=0.578, p<0.001). Повышенный мочевой уровень β_3 -МГ у пациентов с тяжелой степенью PH отражает, прежде всего, тяжесть повреждения эпителия проксимальных канальцев, прежде всего, за счет деструкции и нарушения процессов реабсорбции в них. При наличии латентно-текущего интерстициального воспаления повреждения тубулоинтерстиция почечными белками приводит к усилению гипоксии канальцевых клеток с формированием тубулярной атрофии и разрушением в них лизосом [26]. Указанные механизмы поражения канальцевых клеток, по-видимому, имеют место как в начале развития тубулоинтерстициального процесса, так и в последующем, усугубляясь по мере формирования склероза [10, 26-29]. У пациентов с ПМР, осложненным РН, повышенная мочевая экскреция β₂-МΓ выявлялась чаще, чем в группе детей с ПМР без РН, что позволяет его предложить в качестве маркера для раннего выявления среди детей с ПМР больных с РН. Полученные данные согласуются с результатами, полученными А. Kaminska и соавт. (2000), которые показали, что повышенный уровень микроглобулинов в моче отражает степень интерстициального повреждения у детей с ПМР [30].

Результаты исследования установили, что у всех больных с тяжелой степенью РН выявлялся выраженный дисбаланс между разрушением сформированного коллагена и его синтезом, что проявлялось высокой мочевой экскрецией СВО и относительно более низкой экскрецией ПСО с мочой. В отличие от этого при легкой степени РН преобладала экскреция ПСО с мочой, а выделение СВО не отличалось от его выделения у детей с ПМР, но без развития РН. Мы предполагаем, что выделяемый с мочой СВО, который является продуктом распада коллагена, может служить показателем интенсивности данного процесса при РН. Это соответствует результатам, представленным

в работе К.І. Кіvігікко (1970), где было показано, что грануляционно-фиброзная ткань, наряду с усилением биосинтеза коллагена, характеризуется и усиленным его распадом, особенно в стадии окончательной организации рубца [31]. Учитывая, что СВО в моче является чувствительным индикатором как распада коллагена, так и коллагенообразования, он может использоваться в клинической практике для выявления склеротических процессов в почечной ткани у детей с ПМР [32].

Выявлены высокая специфичность и чувствительность мочевой экскреции провоспалительного цитокина ПКТ для мониторирования степени склероза при ПМР. Было показано, что уровень ПКТ в моче зависит от степени почечного повреждения и канальцевой дисфункции. Возможно, при рецидивирующей ИМС у детей с ПМР и РН развивается хронический воспалительный процесс в почках, который приводит к повышенному синтезу эндотоксинов и провоспалительных цитокинов в результате их воздействия на щитовидную железу, что, в свою очередь, приводит к усилению синтеза ПКТ и повышению его уровня в крови. При этом в моче наблюдается повышение уровня ПКТ как за счет фильтрации через гломерулярный фильтр его большего количества, так и за счет нарушения его реабсорбции, обусловленного повреждением проксимальных канальцев нефрона [33]. Наиболее высокий уровень ПКТ в моче наблюдался у детей с III-IV степенями РН и был почти в 6 раз выше, чем у детей без РН. Несмотря на то, что роль ПКТ в воспалительной реакции и цитокиновом каскаде при почечном повреждении остается неизвестной, его использование в диагностике инфекции мочевой системы оценивается различными авторами чрезвычайно высоко [34-39]. S. Leroy и соавт. (2011) определили стабильную зависимость между концентрацией ПКТ в крови и степенью ПМР и предложили использование ПКТ при обследовании больных с ИМС [34]. В то же время, на положительную корреляцию между уровнем ПКТ в крови, острофазовыми показателями и ПМР у 52 детей с острым пиелонефритом отметили S. Bressan и соавт. (2009), но не нашли зависимость его от степени ПМР [39]. Нам представляется, что выявленная связь со степенью РН косвенная, и уровень ПКТ в моче зависит, прежде всего, от тяжести РН и выраженности воспалительного, в том числе и латентно протекающего, процесса в почечной ткани. Наши исследования косвенно согласуются с исследованиями А. Kotoula и соавт. (2009). Авторы определили высокую корреляцию между ПКТ в крови у больных с почечными рубцами при

сравнении с больными без рубцов и предложили использовать его как ранний маркер рубцевания почечной ткани [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные данные, можно предположить, что основной причиной, приводящей к прогрессированию РН у больных детей с ПМР, является повышенная продукция факторов роста в условиях формирующейся РН. Установленная прямая корреляционная связь между уровнем экскреции изучаемых профиброгенных факторов и степенью тяжести РН у больных с ПМР свидетельствует о целесообразности и перспективности их включения в качестве диагностических маркеров прогнозирования тяжести рефлюкс-нефропатии.

Установлена выраженная корреляционная связь мочевого уровня трансформирующего фактора роста- β_1 и ангиотензина II с почечным повреждением, что отражает прогрессирующий воспалительный и склерозирующий тубулоинтерстициальный процесс.

Уровень прокальцитонина в моче был в 3,5 раза выше у детей с PH, чем у детей без повреждения почечной ткани, что позволяет предложить определение этого показателя в качестве неинвазивного диагностического маркера в определении почечного повреждения при наблюдении за детьми с ПМР и инфекцией мочевой системы до проведения ДМСА-сцинтиграфии.

Мочевой уровень β_2 -микроглобулина у детей основной группы был почти в 2 раза выше, чем в группе детей без очагов склероза в почечной ткани, и отражает более тяжелое повреждение эпителия проксимальных канальцев.

Установлена зависимость между образованием и разрушением коллагена и степенью тубулоинтерстициального фиброза в виде повышения фракций свободного оксипролина.

Определение в моче уровня ангиотензина II, трансформирующего фактора роста- β_1 , прокальцитонина с последующим пересчетом показателей на креатинин мочи целесообразно использовать в качестве дополнительных диагностических критериев формирования и прогрессирования хронического воспалительного процесса в почечной ткани у детей с ПМР. Установленная прямая корреляционная связь между уровнем экскреции AngII, TGF- β_1 , ПКТ и степенью тяжести РН у больных с ПМР свидетельствует о целесообразности и перспективности их включения в качестве диагностических маркеров прогнозирования тяжести рефлюкс-нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Аничкова ИВ, Папаян АВ. Рефлюкс-нефропатия. Клиническая нефрология детского возраста. Левша. Санктпетербург, СПб., 2008; 452–457 [Anichkova IV, Papayan AV. Reflyuks-nefropatiya. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta SPb.: Levsha. Sankt-peterburg, 2008; 452–457]
- 2. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008: 600 [Papayan AV., Savenkova ND. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta SPb.: Levsha. Sankt-peterburg, 2008: 600]
- 3. Tej K. Mattoo. Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(5): 348–354
- 4. Даминова МА. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. Вестник современной клинической медицины 2016;9(2):36–41 [Daminova MA. Hronicheskaya bolezn pochek u detey: etiologiya, klassifikatsiya i faktoryi progressirovaniya. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsinyi 2016;9(2):36–41]
- 5. Giovanni M, Kjell T, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *New Engl J of Medicine* 2011; 365:239–250
- 6. Мачехина ЛЮ. Современные взгляды на патогенетические механизмы, течение, прогноз и методы лечения рефлюкс-нефропатии. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М., 2010: 38 [Machehina LYu. Sovremennyie vzglyadyi na patogeneticheskie mehanizmyi, techenie, prognoz i metodyi lecheniya reflyuks-nefropatii. Avtor. diss. na sosk. uch. step. kand. med. nauk, Moskva, 2010: 38]
- 7. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Annual report*. 2010. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
- 8. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;128(5):840
- 9. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013; 82(4):905–910
- 10. Liang, X.L. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury: X.-L. Liang, W. Shi. *Hong Kong J. Nephrol.* 2010; 12(2):45–49
- 11. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015;19(3): 65–71 [Zorin IV, Vyalkova AA. Prognozirovanie progressirovaniya tubulo-interstitsialnogo porazheniya pochek u detey s reflyuks-nefropatiey. Nefrologiya 2015;19(3): 65–71]
- 12. Чичуга ЕМ, Настаушева ТЛ, Звягина ТГ. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрическая фармакология 2015;12 (4): 407–413 [Chichuga EM, Nastausheva TL, Zvyagina TG. Markeryi hronicheskoy bolezni pochek u detey s obstruktsiey mochevyih putey i puzyirnomochetochnikovyim reflyuksom. Pediatricheskaya farmakologiya 2015;12 (4): 407–413]
- 13. Уразаева ЛИ, Максудова АН. Биомаркеры раннего повреждения почек: Нефрология, практическая медицина, инновационные технологии в медицине. *Редактор* 2014;1:125–130 [Urazaeva LI, Maksudova AN. Biomarkeryi rannego povrezhdeniya pochek: Nefrologiya, prakticheskaya meditsina, innovatsionnyie tehnologii v meditsine. Redaktor 2014;1:125–130]
- 14. Lee RS. Biomarkers for peadiatric urological disease. *Curr Opin Urol* 2009;19 (4): 397–401
- 15. Chertin B, Rolle U, Cascio S. Upregulation of angiotensin II receptors in reflux nephropathy. *Pediatr Surg* 2002; 37(2):251–255
- 16. Morales MG, Vazquez Y, Acuña MJ et al. Angiotensin Il-induced pro-fibrotic effects require p38MAPK activity and transforming growth factor beta 1 expression in skeletal muscle cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44(11):1993–2002
- 17. Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P et al. DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics* 2010;126:513–519
- 18. Стрелкова ТН. Клиническое значение оценки метаболитов обмена коллагена при пиелонефритах у детей.

Медицинский альмонах: ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» 2012; 2:(21):217 [Strelkova TN. Klinicheskoe znachenie otsenki metabolitov obmena kollagena pri pielonefritah u detey. Meditsinskiy almonah: GBOU VPO «Izhevskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» 2012; 2:(21):217]

- 19. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105–109
- 20. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K. Peadiatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:BP37–BP41
- 21. Hussein A, Askar E, Elsaeid 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 Transplant* 2010; 25:779–785
- 22. Ruiz-Ortego M, Lorenso O, Suzuki Y, Ruperes M. Proinflamatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001: 10:321–329
- 23. Биохимия: учебник для вузов. Е.С. Северин, ред.; 2009 (5):768 [Biohimiya: uchebnik dlya vuzov pod red. E.S.Severina; 2009 (5):768]
- 24. Sabasinsca A, Zoch-Zwierz V, Wasilevsca A, Porowski T. Laminin and transforming growth factor beta-1 in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:769–774
- 25. Peter J. Margetts, Catherine Hoff, Limin Liu. Transforming growth factor β -induced peritoneal fibrosis is mouse strain dependent. Oxford Journals Medicine Nephrology Dialysis Transplantation 2012; 28(8): 2015–2027
- 26. Махачев ВМ, Корсунский АА, Османов ИМ, Длин В.В. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии у детей. *Нефрология и диализ* 2005; 7(1):41–45 [Mahachev VM, Korsunskiy AA, Osmanov IM, Dlin VV. Klinicheskoe znachenie opredeleniya belkov v moche dlya ranney diagnostiki reflyuks-nefropatii u detey. Nefrologiya i dializ, 2005;7(1):41–45]
- 27. Chiou YY, Chiu NT, Chen MJ, Cheng HL. Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42(2):84–89
- 28. Sali V. Importanța diagnostică a determinării α -glicozidazei neutre și a β 2-microglobulinei în pilonefrita cronică. Arta Medică, 2007:5 (26):41–44
- 29. Karlen J, Linne T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996;10(6):705–708
- 30. Kaminska A, Jung A, Olszewski S. β 2-microglobulinuria in children with vesico-ureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8 (46):240–241
- 31. Kivirikko KI. Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease. *Int rev Connect Tiss Res* 1970; 5:93–163
- 32. Phang JM, Hu CA, Valle D. Disorders of profile and hydroxyproline metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, SLY ws, Vallee D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw – Hill: New York 2001:1821–1938
- 33. Nikfar R, Khotaee G, Ataee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatrics International* 2010;52(2):196–198
- 34. Leroy S, Gervaix A. Procaltitonin: A key marker in children with urinary tract unfection. *Advances in urology* 2011; 1–7
- 35. Захарова ИН, Кучерова ВВ. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике микробно-воспалительных заболеваний почек. Актуальные проблемы детской нефрологии. В: Материалы Международной школы и научнопрактической конференции по детской нефрологии, Оренбург, 2010;130 [Zaharova I.N, Kucherova VV. Rol prokaltsitonina v differentsialnoy diagnostike mikrobno-vospalitelnyih zabolevaniy pochek. Aktualnyie problemyi detskoy nefrologii. Materialyi Mezhdunarodnoy shkolyi i nauchno-prakticheskoy konferentsii po detskoy nefrologii, Orenburg, 2010;130]

- 36. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *The Journal of Pediatrics* 2009; 155: (6): 875–881
- 37. Benador N, Siegrist C-A, Gendrel D et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*1998; 102:1422–1425
- 38. Nikfar R, Khotaee G, Ataee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatrics International* 2010; 52:(2):196–198
- 39. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G. Procaltitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrology* 2009; 24: 1199–1204
- 40. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A. Procaltitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in the children with UTI: preliminary results. *International Urology and Nephrology* 2009; 41 (2):393–399

Сведения об авторах:

Зайкова Наталья Михайловна, канд. мед. наук

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Кафедра педиатрии и инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; Институт Матери и Ребенка, г. Кишинев, Молдова, ассистент кафедры. Тел.: 8-964-529-90-49, nataliazaikova@mail.ru

Natalia M. Zaicova MD, PhD

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2. Department of Pediatrics and Communicable Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia, Institution of Mother and Child Care, Kishinev, Moldova. Tel.: 8-964-529-90-49, nataliazaikova@mail.ru

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. Tel.: 8 (916) 634-34-53, vdlin@pedklin.ru Vladimir V. Dlin, professor

Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: 8 (916) 634-34-53, vdlin@pedklin.ru

Еремеева Алина Владимировна, канд. мед. наук

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Кафедра педиатрии и инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ассистент кафедры. Тел.: 8-916-670-14-87, aleremeeva@mail.ru,

Alina V.Eremeeva MD, PhD

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2. Department of Pediatrics and Communicable Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow. Tel.: 8(916) 670-14-87, aleremeeva@mail.ru

Синицына Лилия Алексеевна, канд. мед. наук

2060, Молдова, г. Кишинев, ул. Буребиста, д. 93. Институт Матери и Ребенка, старший научный сотрудник, зав. патоморфологической лабораторией. Тел: +3-732-252-35-57, liliasinitsina@mail.ru

Lilia V.Sinitcina MD, PhD

2060, Moldova Kishinev, Institution of Mother and Child Care. Senior scientific researcher, head of pathomorphology laboratory. Тел.: +3-732-252-35-57, liliasinitsina@mail.ru,

Проф. Ревенко Нелли Ефимовна, д-р мед. наук 2060, Молдова, г. Кишинев, ул. Буребиста, д. 93. Институт

Матери и Ребенка, зам. директора по науке. Тел.: +3-732-252-35-57, neli_revenco@mail.ru

Nelli E.Revenco

2060, Institution of Mother and Child Care, Kishinev, Moldova, Burebista, 93. Professor, Deputy Director for science. Teπ.: +3-732-252-35-57, neli_revenco@mail.ru

Проф. Корсунский Анатолий Александрович, д-р мед. наук Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Кафедра педиатрии и инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Тел.: 8-903-725-84-57, dr_kaa@mail.ru

Anftolii A. Korsunskii, professor

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2. Department of Pediatrics and Communicable Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia. Tel.: 8-903-725-84-57, dr_kaa@mail.ru

Юдина Юлия Владимировна

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Кафедра педиатрии и инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, врач-интерн. Тел.: 8-977-615-87-67, yuliayudina1989@mail.ru

Uilia Vladimirovna Uidina

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2. Department of Pediatrics and Communicable Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia. Intern doctor. Tel.: 8-977-615-87-67, yuliayudina1989@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.12.2017 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 20.12.2017 Accepted for publication: 22.03.2018 © Е.И.Слободян, Н.Н.Каладзе, А.Л.Говдалюк, 2018 УДК [616.61-002.8-053.2:577.156]-06:616.63-008.222

Для цитирования: Слободян ЕИ, Каладзе НН, Говдалюк АЛ. Содержание рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом: связь с нарушением уродинамики и метаболическими расстройствами. Нефрология 2018; 22 (3): 43-50 DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-43-50

For citation: Slobodyan EI, Kaladze NN, Govdalyuk AL. The content of DDR1 collagen receptors in the blood serum of children with chronic pyelonephritis: connection with the urodynamics disruption and metabolic disorders. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 43-50 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-43-50

Е.И. Слободян*, Н.Н. Каладзе, А.Л. Говдалюк

СОДЕРЖАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ КОЛЛАГЕНА DDR1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ: СВЯЗЬ С НАРУШЕНИЕМ УРОДИНАМИКИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

E.I. Slobodyan, N.N. Kaladze, A.L. Govdalyuk

THE CONTENT OF DDR1 COLLAGEN RECEPTORS IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS: CONNECTION WITH THE URODYNAMICS DISRUPTION AND METABOLIC DISORDERS

Department of pediatrics, neonatology, physiotherapy and balneologia Medical Academy named after S.I. Georgievskogo of V.I. Vernadsky Crimean Federal University Simferopol, Republic of Crimea, Russia

РЕФЕРАТ

UEЛЬ. Определить уровень рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом (ХП) в зависимости от его форм. Π АЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 306 больных с ХП в стадии клиниколабораторной ремиссии. Возраст пациентов от 6 до 16 лет. В структуре ХП преобладали (p<0,01) больные с вторичным ХП (ВХП) − 246 (80,39%) человек. Детей с вторичным обструктивным ХП (ВОХП) было 183 (74,39 %), вторичным дисметаболическим ХП (ВДХП) − 63 (25,61 %) человека. Первичным ХП (ПХП) страдали 60 (19,61%) детей. Определяли в сыворотке крови концентрацию Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) с помощью стандартного набора («TSZ Eliza», USA). PEЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ВХП выявлено достоверное повышение (p<0,01) уровня DDR1 в сыворотке крови. У больных с ПХП уровень рецепторов коллагена находился в пределах референсных значений. Выявлено статистически значимое различие показателей DDR1 в сыворотке крови у больных с обструктивным ВХП (ВОХП) и дисметаболическим ВХП (ВДХП) (p<0,01). При ВОХП он был значимо выше контрольных показателей, а при ВДХП находился в их пределах. Самые высокие концентрации DDR1 были выявлены у детей, имеющих в анамнезе ПМР, что значительно превышало не только референсные значения, но и уровень DDR1 у больных с ВОХП на фоне других обструктивных уропатий (p<0,001). BЫВОДЫ. Изучение DDR1 является перспективным направлением, нацеленным на доклиническую диагностику структурных изменений тубулоинтерстиция у больных с ВОХП, связанных с латентным воспалительным процессом и склерозированием.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, дети, обструктивная уропатия, дисметаболическая нефропатия, рецепторы коллагена

ABSTRACT

THE AIM to determine the level of DDR1 collagen receptors in the blood serum of children with chronic pyelonephritis (CP), depending on its forms. PATIENTS AND METHODS. 306 patients with CP in the stage of clinical and laboratory remission were examined. Age of patients is 6 to 16 years. In the structure of CP (p < 0,01) 246 (80,39%) patients predominated with secondary CP (SCP). There were 183 (74,39%) children with secondary obstructive CP (SOCP) and 63 (25,61%) children with secondary dysmetabolic CP (SDCP). 60 (19,61%) children suffered from primary CP (PCP). Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) was determined in the blood serum by using a standard kit (TSZ Eliza, USA). RESULTS. DDR1 level increase (p < 0,01) was determined in the blood serum of patients with SCP. Patients with PCP showed the collagen receptors level within reference values. Statistically significant difference of DDR1 blood serum values between patients with SOCP and SDCP (p < 0,01) was determined. It was significantly higher than normal values by patients with SOCP, and within the conditional norm by patients with SDCP. The high-

^{*}Слободян Е.И. 295600, РФ, Республика Крым, г. Симферополь, 6-р Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского». Тел.: (36569) 33571, e-mail: elenaslobod@gmail.com

est DDR1 concentrations was detected by children with vesicoureteral reflux (VUR) in the anamnesis. These values significantly exceeded not only the reference values, but also the level of DDR1 by patients with SOCP with a background of other obstructive uropathies (p<0,001). *CONCLUSION*. The study of DDR1 is a promising direction aimed at preclinical diagnostics of structural changes in tubulointerstitial, associated with latent inflammatory process and sclerosing, by patients with SOCP.

Keywords: chronic pyelonephritis, children, obstructive uropathy, dysmetabolic nephropathy, collagen receptors

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика, профилактика формирования и целенаправленная регрессия гломеруло- и/или тубулоинтерстициального фиброза у больных с прогрессирующими хроническими нефропатиями вне зависимости от их этиологии являются лидирующим направлением современной фундаментальной и клинической нефрологии [1–3]. Прогрессирование заболеваний почек является результатом дисбаланса между про- и антивоспалительными, пролиферативными и фиброзирующими факторами [4].

В этой связи большой интерес представляет исследование рецепторов факторов роста с тирозинкиназной активностью (RTK) и их лигандов. RTK представляют собой трансмембранные рецепторы, способные опосредовать многие физиологические процессы, такие как пролиферация, миграция, дифференцировка и апоптоз клеток. Рецепторы тромбоцитарного (PDGFR), инсулиноподобного (IGFR), эпидермального факторов роста (EGFR), а также фактора роста фибробластов (FGFR) являются представителями этой группы. Обычно связывание лиганда сопровождается димеризацией рецептора, аутофосфорилированием, трансдукцией сигнала и активацией нескольких внутриклеточных путей, включая МАР-киназы (Erk1/2, Jnk, p38, Rrk5) и PI3k/AKT [5].

Одним из активно изучаемых RTK являются рецепторы коллагена — Discoidin domain receptors (DDR1). У людей ген DDR1 локализуется на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6р21.3 [6]. Эволюционно DDR-гены, кодирующие DDR, ответственны за клеточную адгезию, пролиферацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. DDR1, действующие как рецепторы коллагена, находятся преимущественно в эпителиальных клетках молочной железы, головного мозга, легких, почек и желудочно-кишечного тракта [7, 8]. Известно пять изоформ DDR1 (DDR1a—e). Из них DDR1b и DDR1a представлены в почках. Они активируются I—VI и VIII типами коллагена [9].

Активация DDR1 может происходить локально без дополнительного стимула, когда связывание коллагена в экстрацеллюлярной части рецептора и индукция воспаления в интрацеллюлярной

являются самоподдерживающимся процессом, в силу чего образуется порочный круг, приводящий к развитию фиброза [10, 11]. Причем при связывании с коллагеном DDR1 начинают действовать как рецепторы факторов роста, которые димеризуются, фосфорилируются тирозинкиназой, что стимулирует реакции р38MAPK [12].

Исследования последних лет были сфокусированы на том, какова роль DDR1 в прогрессировании заболеваний почек и возможно ли при подавлении его экспрессии добиться снижения темпов прогрессирования основного заболевания. С этой целью изучали различные экспериментальные модели нефропатии. Экспрессию и активацию DDR1 при прогрессировании гломерулонефрита наблюдали в модели с введением нефротоксической сыворотки [13]. В модели нефропатии, вызванной односторонней обструкцией мочеточника, было показано, что трансгенные мыши, лишенные DDR1, защищены от гипертонии, связанной с фиброзом почек [14]. К подобному выводу также пришли на экспериментальной модели нефропатии, индуцированной введением ангиотензина II. Патологическое накопление коллагена I и IV типов имело место в почках у животных дикого типа и практически несущественно у DDR1чистых мышей [15]. Роль DDR1 в росте клеток, апоптозе и миграции была рассмотрена на модели почек собак Madin-Darby [16]. Дополнительные исследования in vitro показали, что DDR1 может быть промежуточным звеном в воспалительном ответе, необходим для созревания и дифференцировки моноцитов и макрофагов и [17]. На основании экспериментальных исследований было сделано заключение, что аномальная экспрессия рецептора DDR1 является ключевым фактором прогрессирования заболеваний почек, способствуя воспалению и фиброзу.

Кроме того, были выполнены ряд экспериментальных работ, в которых экспрессия DDR1 была подавлена ингибиторами RTK с преимущественной селективностью для DDR1. При этом отмечалось замедление развития нефросклероза, что открывает новые перспективы для лечения заболеваний, связанных с воспалением и фиброзом [18–22].

Данные факты подтверждают гипотезу о том, что таргетинг DDR1 может быть перспективным направлением в лечении различных нефропатий вне зависимости от их этиологического фактора, однако определение его роли в патогенезе заболеваний почек у человека нуждается в дополнительных исследованиях.

В доступной литературе мы не нашли работ, устанавливающих участие DDR1 в патогенезе хронической патологии почек, тем более XП у детей, взаимоотношение с другими факторами, влияющими на течение заболевания и его прогноз. Цель исследования: определить уровень рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных XП в зависимости от его форм.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 306 больных с XП в стадии клинико-лабораторной ремиссии в возрасте от 6 до 16 года. Средний возраст пациентов составил 11,3±3,2 лет, большинство пациентов – девочки (249 человек). В структуре XП выявлено преобладание детей с вторичным XП (ВХП) – 246 человек (80,39%). Среди них вторичный обструктивный XП (ВОХП) – у 183 (74,39%), вторичный дисметаболический ХП (ВДХП) – у 63 (25,61%). С первичным ХП обследовано 60 (19,61%) детей. Диагноз пиелонефрита устанавливали в соответствии с рекомендациями М.Я. Студеникина и соавт., (1980).

Из 183 у 47 (19,11%) пациентов с ВОХП в анамнезе имелись признаки ПМР. Гидронефротическая трансформация была выявлена у 51 ребенка (20,73%). Аномалии числа почек диагностированы у 33 (13,41%) больных, аномалии расположения почек — у 13 пациентов (5,28%). Нефроптоз выявлен у 18 (7,32%) детей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) — у 24 (9,75%).

В структуре ВДХП из 63 у 39 (61,90%) детей диагностирована оксалатно-кальциевая кристаллурия. Уратная нефропатия выявлена у 12 (19,05%) детей. Нефропатия с повышенной суточной экскрецией фосфатов встречалась у 7 (11,11%) обследованных, смешанная кристаллурия — у 5 (7,94%).

Среди 107 (34,96%) детей, имеющих отягощенную наследственность по заболеваниям мочевой системы, преобладал удельный вес больных с ВОХП, составивший 76,64% — 82 ребенка, ВДХП — 23,36% (25 детей).

Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых детей аналогичного возраста.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинкской Декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP). От родителей и детей старше 12 лет было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (протокол № 1 от 28.08.2012 г.).

Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение в сыворотке крови Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) с помощью стандартного набора («TSZ Eliza», USA). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали полуавтоматический анализатор «Stat Fax 2100» производства USA. Функциональное состояние почек оценивали путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz.

Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентгенурологического обследования (экскреторной урографии, микционной цистоуретерографии) и ультразвукового исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» («StatSoft Inc.», USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае распределения, отличающегося от нормального, центральные тенденции представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного интервала [25-й (Low quartile – Lq) и 75-й (Upper quartile – Uq)]. При сравнении двух независимых признаков использовался критерий Манна-Уитни. Оценку статистической связи (корреляции) между отдельными показателями проводили с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение содержания рецепторов DDR1 сыворотки крови в общей группе у 306 больных с XII позволило выявить их статистически значимое превышение условной нормы (p=0,020), что составило 85,8 (71,8; 97,5) пг/мл (рис. 1).

Проведенный анализ DDR1 в зависимости от формы XП показал, что значение DDR1 у пациентов с ВХП, составивших абсолютное большинство (80,39%), было идентично в общей группе

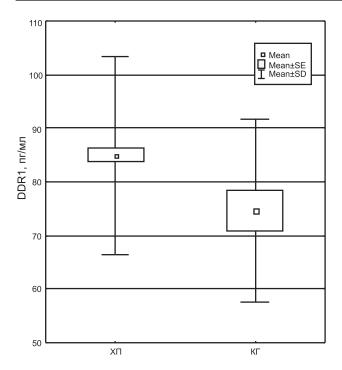


Рис. 1. Уровень DDR1 сыворотки крови у больных XП. Figure 1. Serum DDR1 level in patients with chronic pyelonephritis.

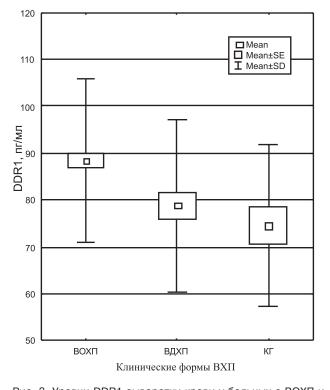


Рис. 3. Уровни DDR1 сыворотки крови у больных с ВОХП и ВДХП.

Figure 3. Serum DDR1 level in patients with secondary obstructive and secondary dismetabolic chronic pyelonephritis.

и составило 87,70 (73,80; 99,11) пг/мл, p=0,008 в сравнении с КГ.

В отличие от значения DDR1 при ВХП у больных с ПХП уровень DDR1 сыворотки крови не

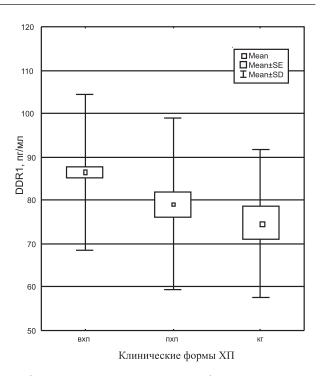


Рис. 2. Уровни DDR1 сыворотки крови у больных с BXП и ПXП. Figure 2. Serum DDR1 level in patients with secondary and primary chronic pyelonephritis.

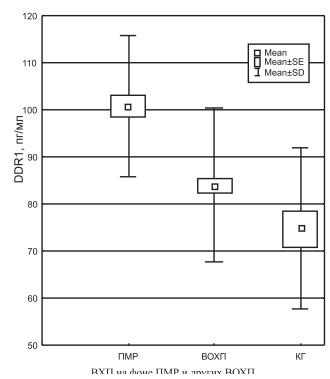


Рис. 4. Уровни DDR1 сыворотки крови у больных с ВОХП на фоне ПМР

Figure 4. Serum DDR1 level in patients with secondary obstructive chronic pyelonephritis due to vesicoureteral reflux.

имел отличий от референсных значений [77,7 (66,1; 91,1) пг/мл, p=0,464] и был статистически достоверно ниже (p=0,006) соответствующего показателя при ВХП (рис. 2).

Проведенный анализ значения DDR1 в сыворотке крови больных ВХП в зависимости от наличия обструктивных уропатий или дисметаболических расстройств, лежащих в подоплеке развития и прогрессирования ВХП у детей с ВДХП, не выявил отклонений уровня DDR1 от показателей КГ (p=0,549), что составило 79,9 (61,5; 91,6) пг/мл. Напротив, больные с ВОХП показали значимо более высокую (p=0,001) концентрацию DDR1 сыворотки крови – 88,8 (76,7; 99,5) пг/мл со статистически значимым отличием между обеими формами ВХП (p=0,002) (рис. 3).

Детальный анализ значения DDR1 у пациентов, страдающих BOXП, позволил констатировать наиболее высокие концентрации у больных, имеющих в анамнезе ПМР, -100,4 (89,3; 109,9) пг/мл, что значительно превышало не только референсные значения, но и уровень DDR1 у больных с BOXП на фоне других обструктивных уропатий (кроме ПМР), (p<0,001) (рис. 4).

Именно у пациентов, где развитие и прогрессирование XII было связано с ПМР, получены значительно превышающие норму показатели и других маркеров, косвенно свидетельствующих об активности провоспалительных и профиброгенных процессов в тубулоинтерстиции, что показано в таблице.

Умеренной силы положительные корреляционные связи объединяли показатель DDR1 с уровнями TGF- β_1 – Rs =0,52; p<0,038; IL-17 – Rs =0,4665; p<0,0184 и IL-12 – Rs =0,351; p<0,022 в сыворотке крови, значения которых многократно превышали условную норму (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты в соответствии с критериями включения детей в исследование находились в состоянии клинико-лабораторной ремиссии

ХП сроком не менее 3 мес, имели нормальные анализы мочи, отсутствие диагностически значимой бактериурии. СКФ по формуле Schwartz соответствовала І стадии ХБП. Однако, несмотря на отсутствие явных, в традиционном понимании, признаков активности микробновоспалительного процесса, было выявлено значимое повышение уровней рецепторов коллагена DDR1 сыворотки крови у больных ВХП, косвенно свидетельствующее о торпидном течении латентного воспалительного процесса с активным фиброгенезом. Причиной которого, помимо бактериального воздействия, является травмирующее влияние на паренхиму почек уродинамического (механического, динамического), дисметаболического и других факторов. А у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей ХП изначально протекает на фоне уже имеющей место иммунологической перестройки в силу дезорганизации дифференцировки их тканей [23, 24].

Обструкция мочевыводящих путей — один из наиболее весомых факторов, приводящих к уростазу, нарушениям гемодинамики и ишемии почечной ткани, что является причиной повреждения клеток канальцев и интерстиция при обструктивном варианте ВХП [1, 25].

При дисметаболическом ВХП поражения почек вызывают различные продукты нарушенного обмена веществ вследствие их накопления в паренхиме почек, а нестабильность мембранных структур определяет нарушения функционирования тубулярных эпителиоцитов, расположенных в отделах наивысшей ионной концентрации интерстициальной ткани почек [26, 27].

Вероятно, различие неспецифических этиологических факторов при дисметаболическом и обструктивном вариантах ВХП приводит к не-

Таблица / Table

Содержание DDR1, цитокинов в сыворотке крови больных BOXП на фоне ПМР (Me (Lq; Uq))
Serum DDR1 and cytokines' level in patients with secondary obstructive chronic pyelonephritis
due to vesicoureteral reflux (Me (Lq; Uq))

П	BOXΠ, n=183	Контрольная группа, n=30	
Показатель	ВОХП на фоне ПМР, n=47 ВОХП (кроме ПМР), n=136		
DDR1, пг/мл	100,4*#	85,9*#	71,0
	(89,3; 109,9)	(73,1; 95,6)	(66,7;87,6)
TGF-β ₁ , пг/мл	533,5*#	412,6#	376,5
	(462,6; 620,2)	(333,6; 481,2)	(290,7; 459,6)
IL-17, пг/мл	1,99*#	1,17*#	0,94
	(1,4; 2,2)	(0,8; 1,8)	(0,6; 1,0)
IL-12, пг/мл	12,25*#	10,00*#	8,50
	(9,1; 14,7)	(8,2; 12,8)	(7,5; 9,5)

^{*} Уровень значимости при сравнении исходного значения с контрольной группой, p<0,05; # уровень значимости при сравнении ВОХП при ПМР с ВХП на фоне других обструктивных уропатий, p<0,05.

равноценной экспрессии рецепторов DDR1, являющихся важным звеном в процессе синтеза коллагена – нормальной при ВДХП и значительно превышающей норму при ВОХП. Данный факт является свидетельством риска развития тубуло-интерстициального фиброза у больных с ВХП, протекающим на фоне обструктивных уропатий, с большей вероятностью, чем у пациентов с течением ВХП на фоне дисметаболических нефропатий.

Среди пациентов, страдающих ВОХП, 47 (19,11%) имели в анамнезе ПМР. Несмотря на то, что всем детям не позднее, чем за 1 год до проводимого обследования, было проведено его хирургическое лечение, данная категория детей имела значительно более глубокие иммунные сдвиги по сравнению с показателями больных ХП на фоне других обструктивных уропатий. Этиологически определяющими факторами при ВХП на фоне ПМР, помимо бактериального, являются повышение внутрилоханочного и внутриуретерального давления, отрицательная гидродинамика и, как следствие, развитие внутрипочечных рефлюксов [28, 29]. В ответ на повреждение клетки экспрессируют рецепторы DDR1, что способствует интенсификации адгезии, миграции, дифференцировке и созреванию лейкоцитов, продукции ими цитокинов, приводит к индукции воспалительного ответа и профиброгенных эффектов. Подтверждением данного тезиса являются полученные при ВОХП на фоне ПМР прямые корреляционные связи между DDR1 и TGF-β₁, IL-17, IL-12 - ключевыми провоспалительными, профиброгенными и проапоптоидными цитокинами сыворотки крови. Текущий воспалительный процесс индуцирует выработку коллагена с повторной активацией DDR1 и последующим прогрессированием воспаления по механизму обратной положительной связи, что дает основание предположить у пациентов с ПМР наличие самоподдерживающегося, возможно асептического, воспалительного процесса, связанного с накоплением экстрацеллюлярного матрикса. Это дает повод предусмотреть у пациентов с ХП, имеющих в анамнезе ПМР, сохраняющийся риск развития рефлюкс-нефропатии [30], однако данный тезис нуждается в дальнейшем исследовании.

У больных с ПХП в стадии клиниколабораторной ремиссии констатированы допустимые значения DDR1 сыворотки крови, что свидетельствовало о низком риске фиброзирования тубулоинтерстиция при ХП без сопутствующих нарушений уродинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рецепторы с тирозиназной активностью DDR1, активированные коллагеном, являются одновременно медиаторами при пролиферации, фиброзе и воспалении. Их изучение является перспективным направлением, нацеленным на доклиническую диагностику структурных изменений тубулоинтерстиция, связанных с латентным воспалительным процессом и, как следствие, его склерозированием.

Исследование DDR1 в сыворотке крови больных XП выявило их статистически значимое превышение условной нормы у пациентов с ВХП, протекающим на фоне обструктивных уропатий, несмотря на ранее диагностированное состояние клинико-лабораторной ремиссии. Это дает основание отнести данную категорию пациентов к группе высокого риска развития осложнений ХП, связанных с структурной перестройкой тубулоинтерстиция и снижением почечных функций, а у больных ХП, имеющих в анамнезе ПМР, формирования рефлюкс-нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Папаян АВ, Савенкова НД (ред.). Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2008; 600 [Papaian AV, Savenkova ND (red.). Clinicheskaia nefrologiia detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlia vrachej. Levsha, SPb., 2008; 600]
- 2. Игнатова МС. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины. *Нефрология и диализ* 2011; 13(2):66–75 [Ignatova MS. Modern problems of nephrology in childhood. *Nephrology and dialysis* 2011; 13(2):66–75]
- 3. Kiseleva T, Brenner D. Fibrogenesis of parenchymal organs. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(3):342–349. doi: 10.1513/pats.200711-168DB
- 4. Chatziantoniou C Dussaule JC. Insights into the mechanisms of renal fibrosis: is it possible to achieve regression? *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F227–F234. Doi: 10.1152/ajprenal.00453.2004
- 5. Hubbard SR, Mohammadi M, Schlessinger J. Autoregulatory mechanisms in protein-tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1998; 273(20):11987–11990. PMID:9575136
- 6. Agarwal G Mihai C Iscru DF. Interaction of discoidin domain receptor 1 with collagen type 1. *J Mol Biol* 2007; 367(2): 443–455. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.12.073
- 7. Meyer zum Gottesberge AM, Gross O, Becker-Lendzian U, et al. Inner ear defects and hearing loss in mice lacking the collagen receptor DDR1. *Lab invest* 2008; 88(1):27–37. Doi: 10.1038/labinvest.3700692
- 8. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal* 2006; 18(8):1108–1116. Doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.012
- 9. Alves F, Saupe S, Ledwon M et al. Identification of two novel, kinase-deficient variants of discoidin domain receptor 1: differential expression in human colon cancer cell lines. *FASEB J* 2001; 15(7):1321–1323. PMID: 11344127
- 10. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is Kidney iniury a reversible process? *Current Opinion in Nephrolodgy and Hypertension* 2008 Jan; 17(1):76–81. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f1bb69
 - 11. Yeh YC, Wu CC, Wang YK, Tang MJ. DDR1 triggers epithelial

cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin. *Mol Biol Cell* 2011; 22(7):940–953. Doi: 10.1091/mbc.E10-08-0678

- 12. Vogel W, Gish GD, Alves F, Pawson T. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. *Mol Cell* 1997; 1(1):13–23. PMID: 9659899
- 13. Alfieri C, Dorison A, Kerroch M et al. Silencing discoidin domain receptor: a novel approach to reverse the progression of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Abstracts of the 49th ERA-EDTA (European Renal Association European Dialysis and Transplant Association) Congress. (May 24–27, 2012. Paris, France).* 2012: 27(2):1144–1145
- 14. Guerrot D, Kerroch M, Placier S et al. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 179(1):83–91. Doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.023
- 15. Flamant M, Placier S, Rodenas A et al. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12):3374–3381. Doi: 10.1681/ASN.2006060677
- 16. Wang CZ, Hsu YM, Tang MJ. Function of discoidin domain receptor I in HGF-induced branching tubulogenesis of MDCK cells in collagen gel. *J Cell Physiol* 2005;203(1):295–304. Doi: 10.1002/jcp.20227
- 17. Matsuyama W, Kamohara H, Galligan C et al. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages. *Faseb J* 2003;17(10):1286–1288. Doi: 10.1096/fj.02-0320fje
- 18. Kerroch, M. Alferi C, Dorison A et al. Protective effects of genetic inhibition of Discoidin Domain Receptor 1 in experimental renal disease. *Sci Rep* 6, 21262 (2016). doi: 10.1038/srep21262
- 19. Kerroch M, Guerrot D, Vandermeersch S et al Genetic inhibition of discoidin domain receptor 1 protects mice against crescentic glomerulonephritis. *FASEB J* 2012; 26(10):4079–4091. doi: 10.1096/fj.11-194902
- 20. Li Y, Lu X, Ren X, Ding K. Small molecule discoidin domain receptor kinase inhibitors and potential medical applications. *J Med Chem* 2015; 58(8):3287–3301. doi: 10.1021/jm5012319
- 21. Murray CW, Berdini V, Buck IM et al. Fragment-based discovery of potent and selective DDR1/2 inhibitors. *ACS Med Chem Lett* 2015; 6(7):798–803. doi: 10.1021/acsmedchemlett.5b00143
- 22. Chatziantoniou C, Dorison A, Dussaule JC. DDR1 in Renal Function and Disease. In: Fridman R., Huang P. (eds) *Discoidin Domain Receptors in Health and Disease*. Springer, New York, NY, 2016; 281–291
- 23. Леонова ЛВ. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 2009; 55 [Leonova LV. Patologicheskaya anatomiya vrozhdennykh obstruktivnykh uropatii u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. Nauk, M., 2009; 55]
- 24. Разин МП, Лавров ОВ, Разин АП. Стрессорные изменения иммунологической реактивности у детей с врожденными обструктивными уропатиями. *Фундаментальные исследования* 2007; 5:52–52 [Razin MP, Lavrov OV, Razin AP. Stressornye izmeneniya immunologicheskoi reaktivnosti u detei s vrozhdennymi obstruktivnymi uropatiyami. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007;5:52–52] URL: https://www.fundamentalresearch.ru/ru/article/view?id=3105 (дата обращения: 16.11.2017)
- 25. Возианов АФ, Майданник ВГ, Бидный ВГ, Багдасарова ИВ. *Основы нефрологии детского возраста*. Книга плюс, Киев, 2002; 348 [Vozianov AF, Majdannik VG, Bidnyj VG, Bagdasarova IV. *Osnovy nefrologii detskogo vozrasta*. Kniga plius, K., 2002; 348]
- 26. Длин ВВ, Османов ИМ. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакотерапия 2013; 4:8–16. [Dlin VV, Osmanov IM. Dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria.

Effektivnaya farmakoterapiya 2013;4:8–16] URL: http://umedp.ru/articles/dismetabolicheskaya_nefropatiya_s_oksalatnokaltsievoy_kristalluriey.html (дата обращения: 16.11.2017)

- 27. Зубаренко АВ, Стоева ТВ. Дисметаболическая нефропатия в педиатрической практике. Сообщение 2. Принципы лечения и профилактики. Здоровье ребенка 2011; 3(30):97–104 [Zubarenko AV, Stoeva TV. Dismetabolicheskaya nefropatiya v pediatricheskoi praktike. Soobshchenie 2. Printsipy lecheniya i profilaktiki. Zdorov'e rebenka 2011; 3(30):97–104] URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/21929 (дата обращения: 16.11.2017)
- 28. Паунова СС. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед наук, М., 2004; 44 [Paunova SS. Patogeneticheskie osnovy formirovanija refljuks-nefropatii u detej: Avtoref. dis. ... d-ra med nauk, M., 2004; 44]
- 29. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального повреждения почек с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015;19(3):65–71 [Zorin IV, Vyalkova AA. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(3):65–71. (In Russ.)] URL: http://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/99 (дата обращения: 16.11.2017)
- 30. Слободян ЕИ, Каладзе НН, Говдалюк АЛ, Боднарюк ИВ. Цитокиновый профиль и Discoidin Domain receptors 1 при хроническом пиелонефрите у детей. Российский иммунологический журнал 2015; 9 (18), 3 (1): 202–204. [Slobodian EI, Kaladze NN, Govdalyuk AL, Bodnaryuk IV. Cytokine profile and human discoidin domain receptors 1 in children with chronic pyelonephritis. Russian Journal of Immunology 2015; 9(18), 3(1): 202–204 (in Russ.)]

Сведения об авторах:

Доц. Слободян Елена Иркиновна, канд. мед. наук 295600, РФ Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33571 — рабочий; (978) 8201897; факс: (36569) 36700, e-mail: elenaslobod@gmail.com

Helen I. Slobodian, MD, PhD,

Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571 – office phone number; (978) 8201897; e-mail: elenaslobod@gmail.com

Проф. Каладзе Николай Николаевич, д-р мед. наук 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33571 — рабочий; факс: +73-6569-36700

Prof. Nikolai N. Kaladze MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571.

Говдалюк Александр Леонидович, канд. мед. наук 295600, РФ Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи. Тел.: (3652) 373581 — рабочий, e-mail: gal.simfi@yandex.ua

Alexander L. Govdalyuk MD, PhD

Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo

Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care. Phone (3652) 373581. e-mail: gal.simfi@yandex.ua

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.12.2017 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 18.12.2017 Accepted for publication: 22.03.2018 © И.Э.Кутырло, Н.Д.Савенкова, 2018

УДК [611.61+611.6]-007-053.2

Для цитирования: Кутырло ИЭ, Савенкова НД. Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре CAKUT-синдрома у детей. Нефрология 2018; 22 (3): 51-57

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57

For citation: Kutyrlo IE, Savenkova ND. Frequency and character of combined congenital anomaly of kidneys and urinary tract in structure CAKUT-syndrome in children. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 51-57 (In Russ.)
DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57

И.Э. Кутырло*, Н.Д. Савенкова

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР СОЧЕТАННОЙ ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В СТРУКТУРЕ САКИТ-СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

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

I. Kutyrlo, N. Savenkova

FREQUENCY AND CHARACTER OF COMBINED CONGENITAL ANOMALY OF KIDNEYS AND URINARY TRACT IN STRUCTURE CAKUT-SYNDROME IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Выявить частоту и характер сочетанной врожденной аномалии развития почек и мочевых путей в структуре изолированного и синдромального САКИТ-синдрома у 100 детей. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ*. Обследовано 100 детей (57 мальчиков и 43 девочки) с САКИТ-синдромом в возрасте от 2 мес до 17 лет. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. У 100 пациентов в 94% выявлен изолированный и в 6% выявлен синдромальный САКИТ-синдром. Стратификация стадий ХБП С1–5, проведенная с учётом скорости клубочковой фильтрации, у 85 детей с САКИТ (в возрасте 2–17 лет) показала преобладание С1 (74%).

Ключевые слова: САКИТ-синдром, хроническая болезнь почек, дети

ABSTRACT

THE AIM. Identify the frequency and nature of the combined congenital anomaly of kidney and urinary tract development in the structure of isolated and syndromic CAKUT syndrome in 100 children. PATIENTS AND METHODS. 100 children (57 boys and 43 girls) with CAKUT syndrome, aged 2 months to 17 years, were examined. RESULTS. Out of 100 patients, 94% were isolated and 6% had syndrome CAKUT syndrome. Stratification of stage of CKD C1–5 was performed taking into account the glomerular filtration rate in 85 children with CAKUT (aged 2–17 years), the predominance C1 (74%).

Keywords: CAKUT-syndrome, chronic kidney disease, children

ВВЕДЕНИЕ

САКUТ-синдром является общей проблемой педиатрической нефрологии, урологии, нефрологии, генетики. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей, прогрессирующей в рамках хронической болезни почек (ХБП) уже в детском возрасте.

В этиологии ХБП у детей САКИТ-синдром составляет 42,5–59% случаев [1–4], у пациентов

с терминальной стадией почечной недостаточностью в 34-43% [1-3].

Термин CAKUT-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), предложенный в 1998 году Е. Yerkes и Н. Nishimura, включает врожденную сочетанную аномалию почки и мочевыводящих путей [4–8].

САКUТ-синдром классифицируют как *изоли- рованный* (сочетание врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей) и *синдромальный* (сочетание врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей с аномалиями развития других органов и систем) [8–16].

^{*} Кутырло И.Э. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Таблица 1 / Table 1

Структура CAKUT-синдрома у детей [4-8] Spectrum of CAKUT syndrome in children [4-8]

Врожденные аномалии развития почек	Врожденные аномалии развития мочевых путей
Агенезия почки	Экстрофия мочевого пузыря
Гипоплазия почечной ткани	Эктопия устья мочеточника
Аплазия почечной ткани	Уретероцеле
Дисплазия почечной ткани	Удвоение мочеточников
Кистозная почка	Мегауретер
Аномалии взаиморасположения почек (подковообразная,	Стеноз прилоханочного отдела мочеточника
галетообразная, S- и L-образная почка)	Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
Дистопия почки	Удвоение собирательной системы
	Клапаны задней уретры
	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Таблица 2 / Table 2

Классификация XБП по K/DOQI (2002), используемая в педиатрической нефрологии [11–13]

Staging of chronic kidney disease by K/DOQI (2002), applied in pediatric nephrology [11, 12, 13]

Стадия	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	>90
2	60–89
3	30–59
4	15–29
5	<15

Цель исследования: выявить частоту и характер сочетанной врожденной аномалии развития почек и мочевых путей в структуре изолированного и синдромального САКUТ-синдрома у 100 детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анатомо-функциональное состояние органов мочевыделительной системы оценивалось по результатам УЗИ почек и мочевого пузыря с допплерографией сосудов почек, экскреторной урографии, микционной цистографии, статической

СТРУКТУРА САКИТ-СИНДРОМА У 100 ДЕТЕЙ

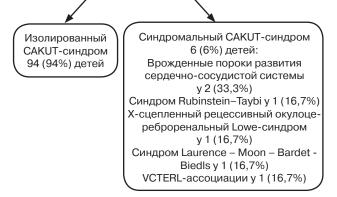


Рис. 1. Структура САКИТ-синдрома. Figure 1. Spectrum of CAKUT-syndrome.

реносцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов определяли по клиренсу креатинина в расчетной формуле Schwartz. Выделяли степень (1–5) пузырно-мочеточникового рефлюкса по классификации Heikel–Parrkulainen (1959) [1, 2, 6], типы рефлюкс-нефропатии по результатам статической нефросцинтиграфии по І. Goldraich (1983), 4 стадии гидронефроза [2, 8].

ХБП классифицировали по стадиям С1–5 в соответствии с классификацией K/DOQI (2002) [11] и R.J. Hogg, S. Furth, K.V. Lemley et al. and National Kidney Foundation's Kidney Disease (2003) [12]. Рекомендовано в педиатрической нефрологической практике стратификацию 5 стадий ХБП проводить без описательной характеристики и выделения в 3 стадии 3A и 3B [11–13] (табл. 2).

Данные исследования представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение (M±SD). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна—Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 100 детей (57 мальчиков и 43 девочки) с САКUТ-синдромом в возрасте от 2 мес до 17 лет (средний возраст к моменту диагностики составил 3.6 ± 1.2 года).

Из анамнеза жизни 100 детей известно, что 41 (41%) ребенок родился на фоне нормально протекающей беременности, 27 (27%) детей родились от беременности на фоне угрозы прерывания на

различных сроках. Из 100 пациентов отягощенная наследственность по заболеваниям почек выявлена в 16% случаев. У 100 пациентов выявлен в 94% изолированный и в 6% синдромальный САКИТ-синдром (рис. 1).

Из 100 детей у 39 (39%) выявлена гипоплазия почки: односторонняя — у 32 (92,3%) из 39, двусторонняя — у 7 (7,7%) из 39. Гипоплазия почки чаще встречается у мальчиков (66,7%). Гипоплазия в сочетании с пузырно-мучеточниковым рефлюксом (ПМР) односторонним — в 36%, с двусторонним ПМР — в 28,2%. Гипоплазия почек в сочетании с уретерогидронефрозом разной степени тяжести выявлена в 25,6%. Гипоплазия почек в сочетании с ПМР и уретерогидронефрозом — в 3,4%. В сочетании с клапаном задней уретры и ПМР, клапан задней уретры и уретерогидронефроз, клапан задней уретры с ПМР и уретерегидронефрозом с одинаковой частотой — в 2,6%.

У 22% из 100 пациентов диагностированы аномалии количества почек: агенезия почки — у 5 (22,7%), у 17 (77,2%) — удвоение почек, неполное одностороннее — у 12 (70,6%), полное двустороннее — у 5 (29,4%). Аномалии количества почек в сочетании с односторонним уретерогидронефрозом выявлены в 27,3%, в сочетании с односторонним ПМР — в 18%, в сочетании с двусторонним ПМР — в 23%, в сочетании с ПМР и уретерогидронефрозом — в 18%, с удвоение мочеточника — в 13,6%.

В 20% случаях из 100 выявлены аномалии расположения почек: дистопия почки поясничная - у 8 (40%), дистопия почки тазовая — у 1 (5%). Дистопия почек двусторонняя выявлена в 55,5%, односторонняя – в 44,5%. Ротация почки выявлена у 6 (30%) мальчиков, нефроптоз односторонний – у 5 (25%) девочек. Аномалии расположения почек из 20 детей в сочетании с односторонним ПМР 1-3 степени установлены в 8 (40%), с двусторонним ПМР 1-3 степени, с односторонним уретерогидронефрозом 2-3 степени, с двусторонним уретерогидронефрозом 3 степени с одинаковой частотой – у 3 (15%), с ПМР 3–4 степени и односторонним уретерогидронефрозом 2 степени – у 2 (10%), с удвоением чашечно-лоханочной системы слева - у 1 (5%) пациента.

В 13% случаев из 100 установлены аномалии взаиморасположения почек: подковообразная почка – у 9 (69,2%), галетообразная почка – у 4 (30,8%). Сочетание уретерогидронефроза с подковообразной почкой – у 8 (88,9%) из 9 детей, сочетание ПМР с подковообразной почкой установлено у 1 (11,1%) пациента. Все пациенты с галетообразной почкой имели ПМР 3–4 степени

с двух сторон. У 2 мальчиков диагностирован аутосомно-доминантный поликистоз почек в сочетании с односторонним уретерогидронефрозом 3–4 степени.

Из 100 детей вторичная паренхиматозная ренальная артериальная гипертензия выявлена у 19 при врожденной аномалии почек, из них у 9 (47%) – гипоплазия почек, у 5 (26%) – аномалии количества почек, у 3 (15,8%) – галетообразная почка, у 1 (11,2%) – нефроптоз. Из 19 пациентов, имеющих паренхиматозную артериальную гипертензию и врожденную аномалию почек, выявлены у 12 (63,2%) – двусторонний ПМР 3–4 степени, у 5 (26,3%) – двусторонний ПМР 3-4 степени и односторонний уретерогидронефроз, у 2 (10,5%) – двусторонний ПМР 3-4 степени и двусторонний уретерогидронефроз. Реноваскулярная артериальная гипертензия диагностирована у 1 (5%) пациента из 20 с односторонним уретерогидронефрозом и стенозом почечной артерии гипоплазированной почки.

Из 100 детей выявлен уретерогидронефроз у 33 (33%) пациентов, ПМР – у 51 (51%). Из 100 детей с САКUТ-синдромом сочетание уретерогидронефроза и ПМР – у 10 (10%), дивертикула мочевого пузыря и поясничной дистопией обеих почек – у 1 (1%), клапана задней уретры с ПМР и односторонней почечной гипоплазией – у 1 (1%), клапана задней уретры и уретерогидронефрозом с ПМР, гипоплазией противоположной почки – у 1 (1%), клапана задней уретры с уретерогидронефрозом и односторонней почечной гипоплазией – у 1 (1%), удвоения мочеточника и односторонним неполным удвоением почки – у 3 (3%), удвоения почки и нефроптозом контралатеральной – у 1 (1%).

Особенности синдромального САКИТ-синдрома

Из 100 детей у 6 (6%) выявлен САКUТ-синдром при наследственных синдромах с формированием ХБП.

Синдром Rubinstein—Taybi у девочки 7 лет выявлен САКUТ-синдром (двусторонний уретерогидронефроз и ПМР IV—V степени, ХБП С3) сочетался с поражением многих органов и систем: аномалии строения верхних конечностей (кисти небольших размеров, короткий II палец, проксимально расположенный I палец широкий с выраженными углами), микроцефалия, череп брахицефальной структуры, дисморфизм лица, косой разрез глаз, клювообразный нос, стеноз носослезного протока, эпикантус, дисфункция сетчатки в виде дистрофических изменений, частичная атро-

фия дисков зрительного нерва, нейросенсорная тугоухость, умственная отсталость, выраженная задержка речи, алалия.

Х-сцепленный рецессивный окулоцереброренальный Lowe-синдром у 1 мальчика характеризовался поражением глаз (микрофтальмия, врожденная двусторонняя катаракта, горизонтальный нистагм), поражением почек и мочевыводящих путей (синдром Fanconi: рахит, гипофасфатемия, фосфатурия, гипокальцимия, канальцевый метаболический ацидоз, гипераминоацидурия, глюкозурия); рефлюксирующий двусторонний уретерогидронефроз III—IV степени, ХБП С2; поражение ЦНС (гипоплазия мозолистого тела, надцеребеллярная киста, внутренняя гидроцефалия, генерализованная мышечная гипотония).

Синдром Laurence – Moon – Bardet – Biedls (с аутосомно-рецессивным типом наследования) у девочки 16 лет характеризовался сочетанной патологией почек (двусторонняя гипоплазия, односторонний ПМР, ХБП С2) и эндокринной системы (ожирение ІІІ степени по гипоталамическому типу); костной системы (полидактилия кистей и стоп, вальгусная деформация нижних конечностей); глаз (пигментный ретинит, пигментная атрофия, амблиопия сетчатки, двусторонний гиперметропический астигматизм).

VCTERL-ассоциации у девочки характеризовались множественными врожденными пороками развития: V (позвоночные аномалии: нарушение сегментации Th IV–XII и ребер), C (сердечнососудистые аномалии: декстракардия), T (трахеопищеводный свищ), E (атрезия пищевода), врожденная трахеомаляция, R (САКИТ: уретерогидронефроз перекрестно-дистопированной правой почки с ПМР IV степени, гипорефлекторный

мочевой пузырь, ХБП С2), L (Preaxial аномалии конечностей).

Синдром частичной дисомии длинного плеча 16-й хромосомы у девочки 13 лет характеризовался врожденными пороками сердца (коарктация аорты, умеренная гипоплазия дуги аорты, аневризматическое расширение восходящего отдела аорты, минимальный клапанный стеноз аорты, открытый артериальный проток, открытое овальное окно); органическим поражением головного мозга (грубое отставание психомоторного и психоречевого развития); глаз (сходящееся косоглазие); позвоночника (Spina bifida L 4–5 и всего крестца); САКИТ (нефроптоз справа и рефлюксирующий уретерогидронефроз двусторонний, ХБП С5).

Девочка 3 лет с *CAKUT-синдромом* (гипоплазия правой почки, удвоение левой почки, двусторонний ПМР III—IV степени с исходом в ХБП С4) и *тажелым врожденным пороком сердца* — тетрада Фалло. Пациентке проведена радикальная коррекция порока сердца с имплантацией гомографита.

Вторичная ренальная артериальная гипертензия — у 20 (20%) из 100 пациентов, при изолированном САКИТ её частота составила 16% (15 детей из 94), при синдромальном САКИТ — 83% (5 детей из 6). Из 20 пациентов у 1 (5%) с односторонним уретерогидронефрозом и стенозом почечной артерии гипоплазированной почки диагностирована реноваскулярная артериальная гипертензия выявлена и у 19 (95%) паренхиматозная артериальная гипертензия.

Стратификация тяжести ХБП с учётом СКФ у пациентов с CAKUT-синдромом

Из 100 детей с САКUТ-синдромом в 100% констатированы признаки ХБП в соответствии с

Таблица 3 / Table 3

Нормальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков (National Kidney Foundation K/DOQI (2002), V. Langlois (2008) [15]

Normal glomerular filtration rate in neonates, children and adolescents (National Kidney Foundation K/DOQI (2002), V. Langlois (2008)) [15]

Возраст (пол)	Средняя СКФ ± SD (мл/мин/1,73 м²)*
29–34-я неделя гестационного возраста, 1-я неделя (недоношенные мальчики и девочки)	15,3±5,6
29–34-я неделя гестационного возраста, 2–8-я недели (недоношенные мальчики и девочки)	28,7±13,8
29-34-я неделя гестационного возраста, более (>) 8 нед (недоношенные мальчики и девочки)	51,4
1-я неделя (доношенные мальчики и девочки)	40,6 ± 14,8
2-8-я недели (доношенные мальчики и девочки)	65,8 ± 24,8
>8 нед (доношенные мальчики и девочки)	95,7 ± 21,7
2-12 лет (мальчики и девочки)	133,0 ± 27,0
13-21 год (мальчики-подростки)	140,0 ± 30,0
13–21 год (девушки)	126,0 ± 22,0

^{*}Данные для трех измерений. SD – стандартное отклонение.

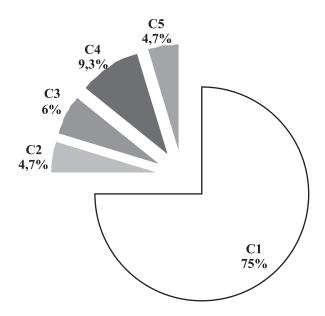


Рис. 2. Стадии ХБП С1–5 у 85 детей в возрасте 2–17 лет $\,$ с CAKUT.

Figure 2. CKD stage 1-5 in 85 children (age: 2-17 years old) with CAKUT.

определением ХБП по K/DOQI, NKF-K/DOQI and R. Hogg et al. (2003) [11, 12, 14]. Пациенты имеют ХБП, если присутствует один из следующих критериев: повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, манифестирующие один или более из следующих признаков (нарушения в составе крови или мочи, нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки, нарушения при визуализации почек); снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше [11, 12, 14].

Из 100 детей у 15 (15%) в возрасте от 2 мес до 2 лет стратификация стадий ХБП по международной классификации [11,12,14] с учётом СКФ не проведена с учётом возрастных особенностей СКФ [15] (табл. 3).

Из 100 детей с САКUТ-синдромом у 85 (85%) в возрасте от 2 до 17 лет проведена стратификация тяжести ХБП С1—С5 в соответствии с общепринятой классификацией с учётом СКФ. Установлены у 85 детей (по СКФ) ХБП С1 у 63 (74%), С2 у 4 (4,7%), С3 у 5 (6%), С4 у 8 (9,3%), С5 у 5 (6%) пациентов (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В педиатрической нефрологической литературе используется терминология САКUТ изолированный и синдромальный [1–8]. В нашем исследовании из 100 детей с сочетанными врож-

денными аномалиями развития органов почек и мочевыводящих путей диагностирован САКUТ изолированный в 94% и синдромальный в 6%. По данным литературы, приводится различная частота выявления изолированного (60–80%) и синдромального вариантов (20%) [1, 3–5, 8, 10, 15, 16]. Отмечена тяжесть сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей у детей с окулоцеребро-ренальным Lowe-синдромом [17].

Нами показано, что среди изолированного САКИТ преобладает пузырно-мочеточниковый рефлюкс (51 %) и уретерогидронефроз (33%). Результаты, полученные нами, совпадают с данными, опубликованными авторами [5, 18–22]. Н. Cordell et al. (2016) в масштабном исследовании изолированного САКИТ-синдрома указывают высокую частоту ПМР (62%) [22]. При синдромальном САКИТ у 6 пациентов среди сочетанных врожденных аномалий в половине случаев нами диагностированы ПМР и уретерогидронефроз соответственно.

Среди аномалий развития почек при САКИТ у 100 детей чаще диагностированы гипоплазия почек (39%), аномалии количества почек (22%), аномалии расположения почек (20%). М.С. Игнатова и соавт. указывают на то, что нет единых данных по этиологии и структуре САКИТ в отечественной литературе [1].

В исследовании Р. Danziger, D.R. Berman, K. Luckritz et al. (2016) [9]приведена частота САКИТ в структуре ХБП. По данным авторов, САКИТ у пациентов с ХБП встречается в 48–59% случаев [9, 20, 23, 24].

По результатам исследования Е.В. Лысовой и Н.Д. Савенковой (2017) частота САКИТ в этиологической структуре ХБП C1-5 у 80 детей составляет 56,5% [21].

Данные литературы свидетельствуют о том, что синдромальный САКИТ имеет более тяжелое течение, чем изолированный [3, 5, 7]. Мы выявили особенности течения синдромального САКИТ с исходом в ХБП С3–С5 у всех 6 детей в возрасте от 2 до 12 лет.

По данным А. Vivante и соавт. (2014) [5], САКИТ при отягощенной наследственности по заболеваниям органов мочеполовой системы протекает более тяжело, чем у детей без отягощенной наследственности. Такие же данные получили Р. Danziger et al. (2016) по результатам проведенного масштабного исследования [9]. По результатам нашего исследования в 16% выявлена отягощенная наследственность по заболеваниям почек, все случаи выявлены только при изолированном САКИТ.

Статистически достоверных данных о взаимосвязи между наличием отягощенной наследственности и тяжести течения CAKUT не получено.

Признаки ХБП установлены в 100% у пациентов с САКИТ. Как известно, в практических клинических рекомендациях по ХБП: оценка, классификация, стратификация К/DOQI (2002), R.J. Hogg et al. (2003), А.В. Смирнов и соавт. [11, 12, 14] представлена классификация с выделением 5 стадий ХБП, которая основана на оценке СКФ, в нефрологической практике предназначена для взрослых и детей старше 2 лет с учетом возрастных особенностей СКФ [25]. В нашем исследовании при проведении стратификации тяжести ХБП С1—С5 у 85 детей (в возрасте от 2 до 17 лет) установлено преобладание С1 в 74%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования в структуре САКИТ-синдрома установлено преобладание изолированного (94%). Среди аномалий развития мочевых путей при изолированном САКИТ-синдроме преобладали ПМР (51%) и уретерогидронефроз (33%); при синдромальном САКИТ-синдроме частота выявления ПМР и уретерогидронефроза одинаковая. Среди врожденных аномалий почек при САКИТ у 100 детей диагностированы чаще гипоплазия почек (39%), аномалии количества почек (22%), аномалии расположения почек (20%).

Признаки ХБП установлены в 100% у пациентов с САКИТ. Стратификация стадий ХБП С1–5 с учётом СКФ у детей с САКИТ (от 2 до 17 лет) показала преобладание С1 (74%).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Игнатова МС. Дизэмбиогенез органов мочевой системы и нефропатии. Детская нефрология. М.С. Игнатова, ред. 2011; 10–15 [Ignatova M. S. Dizehmbiogenez organov mochevoj sistemy i nefropatii. Detskaya nefrologiya. Pod red. M. S. Ignatovoj. 2011; 10–15]
- 2. Папаян AB, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2008; 600 [Papayan AV, Savenkova ND. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. «Levsha. Sankt-Peterburg», SPb., 2008; 600]
- 3. Игнатова MC. CAKUT-синдром у детей. *Педиатрия* 2012; 91(6):141–144 [Ignatova M.S. CAKUT-syndrom u detei. *Pedaitria* 2012; 91(6):141–144]
- 4. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКUT-синдром у детей. Нефрология 2017;21(3):18–24 [Kutyrlo IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrom u detei. Nephrologia 2017;21(3):18–24]
- 5. Vivante A, Kohl S, Hwang DY et al. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol* 2014; (29): 695–704
- 6. Лопаткин НА. Аномалии развития почек, мочевых путей и мужских половых органов. В: *Урология*. «Медицина», М., 2013; 147–210 [Lopatkin N. A. Anomalii razvitiya pochek, mochevyih putey i muzhskih polovyih organov. V: *Urologiya*. «Meditsina», M., 2013; 147–210]

- 7. Renkema KJ, Winyard PY, Skovorodkin IN, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dual Transplant* 2012; 8 (12): 3842–3851
- 8. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM et all. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(12):720–731
- 9. Danziger P, Berman DR, Luckritz K et al. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *J Perinatology* 2016; 36: 954–959
- 10. Длин ВВ, Османов ИМ, Чугунова ОЛ. Инфекция мочевой системы у детей. «Оверлей», М., 2017; 422 [Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. Infekciya mochevoy sistemyi u detei. «Overley», М., 2017; 422]
- 11. K/DOOQ, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1–266
- 12. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's KidneyDisease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416–1421
- 13. Schnaper H.W/ Patophysiology of prigressive Renal Diasease in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P, Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Update and Enlerge Edition, Vol2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016; 2171–2207
- 14. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. «Левша», СПб., 2012; 54 [Smirnov AV, SHilov EM, Dobronravov VA i dr. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. «Levsha», Sankt-Peterburg, 2012; 54]
- 15. Laglois V. Laboratory Evalution at Different Ages. In: *Comprehensive pediatric nephrology.* Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia. 2008; 39–54
- 16. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet* 2014; 57(7):322–328
- 17. 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 pochek u detey s Lowe sindromom. *Nefrologiya* 2015; 19 (6): 53–60]
- 18. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Nonel Perspectives for undestending congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol dial Transplant* 2011; 26(14): 3841–3851
- 19. 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
- 20. Harambat J, van Stalen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363–373
- 21. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Частота САКИТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Росс вестн перинатол педиатр* 2016; 61: 212–213 [Lysova EV, Savenkova ND. Chastota CAKUT-sindroma v ehtiologicheskoj strukture hronicheskoj bolezni pochek u detej i podrostkov. *Ross vest perinatol pediatr* 2016; 61: 212–213]
- 22. Cordell H, Darlay R, Charoen P et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Non synndromatic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1):113–123
- 23. Вялкова АА. Хроническая болезнь почек. *Оренбургский медицинский вестник* 2015; 42–51 [Vailkova AA. Chronicheskay bolezn pochek. *Orenburgskiy med vestnik* 2015; 42–51]
- 24. Вялкова АА. Современное представление о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии. *Педиатрия* 2008; 129–131 [Vjalkova AA. Sovremennoe predstavlenie o

tubulointersticial'nyh nefropatijah i koncepcija hronicheskoj bolezni pochek v prakticheskoj nefrologii. Pediatrija 2008; 129–131]

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: kutyrloirina@gmail.com Kutyrlo 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: kutyrloirina@gmail.com

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской ФедерацииЮ зав. каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86; E- mail: Savenkova.n.spb@mail.ru Savenkova Nadezhda D.

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical Department of faculty pediatrics University, Phone: (812) 416-52-86, E-mail: Savenkoya.n.spb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.02.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 10.02.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 © Э.К.Петросян, М.С.Молчанова, Т.Е.Панкратенко, А.Л.Валов, Ф.К.Абдуллаев, Н.Г.Голдырева, Л.П.Быкова, П.В.Шумилов, 2018 УДК 616.61-036.12-08.857.061.2-053.2

Для цитирования: Петросян ЭК, Молчанова МС, Панкратенко ТЕ, Валов АЛ и др. Кальцидиол у детей с хронической болезнью почек 2–5 стадий. Нефрология 2018; 22 (3): 58-64

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-58-64

For citation: Petrosyan EK, Molchanova MS, Pankratenko TE, Valov AL et al. Calcidiol in children with chronic kidney disease stages 2–5. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 58-64 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-58-64

Э.К. Петросян 1 , М.С. Молчанова 1 , Т.Е. Панкратенко 2 , А.Л. Валов 3 , Ф.К. Абдуллаев 3 , Н.Г. Голдырева 3 , Л.П. Быкова 3 , П.В. Шумилов 1 КАЛЬЦИДИОЛ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 2–5 СТАДИЙ

¹Кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского Национального исследовательского медицинского университета; ²отделение детского диализа и гемокоррекции Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского; ³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

E.K. Petrosyan¹, M.S. Molchanova¹, T.E. Pankratenko², A.L. Valov³, F.K. Abdullaev³, N.G. Goldyreva³, L.P. Bykov³, P.V. Shumilov¹

CALCIDIOL IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 2-5

¹VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics Russian National Research Medical University; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Department of Pediatric Dialysis and Hemocorrection; ³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Ключевые слова: ХБП, витамин D, паратгормон, кальций-фосфорное произведение

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is characteristic for patients with chronic kidney disease (CKD). *THE AIM*: to study the prevalence of deficits of calcidiol in children with CKD, and to establish correlations with parathyroid hormone and other markers of bone mineral metabolism in children. *PATIENTS AND METHODS*. In the period from September 2015 to December 2016 we examined of calcidiol in 53 boys and 32 girls with CKD stages 2-5. The average age of the patients was 11.3+4.7 years. *RESULTS*. 92.5% of cases in children with CKD revealed a low level of calcidiol. Of them, 30.6% of children were in deficit of vitamin D. The incidence of vitamin D deficiency correlated with a decrease in glomerular filtration rate (r = 0.31; p<0.05). We identified an inverse relationship between calcidiol levels and serum parathyroid hormone, and calcium-phosphorous product (r = -0.29, and r = -0.31; p<0.05, respectively). Predictors of vitamin D deficiency may be hypoalbuminemia and hyperphosphaturia. *CONCLUSION*. Determination of vitamin D in children with CKD is extremely important for timely correction and prevention of the development of secondary hyperparathyroidism. Just started the correction of bone and mineral metabolism will improve the quality of life for children with CKD and prevent the development of such complications of hyperparathyroidism as bone deformation and vessels calcification.

Keywords: CKD, vitamin D, parathyroid hormone, calcium x phosphorous product

Петросян Э.К. 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 5. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail Ed3565@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина D – достаточно распространенное явление среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1–3]. Роль витамина D в регуляции фосфорно-кальциевого обмена давно известна, но не менее важную роль он играет в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных и аутоиммунных заболеваний и прогрессирования ХБП [2, 4, 5]. Несомненно, что со степенью прогрессирования ХБП риски нарушения костного метаболизма и сердечно-сосудистых заболеваний увеличиваются и сохраняются у больных с ХБП и после трансплантации почки [4, 6-9]. Исследование, проведенное у детей с ХБП, показало, что введение витамина D уменьшает уровень протеинурии и замедляет прогрессирование заболевания почек [5]. Лечение витамином D у пациентов с XБП улучшает их выживаемость и уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. Определение циркулирующего уровня кальцидиола для оценки минерального обмена у больных является предпочтительным в силу его более длительного периода полувыведения и отсутствия накопления в тканях. Уровень кальцидиола отражает потребление витамина D, синтез его в коже под воздействием солнечных лучей, образование витамина D в печени из жировой ткани [3]. Однако его уровни могут варьироваться в зависимости от сезона, продолжительности воздействия солнечного света, использования солнцезащитного крема, употребление с пищей и потерей его с мочой витамин D связывающего белка [10, 11]. Во всем мире проведены ряд исследований по определению уровня витамина D у детей с хронической болезнью почек, в том числе и у пациентов после трансплантации. Установлено, что от 30% до 50% детей с ХБП имеют дефицит витамина D [11–15]. Эти исследования были проведены в Европе, Соединенных Штатах Америки, Латинской Америке, однако аналогичных исследований среди детей с ХБП в Российской Федерации нет.

Целью нашего исследования являлось установить уровень кальцидиола у детей с ХБП 2–5-й стадий и определить корреляции между его уровнем и показателями других маркеров костноминерального обмена.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучение маркеров костно-минерального обмена проводилось у 85 детей с ХБП 2—5-й стадий, находящихся на лечении в отделениях трансплантации почки и урологии Российской детской клинической больницы и в центре диализа и гра-

витационной хирургии крови детской городской клинической больницы св. Владимира. Из них 53 (62,35%) ребенка были мальчиками. Средний возраст больных составлял 11,3±4,7 года. Критериям включения являлось наличие ХБП 2-5-й стадий. Больные, получающие иммуносупрессивную и/ или стероидную терапию, были исключены из исследования. Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с критериям KDIGO (2012) [17]. Стадия 2: СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м²; стадия 3: СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м²; стадия 4: СКФ 29–15 мл/мин/1,73 M^2 ; стадия 5: СК Φ < 15 мл/мин/1,73 м². Все дети с 5 стадией получали заместительную почечную терапию либо в виде гемодиализа (n=18), либо в виде перитонеального диализа (n=24). Следует отметить, что дети с 5 стадией ХБП получали витамин D в виде неактивной формы – альфакальцидол, доза которого колебалась от 0,015 до 0,05 мкг/кг/сут; двое детей получали активную форму витамина D – кальцитриол в дозе 0,001/0,02 мкг/ кг/сут. Гиперфосфатемию корригировали не содержащим кальций фосфат-биндером- севеламером (подбор дозы проводился индивидуально). Часть детей (n= 8) с 3 и 4 стадией XБП также получали кальцидиол в суточной дозе от 0,02 до 0,04 мкг/кг. Все дети с 5 стадией ХБП также получали кальций карбонат в суточной дозе 1–2 г/сут.

При оценке клинического статуса нами учитывались массо-ростовые показатели ребенка с определением индекса массы тела (ИМТ). В параклинический спектр входило определение таких биохимических маркеров, как паратгормон (ПТГ), кальций (Са), фосфор (Р), кальций-фосфорное произведение (Са×Р), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, альбумин, креатинин. С помощью модифицированной формулы Шварца определялась скорость клубочковой фильтрации. Уровень сывороточного кальцидиола определяли при помощи хемилюминесцентного иммуноанализа.

При оценке уровня витамина D мы руководствовались рекомендациями KDOQI по лечению нарушений костно-минерального обмена у детей с XБП от 2005 г. и по питанию детей с XБП от 2008 г. [18, 19]. Согласно этим рекомендациям, нами сформированы 3 группы по уровню сывороточного кальцидиола: нормальный $- \ge 30$ нг/мл; недостаток - 15-29 нг/мл; дефицит $- \le 15$ нг/мл.

Статистический анализ результатов проводили при помощи программы «Statistica v7.0» («Stat-Soft Inc», США). Были использованы методы описательной статистики с определением частоты встречаемости признака, средней арифметической, медианы и стандартного отклонения (SD).

Различия в показателях биологических маркеров между группами ХБП рассчитывались с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Корреляционные связи определяли при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Частотные показатели анализировали с использованием теста χ^2 или критерия Фишера соответственно. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при р<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ причин развития ХБП у детей выявил, что пациенты с врожденной аномалией развития мочевой системы (n=39) (BAPMC) составляли большую часть, второй по частоте встречаемости была кистозная дисплазия почек (n=14), гемолитико-уремический синдром (ГУС), наслед-

ственный нефрит (НН), хронический гломерулонефрит (ХГН) были лишь у 22% детей с ХБП. К другим причинам относились тубулопатии и травма почек, составляющие 4,7% случаев (табл. 1).

Анализ сывороточного уровня кальцидиола выявил, что у 92,5% детей отмечается его снижение, из них у 30,6% детей обнаружен дефицит. Уровень ПТГ значимо повышался, начиная с 3 стадией ХБП. Однако такие показатели, как сывороточный кальций и щелочная фосфатаза, несмотря на некоторую тенденцию к повышению уровня последней, у детей с 4 и 5 стадиями ХБП достоверно не отличались. Что же касается уровня сывороточного фосфора, то значимое различие наблюдалось между показателями последнего у детей 5 стадией в сравнении с пациентами со 2 стадией ХБП. Также нами не выявлено достовер-

Таблица 1 / Table 1
Общая характеристика детей с ХБП 2-5 стадий
Characteristics of children with chronic kidney disease stages 2-5

Показатель	2 стадия ХБП n=8(%)	3A стадия ХБП n=14(%)	3Б стадия ХБП n=9(%)	4 стадия ХБП n=12(%)	5 стадия ХБП n=42(%)	р
Возраст	10,64 <u>+</u> 4,6	8,1 <u>+</u> 3,2	10,2 <u>+</u> 4,6	12,3 <u>+</u> 4,6	10,9 <u>+</u> 4,2	0,41°
Мальчики	5(62,5)	11(78,6)	4(44,4)	6(50)	27(64,3)	0,53°
Гиподисплазия	-	-	2(22,2)	-	8(19,1)	0,89°
BAPMC	8(100)	10(71,4)	5(55,6)	6(50)	10(23,8)a	0,001
ГУС	-	2(14,3)	-	-	8(19,1)	0,68°
HH	-	-	-	2(16,5)	2(4,7)	0,16°
Кистозная дисплазия	-	2(14,3)	1(11,1)	3(25)	8(19,1)	0,67°
ХГН	-	-	-	1(8,5)	3(7,1)	0,34°
Другие	-	-	1(11,1)	-	3(7,1)	0,58°
иПТГ, пг/мл	54,2 <u>+</u> 3,8	83,6 <u>+</u> 57,1	98,3 <u>+</u> 34,5	274,9 <u>+</u> 329,0	536,2 <u>+</u> 570,1#	0,03
Vit.D, нг/мл	26,6 <u>+</u> 8,96	23,2 <u>+</u> 5,7	19,7 <u>+</u> 4,3	21,1+6,9	17,2+5,56*	0,043
Норма VitD, нг/мл	2(14,3)	1(7,1)	-	1(8,3)	2(4,8)	0,47°
Недостаток VitD, нг/мл	6(85,7)	9(64,3)	7(77,8)	9(75)	22(52,4)	0,67°
Дефицит VitD, нг/мл	0	4(26,1)	2(22,2)	2(16,7)	18(42,9)b	0,03
Кальций, ммоль/л	2,45 <u>+</u> 0,16	2,31 <u>+</u> 0,3	2,17 <u>+</u> 0,4	2,25 <u>+</u> 0,5	2,22 <u>+</u> 0,33	0,53°
Фосфор, ммоль/л	1,41 <u>+</u> 0,25	1,49 <u>+</u> 0,31	1,63 <u>+</u> 0,21	1,72 <u>+</u> 0,4	2,13 <u>+</u> 0,51#	0,041
CaxP	3,47 <u>±</u> 0,74	3,44 <u>+</u> 0,67	3,53 <u>+</u> 0,89	3,59+1,73	4,7 <u>+</u> 1,5	0,26°
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	287,43 <u>+</u> 148,15	283,7 <u>+</u> 134,7	291,5 <u>+</u> 143,4	318,1 <u>+</u> 134,8	445,3 <u>+</u> 158,7	0,31°
Альбумин, г/л	36,2 <u>+</u> 4,1	32,1 <u>+</u> 2,9	31,3 <u>+</u> 4,1	28,5 <u>+</u> 6,7	27,7 <u>+</u> 5,8	0,23°
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,36 <u>+</u> 12,4	53,6 <u>+</u> 6,7	38,7 <u>+</u> 5,9	22,5 <u>+</u> 3,1	8,3 <u>+</u> 2,3	0,003
ИМТ	18,54 <u>+</u> 4,9	16,7 <u>+</u> 2,53	16,1 <u>+</u> 1,9	18,7 <u>+</u> 4,2	16,5 <u>+</u> 3,7	0,34°

^{*} Достоверно выше в сравнении с пациентами 2 стадии; # достоверно ниже в сравнении с пациентами 2 и 3А и 3Б стадиями; а достоверно реже в сравнении с пациентами 2 и 3А стадиями; достоверновыше в сравнении с пациентами 2 стадии; среднее значение р.

Таблица 2 / Table 2

Корреляционные связи между уровнем витамина D и другими лабораторными показателями (коэффициент корреляции Спирмена, R)

Correlation between vitamin D level and other laboratory parameters (Spearman's correlation coefficient, R)

Показатель	СКФ	Кальций	Фосфор	ПТГ	Ca × P	Щелочная	Альбумин
						фосфатаза	
Кальцидиол	0,31	0,024	0,19	-0,29	-0,31	0,18	0,09
р	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

ной разницы между показателями сывороточного альбумина и индексом массы тела у детей с разными стадиями ХБП. (см. табл. 1)

Корреляционный анализ между уровнем кальцидиола и вышеперечисленными маркерами выявил обратную корреляцию между уровнями сывороточного витамина D и паратгормона, витамина D и кальций-фосфорного произведения (табл. 2).

Далее нами проведен сравнительный анализ всех вышеперечисленных маркеров у детей с ХБП в группах с нормальным уровнем, недостатком и дефицитом витамина D. Было выявлено, что пациенты с дефицитом витамина D имели достоверно более высокие показатели сывороточного фосфора, паратгормона и более низкий уровень альбумина и скорости клубочковой фильтрации. Такой показатель, как индекс массы тела, значимо не различался между пациентами с разным уровнем кальцидиола (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Витамин D играет очень важную роль в костно-минеральном обмене. Его активная форма синтезируется главным образом в почках, но также может образовываться в предстательной железе, грудных железах, клетках иммунной системы (макрофагах), клетках гладкой мышечной ткани, клетках поджелудочной железы, желудочнокишечном тракте и коже под действием фермента 1α-гидроксилазы. Экстраренальный синтез обуславливает его аутокринные и паракринные действия, такие как стимулирование клеточной пролиферации и дифференцировки, а также регулирование иммунной активности [20, 21].

Особенностью данного исследования является

то, что оно проводилось в условиях in vivo, которые включали не только данные определенных маркеров костно-минерального обмена у пациентов с ХБП, но и их уровень в период активной их коррекции у части детей. Несмотря на попытку активно скорректировать нарушения минерального обмена у детей с ХБП, более чем у трети детей отмечался дефицит витамина D. И это можно объяснить двумя причинами: 1-я – коррекция недостатка витамина D детям с 5 стадией XБП проводилась кальцидиолом, при которой также значимо снижается почечный синтез кальцитриола из неактивной формы 25-гидроксивитамина D; 2-я – дозы витамина D не носили четкий протокольный характер и были весьма зависимы и от уровня фосфатемии.

Следует отметить что дефицит витамина D у подростков и детей в здоровой популяции также распространен и составляет приблизительно 14-25% от всего детского населения [22, 23]. Причинами дефицита выступают такие факторы, как инсоляция и диетические особенности (недостаток питания), которые легко устранить при соответствующей коррекции. У больных с ХБП снижение сывороточного уровня нативного витамина D (D, или D,) обусловлено повышенной фильтрацией в клубочках и потерей мегалина в проксимальных канальцах. Низкий уровень субстрата у пациентов с ХБП может быть результатом низкого солнечного воздействия, диет с низким содержанием белка и протеинурией [24, 25]. Эти факторы часто сопровождают ХБП, приводя к потере витамин D-связывающего белка с мочой [15, 16]. И действительно, в нашем исследовании выявлено, что дети с дефицитом кальцидиола

Таблица 3 / Table 3

Характеристика детей с различным уровнем витамина D Characteristics of children with different vitamin D level

Показатель	Кальцидиол, нг/мл	Кальцидиол, нг/мл					
	≥30, n=6 (%)	>15, n=53 (%)	<15, n=26 (%)	р			
Гиподисплазия		9(90)	1(10)				
BAPMC	4(10,25)	24(61,54)	11(28,21)				
ГУС	2(20)	4(40)	4(40)				
НН		1(25)	3(75)				
Кистозная дисплазия		9(64,3)	5(35,7)				
ХГН		3(75)	1(25)				
Другие		3(75)	1(25)				
ПТГ	98,7 <u>+</u> 34,3	164,8 <u>+</u> 43,5	278,5 <u>+</u> 167,3	0,03			
Кальций, ммоль/л	2,37 <u>+</u> 0,11	2,32 <u>+</u> 0,23	2,25 <u>+</u> 0,37	0,8			
Фосфор, ммоль/л	1,4 <u>+</u> 0,04	2,67±0,74	3,18±0,53	0,043			
Альбумин, г/л	34,3±3,8	27,1±4,2	21,9±5,7	0,034			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	40,5 ± 39	45 ± 38	30,7 ± 40	0,040			
ИМТ	18,6 ± 5,2	18,1 ± 5	19,5 ± 5 18	0,180			

имели достоверно более низкие показатели сывороточного альбумина. Однако остается вопрос об определении витамина D у больных, находящихся на диализе, поскольку влияние диализа на костно-минеральный обмен велико и оценить истинную картину костно-минерального обмена у таких пациентов сложно. Определение сывороточного витамина D и его коррекция у больных, находящихся на диализе, было предметом споров из-за различных результатов, полученных разными исследователями [26, 27]. В рекомендациях KDIGO предложено определение сывороточного уровня «пищевого» витамина D у пациентов, не получающих диализ, и проведение коррекции при его недостатке. Нет никаких рекомендаций об использовании активного витамина D у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии [28]. В нашем исследовании дефицит «пищевого» витамина D в большей степени наблюдался у детей с 5 стадией ХБП, находящихся на различных методах почечной заместительной терапии. И более высокие значения сывороточного фосфора также наблюдались у детей с дефицитом витамина D, что в определенной степени ограничивает его использование у таких пациентов, памятуя влияние последнего на реабсорбцию фосфора в кишечнике.

Вторичный гиперпаратиреоз является распространенным осложнением хронического заболевания почек. Это связано с взаимодействием различных факторов, вызванных утратой функционирующей почечной ткани, и невозможностью экскретировать суточную нагрузку фосфатов, что приводит к увеличению его сывороточного уровня. Гиперфосфатемия стимулирует последующее высвобождение фактора роста фибробластов-23 (FGF23) остеоцитами, который ингибирует белки NaPiIIa и NaPiIIc в проксимальной части канальцев, вызывая фосфатурию. Он также ингибирует активность фермента почки 1α-гидроксилазы, уменьшая синтез кальцитриола, что приводит к уменьшению кишечной абсорбции кальция и фосфора и сывороточного уровня фосфора. Конечным проявлением снижения фосфора являются увеличение уровней FGF23 и гипокальциемия, что в последующем вызывает увеличение синтеза и высвобождения паратиреоидного гормона $(\Pi T\Gamma)$ [28, 29].

В анализе исследования ранней оценки хронического заболевания почек (SEEK) отмечается, что распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ПТГ более 65 пг/мл) начинает возрастать с 3 стадии ХБП и продолжает увеличиваться на

всем протяжении снижения СКФ, включая практически всех пациентов с СКФ ниже 20 мл/мин [30]. Проведенное исследование у подростков с нормальной функцией почек в Бостоне выявило достоверную отрицательную корреляцию между уровнями кальцидиола <20 нг/мл и сывороточным ПТГ [31]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты, демонстрирующие взаимовлияние двух гормонов и функции почек между собой, а также метаболитов, регулируемых этими гормонами, таких как кальций и фосфор (кальций-фосфорное произведение). В своем исследовании H. Kramer et al. показали, что введение холекальциферола пациентам с СКD-стадией 2-4 позволило восстановить серологические уровни витамина D и снизить уровень ПТГ, демонстрируя преимущества его определения и последующую коррекцию введением при необходимости [32]. Выявленные нами обратные корреляции уровня 25(ОН)О с уровнем ПТГ и кальций-фосфорного произведения указывают на важную роль «пищевого» витамина D в минеральном обмене не только у здоровых детей, но и у детей со снижением функции почек, и на необходимость коррекции его дефицита у этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что в Российской популяции детей с ХБП широко распространен дефицит «пищевого» витамина D — предшественника кальцитриола. По нашим данным, дефицит кальцидиола способствует развитию гиперпаратиреоза у этих пациентов. Определение сывороточной концентрации витамина D у детей с ХБП является крайне важным для своевременной коррекции его дефицита и предотвращения развития вторичного гиперпаратиреоза. Вовремя начатая коррекция костно-минерального обмена улучшит качество жизни ребенка с ХБП и предупредит развитие таких осложнений гиперпаратиреоза, как костные деформации и кальцефикация сосудов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D, but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1607–1620
- 2. Kunzendorf U, Krämer BK, Arns Wet al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol dial Transplant* 2008;23(2):450–458
- 3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(3): 266–281
- 4. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol dial Transplant* 2001;16(8):1545–1549
- 5. Shroff R, Aitkenhead H, Costa N et al. Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):314–322
 - 6. Ardissino G, Daccò V, Testa S et al. Epidemiology of chronic

renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003:111(4 Pt 1):e382–387

- 7. Smith JM, Stablein DM, Munoz R et al. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11(4):366–373
- 8. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study. NAPRTCS 2008 Annual Report. Renal transplantation Dialysis chronic renal insufficiency. Rockville: The EMMES Corporation; 2008. [Accessed on: December 20th, 2016]
- 9. Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survery. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159–1165
- 10. Melamed M, Thadhani R. Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):358–365
- 11. Shroff R, Knott C, Gullett A et al. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(12): 2227–2233
- 12. Tuchman S, Kalkwarf HJ, Zemel BS et al. Vitamin D deficiency and parathyroid hormone levels following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(12): 2509–2516
- 13. Brodersen LA, Nielsen PR, Thiesson HC, Marckmann P. Vitamin D status in children and adolescents with kidney transplants. *Pediatr Transplant* 2011;15(4):384–389
- 14. Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81(7):690–697
- 15. Kumar J, McDermott K, Abraham AG et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1):121–129
- 16. Delucchi A, Alarcón C, Cano F et al. Hipovitaminosis D en pacientes pediátricos en terapia de sustitución renal. *Rev Med Chil* 2011;139(3):334–339
- 17. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3. [Accessed on: December 20th, 2016]. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO 2012 CKD GL.pdf
- 18. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney dis* 2005;46(4 Suppl 1):S1–122
- 19. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney dis* 2009; 53(3 Suppl 2). [Accessed on: December 20th, 2016]. Available at: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf
- 20. Chesney RW. Interactions of vitamin D and the proximal tubule. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 7–14
- 21. Damasiewicz M, Kerr PG, Polkinghorne KR. Vitamina D therapy in chronic kidney disease: back to the future? *Clin Nephrol* 2015: 84: 65–74
- 22. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124(5):1404–1410
- 23. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123(3):797–803
- 24. Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolismo in CKD. Semin Nephrol 2013; 33: 158–168
- 25. Kumar J, McDermott K, Abraham AG et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 121–129
- 26. Molina P, Gorriz JL, Molina MD et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 97–109
 - 27. Weiner DE, Kapoian T, Johnson DS. Nutrition, vitamin

- D, and health outcomes in hemodialysis: time for a feeding frenzy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 546–556
- 28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59
- 29. Levin A, Bakris G L, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–38
- 30. Torreous JV, Bover J, Cannata J et al. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of bone mineral metabolism disorders in patients with chronic kidney disease (S.EE. .N.- MM) *Nefrologia* 2011; 31 (1): 3–32
- 31. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA et al (2004). Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 531–537
- 32. Kramer H, Berns JS, Choi MJ et al. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 499–509

Сведения об авторах:

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 5. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail: Ed3565@yandex.ru Prof. Edita K. Petrosyan, MD., PhD, DMedSci

Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117/5 bilding. The Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics Tel: (903) 2270584, E-mail: Ed3565@yandex.ru

Доц. Молчанова Мария Сергеевна, канд. мед. наук 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 5. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 291-30-06, E-mail: maria_molchanova@yahoo.com

Associate professor Molchanova Maria Sergeevna, MD, PhD Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117, building 5. The Russian National Research Medical University, V.A. Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Tel.: (903) 291-30-06, E-mail maria molchanova@yahoo.com

Панкратенко Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук

124460, г. Зеленоград, д. 1213, кв. 128 г. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; отделение детского диализа и гемокоррекции. Тел.: +7(903) 628-59-82, e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

Pankratenko Tatiana Evgenyevna, MD, PhD

Affiliations: 124460, 1213-128, Zelenograd, Moscow, Russian Federation.Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Department of Pediatric Dialysis and Hemocorrection. Tel. +7(903)628-59-82, e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

Валов Алексей Леонидович, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 8. Российская детская клиническая больница, заведующий отделением трансплантации. Тел.: +7(985) 761-67-56, E-mail: Valov_A_L@rdkb.ru

Valov Aleksey Leonidovich, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospekt, 117 building 8. Russian Children's Clinical Hospital, head of

the transplant department. Tel.: +7 (985) 761-67-56, E-mail: Valov A L@rdkb.ru

Абдуллаев Фуад Кемалавич, канд. мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 8. Российская детская клиническая больница, заведующий отделением уроандрологии. Тел.: +7 (903) 723-40-08, E-mail: afkrdkb@mail.ru

Abdullaev Fuad Kemalavich, MD, Ph.D.

Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospekt 117, building 8. Russian Children's Clinical Hospital, Head of the Department of Uroandrology. Tel.: +7 (903) 7234008, E-mail: afkrdkb@mail.ru

Голдырева Наталия Германовна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 2. Российская детская клиническая больница, лаборатория клинической имммунологии, врач-лаборант. Тел.: +7 (905) 551-71-99, E-mail: Ngoldyreva@yahoo.com

Goldyreva Natalia Germanovna, MD

Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospekt 117, building 2. Russian Children's Clinical Hospital, Laboratory of Clinical Immunology, doctor-laboratory assistant. Tel.: +7 (905) 551-71-99, E-mail: Ngoldyreva@yahoo.com

Быкова Любовь Петровна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 2. Российская детская клиническая больница, лаборатория клини-

ческой имммунологии, врач-лаборант. Тел.: +7 (963) 729-62-45, E-mail: L-bukova@yandex.ru

Bykova Lyubov Petrovna,

Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117, building 2. Russian Children's Clinical Hospital, Laboratory of Clinical Immunology, Doctor-Laborator. Tel.: +7 (963) 7296245, E-mail: L-bukova@yandex.ru

Проф. Шумилов Петр Валентинович, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 5. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина, заведующий кафедрой. Тел.: (903) 170-90-93, E-mail: peter shumilov@mail.ru

Prof. Peter V. Shumilov MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect d.117 bilding 5. Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Head. Tel: (903) 170-90-93, E-mail: peter_shumilov@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.01.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 22.01.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 © Н.В.Леонтьева, И.Д.Гербекова, Л.М.Борлакова, А.Ю.Лянгузов, 2018 УДК 616.61-08.322

Для цитирования: Леонтьева НВ, Гербекова ИД, Борлакова ЛМ, Лянгузов АЮ. Нефропротективные свойства фитокомплекса на основе касатика тонколистного. Нефрология 2018; 22 (3): 65-71

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-65-71

For citation: Leonteva NV, Gerbekova ID, Borlakova LV, Lyanguzov AY. Nephroprotective properties of the phytocomplex on the basis of the small-leaved tangent. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 65-71 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-65-71

H.В. Леонтьева 1,* , И.Д. Гербекова 2 , Л.М. Борлакова 2 , А.Ю. Лянгузов 3 НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ФИТОКОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ КАСАТИКА ТОНКОЛИСТНОГО

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ²Карачаево-Черкесская Республиканская Клиническая Больница, г. Черкесск, Россия; ³Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

N.V. Leonteva¹, I.D. Gerbekova², L.V. Borlakova², A.Y. Lyanguzov³ NEPHROPROTECTIVE PROPERTIES OF THE PHYTOCOMPLEX ON THE BASIS OF THE SMALL-LEAVED TANGENT

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, ²Karachaevo-Circassian Republican Clinical Hospital, Cherkessk, Russia, ³Saint Petersburg University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценка эффективности растительного средства, содержащего экстракт травы с корнями и корневищами касатика тонколистного (Iris tenuifolia), в комплексном лечении пациентов ХБП 2−3 стадии. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование включены 40 пациентов, которые в течение 3 мес получали фитокомплекс на основе касатика тонколистного. Контрольную группу составили 10 пациентов. Биохимические показатели крови оценивали до и после курса лечения. РЕЗУЛЬТАТЫ: получено достоверное снижение уровней креатинина, мочевины, холестерина, калия сыворотки крови, увеличение расчётной скорости клубочковой фильтрации, уровня общего белка и сывороточного альбумина у пациентов основной группы. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение пациентов с ХБП 2−3 стадии фитокомплекса на основе касатика тонколистного оказывает действие, проявляющееся в снижении уровня креатинина и мочевины, повышении СКФ, оптимизации белкового и жирового обменов. Необходимо изучение отдаленных результатов применения растительных средств на основе касатика тонколистного и определение целесообразности и сроков проведения повторных курсов лечения.

Ключевые слова: касатик тонколистный, хроническая болезнь почек, нефропротективное действие

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the efficacy of a herbal remedy containing herb extracts with roots and rhizomes of the small-leaved beetle (Iris tenuifolia), in the complex treatment of patients with CKD 2-3 stages. PATIENTS AND METHODS: 40 patients were included in the study, who received a phytocomplex within 3 months on the basis of the small-leaved tangent. The control group consisted of 10 patients. Biochemical blood counts were evaluated before and after the course of treatment. RESULTS: A significant decrease in the levels of creatinine, urea, cholesterol, potassium serum, an increase in the calculated glomerular filtration rate, the level of total protein and serum albumin in the patients of the main group was obtained. CONCLUSION: the obtained results indicate that the inclusion in the complex treatment of patients with CKD 2-3 stages of the phytocomplex on the basis of the small-leaved tinnitus has an effect that manifests itself in a decrease in the level of creatinine and urea, an increase in GFR, and optimization of protein and fat metabolism. It is necessary to study the long-term results of the use of herbal remedies on the basis of the finely carbuncled cacti and to determine the appropriateness and timing of repeated courses of treatment.

Keywords: small leaf touch, chronic kidney disease, nephroprotective effect

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные растения всегда привлекали внимание врачей и пациентов. Сколь ни эффективны новые препараты, разрабатываемые фармацевтическими компаниями, растения продолжают пользоваться доверием многих людей: терапевтическая ценность лекарственных растений известна издревле и признана современной медициной. Сегодня на долю препаратов на растительной основе приходится до 35–40% всех лекарственных средств, отпускаемых аптеками.

^{*}Леонтьева Н.В. 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18. Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: +7(812)543-05-86; e-mail: leontyevanv@mail.ru

Бурное развитие фармацевтической отрасли в XX веке серьезно потеснило фитотерапию. Началась эра синтетических лекарственных средств. Они сыграли большую роль в лечении целого ряда заболеваний. Возникла уверенность в скором получении новых лекарств, которые избавят от всевозможных болезней. Однако со временем стало понятно, что многие проблемы терапии остаются нерешенными. И вновь встал вопрос о возможности использования лекарственных препаратов на основе растительного сырья, поиске новых средств на основе растительных источников.

Традиционно в народной медицине при лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей применяют растительные средства, которые принято называть «почечными травами». К самым известным из них относятся толокнянка, спорыш, брусника, зверобой, золототысячник, розмарин, любисток, ромашка, горец птичий, аир, мята перечная, пустырник, хмель, шиповник. Их применяют по отдельности или в виде сборов, приготавливая отвары, настои, настойки. На основе этих трав разработаны такие лекарственные препараты, как Канефрон, Нефрофит, Фитолизин, Арура-ТАН-3 и другие [2]. В показаниях к применению этих средств разработчики указывают на лёгкое мочегонное действие, снижение риска рецидивов после излечения воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря, повышение эффективности антибактериальной терапии.

В настоящее время количество больных с гломерулярными болезнями, вторичными нефропатиями стремительно растет. Вместе с тем, арсенал лекарственных препаратов, оказывающих патогенетическое воздействие при данных заболеваниях, ограничен. В особенности это касается гломерулонефритов, при которых лечение сводится к попыткам замедления патологического процесса при помощи кортикостероидов и иммунодепрессантов. Практически всегда данное заболевание заканчивается утратой почечной функции и переходом на заместительную почечную терапию.

Поэтому большое значение имеет разработка средств, способных оказать влияние на патологический процесс в паренхиме почки, в особенности при развитии гломерулонефрита — наиболее тяжелого и резистентного к терапии заболевания.

Особое место в профилактике и лечении заболеваний почек и мочевыделительной системы занимает фитотерапия на основе касатика тонколистного (Iris tenuifolia, касатик, певник, петушок, пролеска, косички, сазаны, чикан, бубенчики). Упоминание о его целебных свойствах можно найти во многих литературных источниках, уходящих в века. Гиппократ назвал это растение «Ирис» в честь богини Ириды за радужное многообразие цветков. Наиболее распространенным названием является «касатик», т.е. дорогой, любимый, желанный.

Достойное место касатик занимает в книге Ибн Сины (Авиценны) «Канон врачебной науки». Авиценна неоднократно упоминает это растение как средство, способное исцелять от болей, лечить уремию и подагру, восстанавливать мочеотделение, устранять отеки, растворять камни в мочевом пузыре и почках. Он указывает также на противоопухолевое, ранозаживляющее, противогнилостное действие касатика [4].

Касатик тонколистный – это многолетнее травянистое растение высотой до 40 см. Обладает тонким ползучим корневищем, разветвляющимся непосредственно у верхушки. Оно образует густые дерновины, прикрытые прочными листовыми влагалищами. Стебель касатика тонколистного неразвитый, короткий, скрыт в листовых пучках. Прикорневые листья нитевидно-линейной формы, могут достигать 40 см в высоту и до 1,5 см в ширину. Цветение ириса приходится на период с апреля по май. Цветки обычно парные, лилового или светло-синеватого окраса, источают душистый аромат. Плод касатика тонколистного сформирован в виде овальной коробочки длиной не более 4 мм. Семена кубарчатые, буро-черного цвета, покрыты морщинистой оболочкой. Главными биологически активными веществами, обусловливающими фармакологическую активность касатика тонколистного, являются флавоноиды и сопутствующие компоненты - полисахариды, кумарины, каротиноиды, органические кислоты.

Флавоноиды – это растительные пигменты, которые синтезируются только в растениях из фенилаланина и накапливаются в листьях, древесине, корнях, плодах, семенах, цветках. По химическим свойствам выделяют 10 классов флавоноидов: катехины, лейкоантоцианидины, аваноны, дигидрохалконы, халконы, антоцианы и антоцианидины, флавононолы, флавоны и изофлавоны, флавонолы, ауроны. Именно флавоноиды, кумулирующиеся в большом количестве и в разных сочетаниях, определяют неповторимую окраску лепестков цветов, фруктов и овощей. В растениях флавоноиды участвуют в процессах клеточного дыхания, регулируют рост путем транспорта гормона роста ауксина. Флавоноиды подавляют рост и уничтожают бактерии, грибы, простейших, проявляют противовирусную активность, ингибируя

вирусную транскриптазу и протеазу. Они защищают растения от повреждающего действия лучей ультрафиолетового и видимого спектра благодаря способности поглощать излучение в этих диапазонах [9].

Особая структура флавоноидов — бензольные кольца и ОН-радикалы — реализуется в их высокой антиоксидантной активности. Причем чем больше в молекуле гидроксильных радикалов, тем выше способность вещества инактивировать свободные радикалы кислорода. Вероятно, это свойство лежит в основе фармакологического действия флавоноидов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано нефропротекторное средство на основе касатика тонколистного в форме сиропа на ксилите – «Нефромон Плюс» («Фармамед.РФ», Россия, в сотрудничестве с «Monos Pharma LLC», Монголия).

Авторам удалось найти только одну публикацию, посвященную влиянию препарата на функцию почек у пациентов с хроническим пиелонефритом [12].

Цель исследования — оценить эффективность растительного средства, содержащего экстракт травы с корнями и корневищами касатика тонколистного (Iris tenuifolia) в комплексном лечении пациентов с ХБП 2–3 стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 50 пациентов с ХБП С2 и 3 стадий, которые находились на динамическом наблюдении у нефролога Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 78 лет: 17 мужчин (средний возраст 56,1 года), 33 женщины (средний возраст 55,2 года). 4 пациентам ранее была выполнена нефробиопсия, диагностированы IgA-нефропатия, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит. У 25 пациентов диагностирован хронический пиелонефрит, у 7 пациентов - мочекаменная болезнь, у 2 пациентов – нефротический синдром. У 36 пациентов, включенных в исследование, имелась артериальная гипертензия, корригируемая антигипертензивной терапией; у 14 – сахарный диабет 2 типа; у 3 – гиперурикемия. В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями и заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации. Все пациенты получили полную информацию о предстоящем исследовании, добровольно дали письменное согласие на включение в исследование.

40 пациентов вошли в основную группу, из них 6 с ХБП С2 ст., 10 – с ХБП С3а ст., 25 – с ХБП С36 ст. 10 пациентов составили контрольную группу, из них 3 с ХБП С2 ст., 6 – с ХБП С3а ст., 1 – с ХБП С3б ст. Пациенты основной группы принимали сироп на основе касатика тонколистного в течение 3 мес по 3 мл 2 раза в день во время еды. Побочных эффектов на фоне приема препарата отмечено не было.

До начала приема препарата выполняли биохимическое исследование крови. Оценивались параметры, отражающие степень дисфункции почек: креатинин, мочевина, общий белок, альбумин, холестерин, АЧТВ, протромбиновый индекс, фибриноген, натрий и калий. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. Повторное биохимическое исследование крови проводили спустя 3 мес, т.е. после завершения курса приема препарата. В контрольной группе также оценивали биохимические параметры крови с интервалом в 3 мес.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003 («Microsoft Corporation», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического ± ошибка средней. Статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ 2-критерия Пирсона, при множественных сравнениях – с помощью теста Краскела–Уоллиса. 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

Биохимические показатели крови основной и контрольной групп до начала исследования представлены в табл. 1.

В основной и контрольной группах были достоверные различия по уровням креатинина, мочевины и СКФ. В основной группе было больше пациентов, у которых диагностирована ХБП СЗ стадии, причем 25 из них имели 3б ст.. Обращает на себя внимание также существенное различие по показателю АЧТВ, что свидетельствует о том, что параллельно со снижением выделительной функции почек повышается активность коагуляционного звена системы гемостаза.

Результаты биохимического исследования крови пациентов основной группы после завершения трехмесячного курса лечения с использованием

Таблица 1 / Table 1

Исходные биохимические показатели крови Baseline (pre-study) serum biochemistry parameters

Показатель	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 10)	р
Креатинин, мкмоль/л	129,6 ± 4,8	108,0 ± 1,2	<0,05
Мочевина, ммоль/л	8,6 ± 0,5	6,1 ± 0,1	< 0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	44,8 ± 2,2	58,2 ± 3,6	< 0,05
Общий белок, г/л	72,7 ± 0,9	73,9 ± 0,2	< 0,05
Альбумин, г/л	44,4 ± 0,7	46,0 ± 0,3	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,1	5,8 ± 0,1	< 0,05
Протромбиновый индекс, %	96,3 ± 0,9	98,0 ± 1,3	< 0,05
АЧТВ, с	27,1 ± 0,2	33,3 ± 0,3	< 0,05
Фибриноген, г/л	3,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1	< 0,05
Калий, ммоль/л	4,7 ± 0,0	4,60 ± 0,1	< 0,05
Натрий, ммоль/л	138,1 ± 0,1	140,0 ± 0,4	< 0,05

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели крови пациентов основной группы до и после приема фитокомплекса на основе касатика тонколистного

Serum biochemistry parameters in patients of studied group before and after treatment with the phytocomplex on the basis of the small-leaved tangent

Показатель	До (n = 40)	После (n = 40)	р
Креатинин, мкмоль/л	129,6 ± 4,8	108,8 ± 5,0	<0,01
Мочевина, ммоль/л	8,6 ± 0,50	6,7 ± 0,19	< 0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	44,8 ± 2,2	55,1 ± 3,5	< 0,01
Общий белок, г/л	72,7 ± 0,9	77,9 ± 0,8	< 0,001
Альбумин, г/л	44,4 ± 0,7	47,9 ± 1,0	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,1	5,1 ± 0,1	< 0,05
Протромбиновый индекс, %	96,3 ± 0,9	82,7 ± 2,5	< 0,001
АЧТВ, с	27,1 ± 0,2	33,1 ± 0,5	< 0,001
Фибриноген, г/л	3.8 ± 0.1	2,81 ± 0,1	< 0,001
Калий, ммоль/л	4,7 ± 0,1	4,4 ± 0,1	< 0,01
Натрий, ммоль/л	138,1 ± 0,1	141,9 ± 0,2	< 0,001

Таблица 3 / Table 3

Динамика биохимических показателей крови пациентов контрольной группы в течение 3 мес наблюдения

Changing in serum biochemistry findings in patients of control group during three months follow-up

Показатель	Исходный (n = 10)	Спустя 3 мес (n = 10)	р
Креатинин, мкмоль/л	108,0 ± 1,2	107,4 ± 3,0	>0,05
Мочевина, ммоль/л	6,11 ± 0,14	5,93 ± 0,18	> 0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58,2 ± 3,6	60,7 ± 4,2	> 0,05
Общий белок	73,9 ± 0,2	72,2 ± 0,5	< 0,05
Альбумин, г/л	46,0 ± 0,7	44,9 ± 0,4	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,80 ± 0,13	5,35 ± 0,21	> 0,05
Протромбиновый индекс, %	96,3 ± 0,9	94,8 ± 1,5	> 0,05
АЧТВ, с	33,3 ± 0,3	33,7 ± 0,3	> 0,05
Фибриноген, г/л	3,84 ± 0,15	3,63 ± 0,13	> 0,05
Калий, ммоль/л	4,60 ± 0,13	4,62 ± 0,13	> 0,05
Натрий, ммоль/л	140,00 ± 0,43	140,40 ± 0,49	> 0,05

сиропа на основе касатика тонколистного представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют об изменении биохимических параметров крови, произошедших в течение 3 мес на фоне приема сиропа на

основе касатика тонколистного. В первую очередь следует отметить динамику показателей, характеризующих выделительную функцию почек: снижение уровней креатинина и мочевины. Следует отметить, что степени изменения уровней креати-

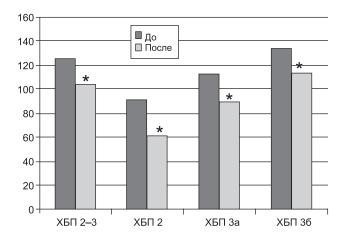


Рис. 1. Показатели креатинина крови у пациентов основной группы до и после курса лечения.

Figure 1. Serum creatinine level in patients of studied group before and after treatment

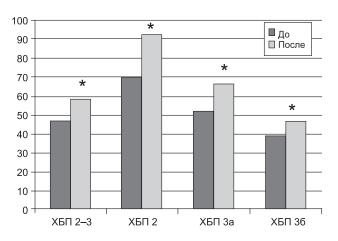


Рис. 3. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов основной группы до и после курса.

Figure 3. Glomerular filtration rate in patients of studied group before and after treatment

нина и мочевины различались в зависимости от стадии процесса (рис. 1, 2).

СКФ у пациентов с ХБП С2 ст. возросла с 69,5 до 91,6 мл/мин/1,73 м² (р < 0,01); у пациентов с ХБП С3а ст. – с 51,1 до 66,1 мл/мин/1,73 м² (р < 0,05); у пациентов с ХБП С3б ст. – с 38,1 до 46,4 мл/мин/1,73 м² (рис. 3).

После курса приема сиропа на основе касатика тонколистного произошло статистически значимое повышение уровня общего белка и альбумина, снижение уровня холестерина. Отчетливо прослеживается также изменение свертывающей активности крови: АЧТВ увеличилось, снизились показатели протромбинового индекса и фибриногена (табл. 2, 4).

В контрольной группе за 3 мес наблюдения выявлены достоверные изменения только по двум биохимическим параметрам: произошло сниже-

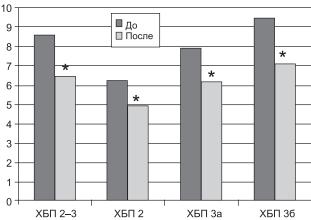


Рис. 2. Показатели мочевины крови у пациентов основной группы до и после курса лечения.

Figure 2. Serum urea level in patients of studied group before and after treatment

ние общего белка в крови и альбумина. Остальные параметры существенно не изменились, сохранялось снижение СКФ (табл. 3, 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современное понятие «нефропротективная терапия» включает комплекс немедикаментозных и медикаментозных мер, направленных на замедление прогрессирования ХБП. К ним относятся низкосолевая диета, нормализация массы тела, отказ от курения, коррекция углеводного, белкового, жирового, обменов, лечение препаратами, подавляющими активность системы ренинангиотензин-альдостерон (РААС). Основой менефропротективной дикаментозной являются препараты, блокирующие РААС, - ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 (БРА). При всех положительных эффектах этих препаратов нельзя не отметить побочные эффекты ингибиторов АПФ – сухой кашель, ангионевротический отек, гиперкалиемия, угнетение гемопоэза. Известно, что переносимость БРА лучше, так как они не участвуют в метаболизме брадикинина. Однако необходимость разработки новых препаратов, замедляющих процесс снижения функции почек у пациентов с нефропатиями на ранних стадиях процесса, остается актуальной.

Известно, что при лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей в народной медицине широко применяют растительные средства (толокнянка, зверобой, золототысячник, розмарин и т.д.). На их основе разработаны ряд лекарственных препаратов. Доказана эффективность этих лекарств при лечении инфекционных процессов мочевой системы. В показаниях к их применению

Таблица 4 / Table 4
Биохимические показатели крови пациентов в основной и контрольной группах
Serum biochemistry parameters in patients of studied and control group

Показатель	Группа	До (M ± m)	После (M ± m)	р
Креатинин, мкмоль/л	Основная	129,6 ±4,8	108,8 ± 5,0	<0,01
	Контроль	108,0 ± 1,2	107,4 ± 3,0	
Мочевина, ммоль/л	Основная	8,69 ± ,50	6,78 ± 0,19	<0,001
	Контроль	6,11 ± 0,14	5,93 ± 0,18	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Основная	44,8 ± 2,2	55,1 ± 3,5	<0,05
	Контроль	58,2 ± 3,6	60,7 ± 4,2	
Общий белок, г/л	Основная	$72,7 \pm 0,9$	77.9 ± 0.8	<0,001
	Контроль	73.9 ± 0.2	$72,2 \pm 0,5$	<0,01
Альбумин, г/л	Основная	$44,4 \pm 0,7$	47,9 ± 1,0	p<0,01
	Контроль	46,0 ± 0,3	44,9 ± 0,4	<0,05
Холестерин, ммоль/л	Основная	$6,38 \pm 0,08$	5,09 ± 0,11	<0,001
	Контроль	$5,80 \pm 0,13$	5,35 ± 0,21	
Протромбиновый индекс, %	Основная	96,3 ± 0,9	82,7 ± 2,5	<0,001
	Контроль	98,0 ± 1,3	94,8 ± 1,5	
АЧТВ, с	Основная	27,1 ± 0,2	33,1 ± 0,5	<0,001
	Контроль	$33,3 \pm 0,3$	$33,7 \pm 0,3$	
Фибриноген, г/л	Основная	3,81 ± 0,11	2,81 ± 0,04	<0,001
	Контроль	3,84 ± 0,15	3,63 ± 0,13	
Калий, ммоль/л	Основная	4,77 ± 0,06	4,48 ± 0,06	<0,01
	Контроль	4,60 ± 0,11	4,62 ± 0,13	
Натрий, ммоль/л	Основная	138,10 ±0,12	141,90±0,21	<0,001
	Контроль	140,00 ± 0,43	140,40±0,49	

указаны антимикробное, противовоспалительное, антиадгезивное, спазмолитическое, мягкое мочегонное, но – не нефропротективное действие.

Проведенное нами клиническое исследование применения сиропа на основе касатика тонколистного в комплексном лечении пациентов с ХБП С2-3 стадии свидетельствует о его положительном влиянии на выделительную функцию почек. После проведённого трёхмесячного курса выявлено достоверное снижение уровней креатинина и мочевины сыворотки крови, увеличение СКФ, повышение уровня альбумина. Причем, эффективность снижалась по мере нарастания тяжести ХБП. В работе мы представили первые результаты исследования, свидетельствующие об оптимизации выделительной функции почек непосредственно после завершения курса лечения. Наблюдение за пациентами, включенными в исследование, продолжается. Это даст возможность оценить отдаленные результаты лечения, определить сроки проведения повторных курсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в течение 3 мес растительного средства на основе касатика тонколистного у пациентов с ХБП С2–3 стадий способствует улучшению выделительной функции почек, белкового и липидного обмена, стабилизации свертываю-

щей системы крови. Растительное средство на основе касатика тонколистного хорошо переносят пациенты, оно не оказывает побочных действий. Препарат целесообразно назначать курсами продолжительностью 3 мес пациентам с ХБП С2–3 стадий различной этиологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Алексеев ВС, Корнева МВ, Шишкина МА, Шнайдер ДД. Справочник БАДов. Hayчная книга 2013; 417 [Alekseev VS, Korneva MV, Shishkina MV, Shnajder DD. Spravochnik-badov. Nauchnaya kniga, 2013; 417]
- 2. Кириллов ВИ, Богданова НА. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности растительного препарата Канефрон Н в нефрологии детского возраста. *РМЖ* 2015; 28: 1710–1714 [Kirillov VI, Bogdanova NA. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie effektivnosti rastitelnogo preparata Kanefron N v nefrologii detskogo vozrasta. RMZH 2015;28:1710–1714]
- 3. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша, СПб., 2012 [Nacionalnye rekomendacii. Xronicheskaya bolezn pochek: osnovnye principy skrininga diagnostiki profilaktiki i podhody k lecheniyu, Levsha, Sankt-Peterburg, 2012]
- 4. Ибн Сина (Авиценна). *Канон врачебной науки*. Изд. Академии наук Узбекской ССР, Ташкент, 1960: T.V; 21, 23, 27, 107, 135, 159, 160, 166, 222, 226. [Ibn-sina (Avicenna). Kanon vrachebnoj nauki. lzd.akademii nauk uzbekskoj ssr. Tashkent 1960: T.V; 21, 23, 27, 107, 135, 159, 160, 166, 222, 226]
- 5. Асеева ТА, Баторова СМ, Яковлев ГП. Использование опыта традиционной тибетской медицины при разработке новых лекарственных средств. Вестник БНЦ СО РАН 2012; 3(7): 267–275 [Aseeva TA, Batorova SM, Yakovlev GP. Ispolzovanie opyta tradicionnoj tibetskoj mediciny pri razrabotke novyh lekarstvennyh

sredstv. Vestnik BNC SO RAN 2012; 3(7):267-275]

- 6. Лигаа У. Лекарственные растения и рецепты из растительного сырья, применяемые в монгольской традиционной медицине. Улан-Батор 1997; (2): 395 [Ligaa Y. Lekarstvennye rasteniya i recepty iz rastitelnogo syrya primenyaemye v mongolskoj tradicionnoj medicine. Ulan-Bator1997;(2):395]
- 7. Shatar S, Altansetsetseg Sh, Javzmaa N et al. The Essential Oils of Some Traditional Plants from Mongolia. Materials of the III International Scientific Conference Traditional Medicine: a Current Situation and Perspectives of Development (Ulan-Ude) 2008; 41–42
- 8. Shatar S, Javzmaa N, Radnaeva LD et al. Chemotypical Character of the Essential Oils from Some Imported Plants Used in Mongolian Traditional Medicine. Materials of the III International Scientific Conference (Ulan-Ude) 2008; 43–44
- 9. Уминский АА, Хавестен БХ, Баканёва ВФ. *Биохимия* флавоноидов и их значение в медицине. Пущино 2007; 262. [Uminskij AA, Xavesten BX, Bakanyova VF. Biohimiya flavonoidov I ih znachenie v medicine. Pushhino 2007; 262]
- 10. Болдсайхан Б. Монгол орны эмийн ургамлын нэвтэрхий толь. Монгол улсын шинжлэх ухаан, технологийн их сургуулийн. Улаанбаатар, 2004; 274 [Boldsajhan B. Mongol orny emijn urgamlyn nevterhij tol. Mongol ulsyn shinzhleh uhaan tehnologijn ih surguulijn. Ulaanbaatar 2004; 274]
- 11. Хурелбаатар Л, Бадамцэцэг Б, Гомжин АМ и др. Лекарственное средство с нефропротекторным действием и способ его получения. Патент на изобретение. Дата публикации 10.12.2014 [Xurelbaatar L, Badamceceg B, Gomzhin AM I dr. Lekarstvennoe sredstvo s nefroprotektornym dejstviem I sposob ego polucheniya. Patent na izobretenie. Data publikacii 10.12.2014]
- 12. Величковска ЛН, Солёнова ЕА. Влияние препарата «Нефромон» на динамику биогенных аминов при хроническом пиелонефрите. *Acta medica Eurasica* 2017; 3: 18–24 [Velichkovska LN, Solyonova EA. Vliyanie preparata Nefromon na dinamiku biogennyh aminov pri hronicheskom pielonefrite. Acta medica Eurasica 2017; 3:18–24]
- 13. Эфрон Б. *Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа*. М., 1988; 214–248. [Efron B. Netradicionnye metody mnogomernogo statisticheskogo analiza. M., 1988; 214–248]

Сведения об авторах:

Проф. Леонтьева Наталия Владимировна, д-р мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: +7(812) 543-05-86; e-mail: leontyevanv@mail.ru

Prof. Natalia V. Leontyeva MD, PhD, DMedSci Affiliations: 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevsky Ave 47, Pavilion18. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Internal Medicine and Nephrology. Phone: +7(812)543-05-86; e-mail: leontyevanv@mail.ru

Гербекова Ирина Джашауовна, канд. мед. наук

369000, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, ул. Гвардейская, д. 1. Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница, главный врач. Тел.: +7(8782) 20-44-43

Irina D. Gerbekova, MD, PhD

Affiliations: 369000, Russia, Karachay-Cherkess Republic, Cherkessk, ul. Guards, house 1. Karachaevo-Circassian Republican Clinical Hospital, Chief Physician. Phone: +7(8782) 20-44-43

Борлакова Люаза Мухтаровна, канд. мед. наук

369000, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, ул. Гвардейская, д. 1. Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница, заведующая отделением экстренного диализа, врач-нефролог консультативной поликлиники. Тел.: +7(8782) 20-44-43

Lyuaza M. Borlakova, MD, PhD

Affiliations: 369000, Russia, Karachay-Cherkess Republic, Cherkessk, ul. Guards, house 1. Karachaevo-Circassian Republican Clinical Hospital, head of the emergency dialysis department, a nephrologist at an advisory polyclinic. Phone: +7(8782) 20-44-43

Лянгузов Андрей Викторович

199178, Россия, Санкт-Петербург, 10-я линия В.О., д. 33/35. Факультет географии и геоэкологии, Санкт-Петербургский государственный университет, ресурсного центра «Обсерватория экологической безопасности», ведущий специалист. Тел.: +7(812) 324-12-70; e-mail: andrey.lyanguzov@spb.ru Andrej Yu. Lyanguzov

Affiliations: 199178, Russia, St. Petersburg, 10th line of VO, 33/35, Faculty of Geography and Geoecology. St. Petersburg State University, Resource Center "Observatory of environmental safety", leading specialist. Phone: 7(812) 324-12-70; e-mail: andrey.lyanguzov@spb.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.12.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 27.12.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 © А.А.Вялкова, В.А.Гриценко, 2018 УДК 616.61 : 616.9-053.2-07-08

Для цитирования: Вялкова AA, Гриценко BA. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. Нефрология 2018; 22 (3): 72-87

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87

For citation: Vyalkova AA, Gritsenko VA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. Nephrology (Saint-Petersburg)

2018; 22 (3): 72-87 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87

A.A. Вялкова 1,* , B.A. Гриценко 2

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра факультетской педиатрии, эндокринологии Оренбургского государственного медицинского университета; ²лаборатория клеточного симбиоза Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

A.A. Vyalkova¹, V.A. Gritsenko²

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RENAL DISEASE IN CHILDREN

¹Department of Faculty Pediatrics, Endocrinology of Orenburg State Medical University, ²Laboratory of Cellular Symbiosis of Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

РЕФЕРАТ

Инфекция мочевой системы является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. В настоящее время отмечается рост частоты прогрессирующих форм ренальной инфекции в детском и подростковом возрасте. До настоящего времени остается нерешенным вопрос о выявлении источника инфицирования и определении истинного возбудителя пиелонефрита, критериях ранней диагностики ренальной инфекции, а также базисной терапии пиелонефрита. Успехи в диагностике и лечении пиелонефрита в значительной степени зависят от глубины и точности знаний об этиологии и механизмах развития ренальной инфекции [1, 2]. В статье представлены современные данные о клинических особенностях течения инфекции мочевой системы, этиологии и патогенетических механизмах формирования ренальной инфекции у детей, критериях диагностики, подтверждающих источник инфицирования органов мочевой системы и структурно-функциональные показатели изменения тубулоинтерстициальной ткани почек с вовлечением чашечно-лоханочной системы, кровеносных и лимфатических сосудов почек. Предложен этиологический подход к диагностике и лечению пиелонефрита с учетом патогенетических механизмов формирования ИМС, выбору лечебной тактики ведения детей с ренальной инфекцией.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, пиелонефрит, дети, лечение

ABSTRACT

Microbial-inflammatory diseases of the urinary system are one of the most pressing health and social problems. Currently, there is an increase in the frequency of progressive forms of urinary tract infection in childhood and adolescence. Up to the present time remains the issue of criteria for early diagnosis of renal infection, sources of infection, verification of the source of the causative agent of pyelonephritis, mechanisms of formation and progression of IMS, and the basic treatment of pyelonephritis. Advances in the diagnosis and treatment of pyelonephritis is significantly associated with the depth and precision of knowledge about the etiology and mechanisms of development of renal infection. The article presents modern data on the etiology and pathogenetic mechanisms of forming renal infection in children. Described clinical features of urinary tract infection. Discussed diagnostic criteria, based on data of complex studies to confirm the source of infection of the urinary system and structural-functional criteria changes tubulo-interstitium of kidney with involvement of the Cup-pelvis-plating system, blood and lymph vessels of the kidneys. Proposed etiologic approach to diagnosis and treatment, taking into account the pathogenetic mechanisms of the formation of IMS and morpho-functional approach to the prediction of the flow and the choice of tactics of management of children with renal infection.

Keywords: urinary tract infection, pyelonephritis, children, treatment

В структуре заболеваний детского возраста инфекция мочевой системы (ИМС) занимает веду-

щее место и диагностируется в 18,0–40,0 случаях на 1000 детского населения [3]. Частота ИМС в периоде новорожденности составляет 1,0–3,4%. У недоношенных и детей, рожденных с большой массой тела, ИМС диагностируется в 2,4–3,4% и

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

в 0,7% — у здоровых новорожденных. Микробновоспалительные заболевания органов мочевой системы (ОМС) являются одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. В последние годы отмечается рост частоты инфекции мочевой системы в детском и подростковом возрасте. Среди детей первых месяцев жизни заболевание встречается в 5 раз чаще у мальчиков, преимущественно на фоне врожденных аномалий развития органов мочевой системы, ПМР. Со второго полугодия ИМС с одинаковой частотой выявляется как у мальчиков, так и у девочек; среди заболевших в возрасте от 2 до 15 лет преобладают девочки в соотношении 7:1 [3, 4].

Термин ИМС объединяет группу микробновоспалительных заболеваний ОМС, включающих ренальный уровень – пиелонефрит (ПН), мочевыводящие пути – мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, а также изолированную бактериурию (ИБУ) [2, 3, 5].

С позиции эмбриогенеза почки является закономерным необходимость выделения ренального уровня ИМС с внутрипочечной системой мочеобразования и мочевыведения (собирательные трубочки, почечные чашечки, почечные лоханки, рис. 1) и инфекции мочевыводящих путей (мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал) [6]. Европейская ассоциация детских урологов (2009 г.) выделяет формы пиелонефрита: неосложненная и осложненная, ассоциированные с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), аномалией органов мочевой системы (АОМС), уролитиазом и другими механизмами [7].

Инфекция мочевой системы (ИМС) — инфекционно-воспалительный процесс в мочевом тракте без указания уровня поражения мочевой системы [8].

Инфекция мочевыводящих путей — инфекционно-воспалительный процесс в мочевыводящих путях (лоханка, мочеточники, мочевой пузырь, уретра) без вовлечения почечной паренхимы [4, 9].

Цистит (острый, хронический) – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, сопровождающееся нарушением его функции [4].

Пиелонефрим (ПН, ренальная инфекция) – неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани и вовлечением чашечно-лоханочной системы почек, кровеносных и лимфатических сосудов [4, 10, 11, 12]. Пиелонефрит рассматривается как стадийный процесс, характеризующийся тубулоинтерсти-

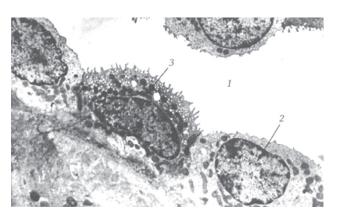


Рис. 1. Собирательные трубочки, почечные чашечки, почечные лоханки.

Figure 1. Collective ducts, calyces, pelves.

циальным воспалением с периодическими атаками бактериальной инфекции [13, 14]. Именно абактериальное интерстициальное воспаление является основой для наслоения микробновоспалительного процесса в почках, а наблюдаемое бактериальное поражение интерстиции чаще является вторичным

Кодирование по МКБ-10 (1989) [15]

N10 – Острый тубулоинтерстициальный нефрит;

N11 – Хронический тубулоинтерстициальный нефрит;

N11.0 – Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом;

N11.1 – Хронический обструктивный пиелонефрит;

N11.8 – Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты;

N11.9 – Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный;

N12 – Тубулоинтерстициальный нефрит, неуточненный как острый или хронический;

N13.6 – Пионефроз;

N30.0 – Острый цистит;

N30.1 – Интерстициальный цистит (хронический):

N39.0 – Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации;

Р39.3 – Неонатальная инфекция мочевых путей; R82.7 — Отклонения от нормы, выявленные при микробиологическом исследовании мочи.

Классификация

Классификация пиелонефрита, принятая на Всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит» в 1980 г., представлена в табл. 1 [4].

Клинико-микробиологическая классификация изолированной бактериурии представлена в табл. 2.

Ключевым лабораторным показателем, под-

Таблица 1 / Table 1

Классификация пиелонефрита [4] Classification of pyelonephritis [4]

Форма пиелонефрита	Активность болезни	Функция почек
1. Острый	1. Активная стадия	Сохранение функции почек
	2. Неактивная стадия	Нарушение функции почек
	3. Реконвалесцент острого пиелонефрита	ОПП
2. Хронический:	1. Стадия обострения	Сохранная функция почек
а) Первичный (необструктивный)	2. Стадия частичной клинико-лабораторной	Начальное снижение функции почек
б) Вторичный (обструктивный, дис-	ремиссии	ОПП
метаболический)	3. Полная клинико-лабораторная ремиссия	тПН

Таблица 2 / Table 2

Клинико-микробиологическая классификация бактериурии [2,11,16, 17] Clinical and microbial classification of bacteriuria [2,11,16, 17]

Группирующие	Варианты бактериурии с учетом
признаки бактериурии	градации группирующего признака
1. Бактериурия по течению	1.1. Эпизодная (однократная)
	1.2. Рецидивирующая (периодически регистрируемая в течение 1 мес и более):
	1.2а. – со сменой вида уромикрофлоры
	1.2б. – без смены вида уромикрофлоры
	1.3. Персистирующая (постоянно регистрируемая в течение 1 мес и более):
	1.3а. – со сменой вида уромикрофлоры
	1.3б. – без смены вида уромикрофлоры
2. Бактериурия по степени	2.1. Низкая степень (<1000 КОЕ в 1 мл)
обсемененности	2.2. Средняя степень (<100 000 КОЕ в 1 мл)
	2.3. Высокая степень (100 000 КОЕ и более в 1 мл)
3. Бактериурия по структуре	3.1. Монофлора (однотипные микроорганизмы)
урофлоры	3.2. Микст-флора (ассоциации микроорганизмов)
4. Бактериурия по видовому	4.1. Бактериальные агенты:
составу уромикрофлоры и	4.1.1. – грамнегативные аэробные палочки (энтеробактерии, псевдомонады и др.)
других паразитов	4.1.2. – грампозитивные кокки (энтерококки и др.)
	4.1.3. – микобактерии туберкулеза
	4.1.4. – хламидии, микоплазмы
	4.1.5. – анаэробные неспорообразующие бактерии
	4.1.6. – L-трансформированные формы бактерий
	4.2. Небактериальные паразиты: вирусы (вирусурия), грибы (микоурия), простейшие (проти-
	стурия); гельминты или их яйца (гельминтурия)
5. Бактериурия по наличию	5.1. Микрофлора без маркеров уропатогенности
у флоры маркеров уропато-	5.2. Микрофлора с маркерами уропатогенности:
генности	5.2а. – с отдельными маркерами уропатогенности
	5.2б. – с комплексом маркеров уропатогенности
6. Бактериурия по исходу	6.1. Благоприятный исход:
	6.1а. – санация уротракта без лечения
	6.16. – санация уротракта в результате лечения
	6.2. Неблагоприятный исход:
	6.2а. – переход в рецидивирующую бактериурию
	6.2б. – переход в персистирующую бактериурию
7. Бактериурия по отноше-	7.1. Симптом патологии нижних отделов уротракта (уретрит, простатит, цистит и др.)
нию к патологии	7.2. Симптом патологии почек (пиелонефрит, абсцесс почки, апостематозный нефрит и др.)
	7.3. Симптом экстранефроурологической патологии (бактериемия, дисбактериоз кишечника,
	стресс и др.)

тверждающим инфицирование мочевой системы, является бактериурия (см. рис. 2). Известно, что бактериурия расценивается как этиологически значимая при микробной обсемененности мочи патогенной урофлорой, обладающей признаками вирулентности и способностью к персистенции независимо от степени бактериальной обсемененности мочи. Имеется несоответствие степени бактериурии и выраженности клинической симптоматики инфекции мочевой системы [2].

Этиологический подход к диагностике ренальной инфекции мочевой системы является основой ее успешного лечения. Приоритетными возбудителями пиелонефрита являются энтеробактерии, энтерококки; при гнойно-воспалительных заболеваниях — золотистые стафилококки. Минорные уробактерии — коагулазоотрицательные стафилококки, псевдомонады и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии в сочетании с грибами рода Candida [2, 18]. Мониторинг видо-



Рис. 2. Клинико-микробиологическая классификация бактериурии [11, 17]. Figure 2. Clinical and microbial classification of bacteriuria [11, 17]

вой принадлежности уроизолятов микроорганизмов позволяет оценить эффективность терапевтических и профилактических мероприятий, в том числе осуществить контроль за сменой вида возбудителя. Роль бактериального воздействия в развитие ПН обусловлена наличием у них вирулентных (способность проникать в макроорганизм) и патогенных (способность вызывать патологический процесс) свойств [19].

Этиология

Неосложненный пиелонефрит более чем в 95% случаев вызывается одним микроорганизмом, наиболее часто из семейства Enterobacteriaceae. Основным возбудителем являются E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis, Proteus spp. – 60–87,3%, реже – S. saprophyticus (3–5%) и др. (рис. 3) [2, 12].

При осложненных ренальных инфекциях частота выделения Е. coli уменьшается. Чаще встречаются другие возбудители — Proteus spp., Pseudomonas spp., Klebsiella spp., грибы (преимущественно С. albicans, особенно при сахарном диабете). Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% вызывается S. aureus.

В настоящее время более половины штаммов E. coli при ИМС у детей приобрели устойчивость к амоксициллину и бисептолу, однако сохраняют умеренную чувствительность к амоксициллину/ клавуланату [4, 20].

Среди многочисленных ведущих (патогенетических и этиологических) факторов, обусловливающих развитие ренальной инфекции, приоритетное значение имеют факторы, приводящие к нарушению уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, уролитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря), и биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань (факторы уропатогенности микроорганизмов) [21, 37, 38].

Эндогенные факторы риска [22] Факторы риска, связанные с органами мо-

Факторы риска, связанные с органами мочевой системы (ОМС):

- ПМР с нарушением уродинамики;
- аномалии развития ОМС с нарушением уродинамики;
 - обменные нефропатии (уролитиаз);
 - гипоплазия почек и дисплазия ОМС.

Факторы риска, не связанные с органами мочевой системы [20]:

- нарушения микробиоты кишечника и периуретеральной зоны, запоры, энтеробиоз;

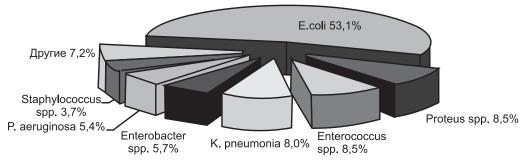


Рис. 3. Структура возбудителей хронического пиелонефрита у детей [2]. Figure 3. Spectrum of chronic pyelonephritis causative microorganism in children [2]

- пол ребенка;
- интеркуррентные заболевания (ОЖКЗ, OPBИ);
 - хронические очаги инфекции.

Экзогенные инициирующие факторы риска [21]

- инфицирование уропатогенной флорой;
- искусственное вскармливание грудных детей (снижение sIgA в крови и моче);
- несбалансированное питание (камнеобразование);
- профессиональные вредности и вредные привычки родителей (аномалии ОМС, гипоксия плода, ВУИ);
- неблагоприятная экология (частота патологии ОМС у детей в экологически неблагоприятных регионах при воздействии тяжелых металлов в 3 раза выше общепопуляционной (184,7–210,0 на 1000 детского населения).

Патогенез

Механизмы инфицирования мочевой системы многочисленны и разнообразны. Это относится к нарушениям уродинамики при аномалиях органов мочевой системы, рефлюкс-уропатии, уролитиазе, а также факторам, способствующим активации аутоинфекта при нарушении микробиоты кишечника [22, 23].

В основе патогенеза ПН лежат паразитогостальные взаимоотношения, характер которых зависит как от состояния иммунобиологической реактивности (восприимчивости), так и биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов (рис. 4, 5).

Комплекс свойств инфекционного фактора, реализующего их «иммунорезистентность» и персистирование в организме хозяина, является составным компонентом патогенного потенциала возбудителей ПН [2, 19, 24]. Ведущие механизмы и факторы уропатогенности бактерий в соответствии с этапами патогенеза ИМС представлены в табл. 3.

Пиелонефрит — это вариант эндогенной инфекции, возбудителями которой являются комменсальные варианты бактерий, принадлежащие к виду условно-патогенных. Они способны продолжительное время обитать в различных биотопах тела человека и при определенных ситуациях транслоцироваться во внутреннюю среду макроорганизма, инфицируя его органы и ткани. В фенотипическом плане такие бактерии отличаются от представителей нормальной микрофлоры человека по комплексу факторов патогенности, что можно использовать в клинической практике для идентификации возбудителя соответствующей па-



Рис. 4. Патогенез инфекций мочевой системы [17, 23]. Figure 4. Urinary tract infection pathway [17, 23]

Таблица 3 / Table 3

Ведущие механизмы и факторы уропатогенности бактерий (в соответствии с этапами патогенеза ИМС) [2, 19, 24]

Main mechanisms and factors of bacteria uropathogenicity (according to urinary tract infection pathway stages) [2, 19, 24]

		×
Этапы патогенеза уроинфекций	Основные функции механизмов и факторов уропатогенности	Ведущие механизмы и факторы уропато-генности микроорганизмов
Пребывание уропатогенов в исходном биотопе (преморбидный этап)	Формирование источника уропатогенов	Механизмы выживания уропатогенов в конкретных биотопах макроорганизма
Миграция уропатогенов в органы мочевой системы (этап транслокации)	Преодоление иммунобиологических барьеров организма хозяина	- Факторы инвазии - Механизмы иммунорезистентности
Заселение уропатогенами органов мочевой истемы (этап колонизации)	Приспособление к специфическим условиям мочевой системы	- Факторы адгезии - Толерантность к физико-химическим факторам мочи - Метаболические особенности
Инициация воспалительного процесса в органах мочевой системы (этап альтернации)	Репродукция уропатогенов с повреждением тканей	Механизмы иммунорезистентности Продукция гистоповреждающих субстанций
Переживание уропатогенов в органах мочевой системы (этап персистенции)	Сохранение жизнеспособности уропатогенов	Морфофункциональные механизмы пер- систенции

тологии. В то же время, для реализации возбудителями своего патогенного потенциала и развития заболевания требуются дополнительные условия (эндо- и экзогенные факторы риска), присутствие источника потенциальных патогенов (нарушение микроэкологии кишечника), провоцирующих транслокацию патогенов во внутреннюю среду; наличие инициирующих морфофункциональных факторов, иммунодефицитного состояния, облегчающих бактериальную колонизацию инфицированной ткани, способствующих развитию в ней воспалительной реакции с явлениями альтерации, благоприятствующих персистенции возбудителей и хронизации патологического процесса (рис. 4) [2, 19, 24, 25].

Примеры диагнозов

Аномалия органов мочевой системы: врождённый правосторонний гидронефроз. ПМР 3 степени справа. Хронический вторичный обструктивный пиелонефрит, клебсиеллезной этиологии, обострение. Прогрессирование: правосторонняя рефлюкс-нефропатия. ХБП С2А1 стадии.

Хронический вторичный дисметаболический пиелонефрит, эшерихиозной этиологии, обострение с нарушением функции почек. Хроническая болезнь почек C1A1 стадии.

Хронический фолликулярный цистит, эшерихиозной этиологии, обострение.

Клинические критерии поражения почек [26]:

- гипертермия выше 38 °C, болевой синдром поясничной локализации, эндогенная интоксикация;
- пиурия (бактериурия, нейтрофильная лейкоцитурия);

- протеинурия;
- нарушение тубулярных функций (концентрационной, ацидо-, -аммониогенеза);
- структурные изменения ТИТП по эхографическим показателям (УЗИ почек).

Клинические критерии поражения мочевыводящих путей:

- дизурия, поллакиурия;
- бактериурия;
- нейтрофильная лейкоцитурия;
- микрогематурия.

Клинико-параклиническая диагностика ИМС [1, 27], рис. 6, табл. 4.

Визуализирующие методы диагностики у детей с ИМС [28]

- УЗИ почек и мочевого пузыря необходимо выполнять всем детям для диагностики анатомических аномалий ОМС.
- Цистоуретерография для диагностики рефлюкс-уропатий у детей рекомендуется после первого (мальчики) или второго (девочки) эпизода ИМС.

Показана:

- если при проведении УЗИ почек и мочевого пузыря выявляются гидронефроз, склерозирование или другие признаки ПМР или обструктивной уропатии;
 - при повторных фебрильных ИМС.

Особое значение имеют специальные методы исследований для выявления ренального поражения:

- эхографические (УЗИ почек и мочевого пузыря);
- допплерографические (в режиме цветового допплеровского картирования);

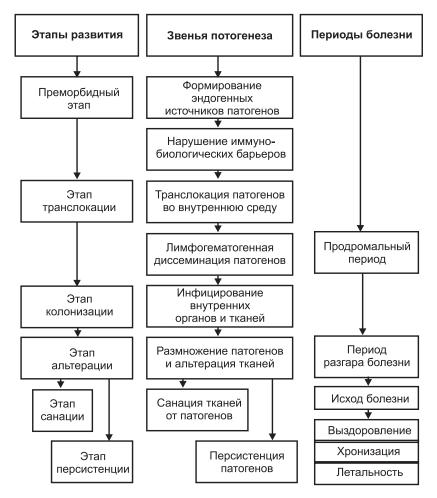


Рис 5. Основные звенья патогенеза, этапы развития и клинические периоды эндогенной инфекционно-воспалительной патологии [11,17].

Figure 5. Endogenic urinary tract infection: main stages in pathway and clinical course [11, 17]

- рентгеноконтрастные (в том числе с контрастированием сосудов ангиографические);
 - эндоскопические (цистоскопия);
 - уродинамические (урофлоуметрия);
- радиоизотопные (используются широко при изолированной гематурии лейкоцитурии, признаках ИМС).

Ранняя диагностика пиелонефрита основывается на выявлении факторов риска (инициирующих, модулирующих) и данных комплексного обследования, подтверждающих инфицирование органов мочевой системы патогенной урофлорой, источник инфицирования, наличие структурнофункциональных изменений тубулоинтерстициальной ткани почек, определении формы, фазы заболевания и функционального состояния почек [29].

Микционная цистография применяется специалистами для выявления пузырномочеточникового рефлюкса (ПМР) и его степени, уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры. Проведение цистографии показано в стадии ремиссии всем детям до 2 лет после фебрильного

эпизода ИМС при наличии патологических изменений при УЗИ (изменение эхогенности интерстиция, размеров почки, признаки асимметрии почек, дилатация чашечно-лоханочной системы и др.), а также детям с рецидивирующим течением ИМС [26, 27].



Рис. 6. План обследования ребенка с ИМС [27]. Figure 6. Diagnostic approach in child with UTI [27]

Статическая нефросцинтиграфия проводится с использованием радиофармпрепарата ДМСК (димеркаптосукциновая кислота — DMSA) для выявления очагов нефросклероза. Динамическая нефросцинтиграфия (с радиофармпрепаратом «Технемаг») рекомендуется для оценки уродинамики, выявления ПМР. Европейские эксперты рекомендуют после первого эпизода фебрильной ИМС провести микционную цистографию, статическую и динамическую нефросцинтиграфию с учетом возраста и клинической картины.

При оформлении клинического диагноза необ-

- генетика – по показаниям

ходимо указать выделенный у конкретного пациента истинный возбудитель болезни (по результатам бактериологического исследования мочи) для оптимизации этиологической диагностики инфекции органов мочевой системы. Целесообразно при формулировании диагноза пиелонефрита или изолированной бактериурии указывать вид патогена и источник инфицирования, поскольку хроническое течение пиелонефрита у большинства пациентов поддерживается персистенцией возбудителя в кишечнике как в активную стадию заболевания, так и в ремиссию патологического

Таблица 4 / Table 4

Клинико-параклиническая диагностика Clinical diagnostics in UTI

Обязательные методы	Дополнительные методы
1. Анамнез (выявление факторов риска, в том числе наследственный, медико-биологический анамнез у матери, инфекционный, аллергологический) 2. Клиническое обследование 3. Лабораторные исследования для выявления микробновоспалительного процесса и его активности: - клинический анализ крови - биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, СРБ) - общий анализ мочи - анализ мочи по Нечипоренко при минимальных изменениях в общем анализе мочи - посев мочи и кала на флору и антибиотикограмма мочи - кал на дисбактериоз по показаниям - определение солей в общем анализе мочи	- при хроническом течении процесса, отсутствии эффекта от «традиционной терапии» — исследование на хламидии, микоплазмы, грибы, вирусы методом ПЦР, ИФА, цитологически - определение показателей синдрома эндогенной интоксикации и сенсибилизации организма: * лейкоцитарный индекс интоксикации * средние молекулы * аллергический лейкоцитоз с бактериальными антителами и токсинами - исследование иммунного статуса у детей с хроническим течением заболевания и дисфункцией иммунитета - биохимический анализ мочи (суточная экскреция белка, оксалатов, уратов, кальция, фосфора, показателей нестабильности цитомембран — этаноламин
4. Лабораторные исследования для характеристики функционального состояния почек: - уровень креатинина, мочевины, калия, натрия, цистатина в крови - клиренс эндогенного креатинина и расчет СКФ по Шварцу - исследование рН мочи, титруемой кислотности - определение аммониогенеза - проба Зимницкого - контроль диуреза	- проба Зимницкого с сухоядением - проба с фуросемидом и водной нагрузкой
- ритм спонтанных мочеиспусканий 5. Инструментальные исследования: - ультразвуковое исследование органов мочевой системы (почек, мочевого пузыря); - микционная цистоуретерография в периоде стихания активности - нефросцинтиграфия в периоде стихания активности - экскреторная урография в периоде стихания активности - по показаниям - цистоскопия по показаниям - суточный мониторинг АД – по показаниям	- УЗИ почечного кровотока с импульсной допплерографией - экскреторная урография с фуросемидовым тестом – при дилатации мочевыводящих путей - радионуклеидные исследования – непрямая ангиография (по показаниям) - цистоуретроскопия – по показаниям - функциональные методы исследования мочевого пузыря (урофлоуметрия) – по показаниям - КТ – по показаниям
6. Консультации специалистов: - уролога - гинеколога - окулиста - оториноларинголога - фтизиатра – по показаниям	- физиотерапевта - фтизиатра - клинического иммунолога - стоматолога - невролога

При лабораторном исследовании и проведении микробиологического анализа мочи необходимо определять вид возбудителя, вирулентность и персистентные свойства урофлоры (антилизоцимная, антикомплементарная, антиинтерцидная активность).

процесса, что определяет стратегию лечения и реабилитации пациента [25, 28].

Особенности ведения детей грудного и раннего возраста с ИМС [1, 30]

Возраст – до 3 мес

- При подозрении на ИМС (лихорадка, рвота, сонливость или беспокойство, отказ от еды) необходимо:
- срочно сделать микроскопию мочи (бактериурия, пиурия);
- направить мочу на бактериологическое исследование.
- Антибактериальная терапия по результатам микроскопии мочи

Возраст – от 3 мес до 3 лет

Имеется клиническая картина ИМС (лихорадка, дизурия, болевой синдром и др.):

- срочно сделать микроскопию и посев мочи;
- не дожидаясь результатов анализов начать AБT;

Симптомы не являются специфическими для ИМС:

- срочная микроскопия и посев мочи;
- если микроскопия невозможна скринингтесты (нитриты, эстераза);
- решение о назначении АБТ по результатам тестов.

Дифференциальный диагноз [1, 20]

Дифференциальный диагноз проводят с абактериальным ТИН, циститом, по показаниям – с туберкулезом почки.

Лечение

Лечение и профилактика инфекции мочевой

системы – самый сложный и неоднозначный вопрос в педиатрической нефрологии [2, 18].

Основные принципы терапии ИМС у детей (рис. 7):

- максимально раннее назначение антибактериальных препаратов;
 - учет чувствительности микроорганизмов;
- своевременное выявление и коррекция нарушений уродинамики;
- длительная антимикробная профилактика при ПМР и рецидивирующей ИМС;
- контроль функциональной способности кишечника;
- уменьшение дозы антибактериального препарата в зависимости от клиренса креатинина.

В лечении ренальной инфекции акценты должны быть переключены на патогенетические механизмы.

Цель лечения ренальной инфекции у детей [2, 31]:

- устранение симптомов заболевания и эрадикация возбудителя при остром эпизоде;
 - профилактика рецидивов ИМС;
- профилактика склеротических изменений в почках;
- коррекция сопутствующих урологических, обменных и других нарушений.

Лечебные мероприятия при пиелонефрите предусматривают [4, 27]:

- ликвидацию микробно-воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях;
- снижение интоксикации при высокой активности процесса;

Принципы этиотропной и патогенетической терапии ИМС

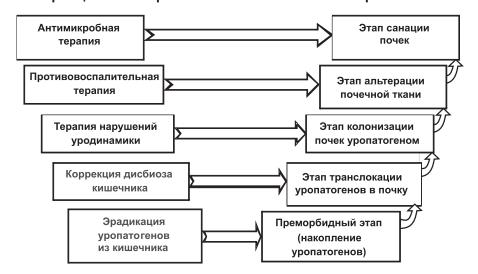


Рис. 7. Принципы этиотропной и патогенетической терапии ИМС [9, 23, 27]. Figure 7. Principles of UTI treatment based on etiology and pathogenesis [9, 23, 27]

- нормализацию уродинамики верхних и нижних мочевыводящих путей;
- повышение иммунологической реактивности организма ребенка;
 - нефропротективную терапию;
- преемственное (реабилитационное и противорецидивное) лечение с учетом риска прогрессирования;
- важным в клинической практике является предупреждение рецидива бактериальной инфекции: для снижения вероятности транслокации ки-

шечной микрофлоры и реинфицирования ОМС – коррекция дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза; эрадикация потенциальных возбудителей ИМС из кишечника.

Учитывается [4, 27]:

- состояние уродинамики (восстановление пассажа мочи);
- состояние внутрипочечного кровотока и кровотока органов малого таза (коррекция гемодинамики);
- моторика желудочно-кишечного тракта (нормализация моторики кишечника, желудка);

Таблица 5 / Table 5

Этиотропная терапия пиелонефрита [26] Pyelonephritis treatment based on etiology [26]

Микроорганизм	Препараты первого ряда	Альтернативная терапия
E. coli	«Защищенные» пенициллины ¹ Цефалоспорины 2–3-го поколения Нитрофурановые препараты	Карбопенемы Фторхинолоны ³
Proteus	Карбенициллин «Защищенные» пенициллины ¹ Цефалоспорины 2–3-го поколения Нитрофурановые препараты (фурамаг) Малоэффективные препараты налидиксовой кислоты ² Препараты пипемидиновой кислоты ² 8-оксихинолоны ² Ко-тримоксазол ²	Карбопенемы Уреидопенициллины⁴ Цефалоспорины 3-го поколения (другие) Аминогликозиды* Фторхинолоны³
Klebsiella	«Защищенные» пенициллины ¹ Цефалоспорины 2–3-го поколения Нитрофурановые препараты 8-оксихинолоны ²	Цефалоспорины 3-го поколения (другие) Карбопенемы Уреидопенициллины ⁴ Фторхинолоны ³
Enterobacter	Цефалоспорины 3–4-го поколения	Карбопенемы Уреидопенициллины⁴
Pseudomonas	Карбенициллин Цефтазидим Цефтриаксон Препараты налидиксовой кислоты ² Аминогликозиды *	Карбопенемы Аминогликозиды Уреидопенициллины ⁴ Фторхинолоны ³
Streptococcus	Полусинтетические пенициллины⁵ Цефалоспорины 2-3 поколения Макролиды	«Защищенные» пенициллины¹ Ванкомицин Рифампицин
Staphylococcus	Полусинтетические пенициллины Цефалоспорины 2–3-го поколения Макролиды пероральные	«Защищенные» пенициллины ¹ Макролиды парентеральные Ванкомицин Рифампицин ⁶
Chlamydia	Макролиды пероральные	Рифампицин ⁶ Фторхинолоны ³ Макролиды парентеральные Тетрациклин
Mycoplasma	Макролиды пероральные	Фторхинолоны ³ Макролиды парентеральные Рифампицин ⁶
Candida	Флуконазол	Амфотерицин В Кетоконазол

Примечание. К «защищенным» пенициллинам относятся: аугментин, амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота); уназин (ампициллин + сульбактам); тикарциллин + клавулановая кислота; пиперациллин + тазобактам. ²Данные препараты малоэффективны, их можно использовать только при легком варианте ИМС или в комбинации с другими антибиотиками (изза невысокой концентрации в крови). ³Фторхинолоны в педиатрической практике используются в исключительных случаях. ⁴К уреидопенициллинам относятся азлоциллин и пиперациллин. ⁵К полусинтетическим пенициллинам относятся: амоксициллин, оксациллин, карбенициллин, тикарциллин, «защищенные» пенициллины, уреидопенициллины. ⁶Римфампицин назначается в исключительных случаях из-за нефротоксичности, так как он является резервным противотуберкулезным препаратом с быстрым развитием резистентности микобактерий туберкулеза.

- состояние иммунной системы (иммуномодулирующая терапия);
 - обменные нарушения (коррекция обмена);
 - нейровегетативные нарушения (коррекция);
- патогенный потенциал микроорганизмов и факторы персистенции урофлоры.

Терапия пиелонефрита включала несколько этапов: этап подавления активного микробновоспалительного процесса с использованием этиологического подхода, этап патогенетического лечения на фоне стихания процесса с использованием антиоксидантной защиты и иммунокоррекции, этап противорецидивного лечения. Терапия при хроническом пиелонефрите включает все этапы лечения.

Задачи терапии [27, 32]:

- эрадикация инфекции;
- предотвращение бактериемии;
- улучшение клинического исхода заболевания;
- снижение вероятности поражения почек при острой фазе инфицирования;
 - снижение риска сморщивания почек.

Медикаментозное лечение зависит от характера и варианта течения заболевания и включает:

- противовоспалительную (антимикробную) терапию;
 - терапию коррекции нарушений уродинамики;
 - коррекцию дисбиоза кишечника;
 - эрадикацию уропатогенов из кишечника.

Для стабилизации эффекта на фоне приема антибиотиков применяется дисбиозкорригирующая терапия про- и пребиотиками.

Для эрадикации потенциальных уропатогенов из макроорганизма используются специальные антибактериальные схемы. Выбор антибактериального препарата представляется особенно важным в свете возрастающей резистентности многих уропатогенов к антибиотикам многих уропатогенов (табл. 5) [2, 4, 18, 33].

При выборе антибактериальных препаратов учитываются следующие требования:

- высокая чувствительность возбудителя к данному препарату;

Таблица 6 / Table 6

Оптимум pH мочи для некоторых антибактериальных препаратов Optimal urine pH for some antibiotics

Значение рН	Препарат
5–6	ампициллин, амоксициллин, нитрофурантоин (фурамаг)
6–9	Цефалоспорины, сульфаниламиды
8-9	Эритромицин

- отсутствие нефротоксичности;
- способность препарата быстро проникать в пораженные микробным воспалением органы и создавать в них терапевтические эффективные концентрации;
 - преимущественно бактерицидное действие;
- изменение активности при различных значениях рН мочи у пациента (табл. 6);
- при сочетании нескольких препаратов учитывалось их синергидное действие.

Применение ампициллина недопустимо в связи с высокой резистентностью выделенной флоры к ампициллину и способностью препарата усиливать факторы персистенции возбудителя. У детей назначение аминогликозидов нецелесообразно, так как они являются нефротоксичными и ототоксичными препаратами у детей их назначение нецелесообразно.

Этиотропная терапия – антибактериальная (ступенчатым методом)

- «Защищенные» пенициллины: амоксициллина/клавуланат, амоксициллина/ сульбактам;
- Цефалоспорины 3-го поколения: цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен.

В случае осложненных ИМС следует ожидать выявление таких этиологических факторов, как протей, клебсиелла, энтерококки, стафилококки. При этом парентеральное лечение антибиотиками широкого спектра действия при осложненной и тяжелой ИМС является предпочтительным по сравнению с пероральной терапией.

Тяжелое течение:

- карбапенемы: имипенем, меропенем;
- цефалоспорины 4-го поколения (цефепим).

Парентеральное введение антибиотиков показано детям с лихорадкой, токсикозом и невозможностью приема препаратов внутрь. Показаниями для перевода ребенка на пероральный прием («ступенчатая» терапия) являются отсутствие лихорадки в течение 24 ч и уменьшение токсикоза. Рекомендуемая отечественными и европейскими экспертами длительность антибактериальной терапии при неосложненных ИМС составляет 7–10 дней, у детей с циститом прием антибиотика в течение 3–5 дней оказывается достаточным [3, 12, 32].

Показания для парентеральной терапии:

- возраст <3 мес;
- тяжелое состояние ребенка: выраженная активность инфекционно-воспалительного процесса или клиническое подозрение на сепсис, выраженная интоксикация или дегидратация;

- диспепсические явления (рвота) и нарушения всасывания в ЖКТ;
 - невозможность приема препаратов внутрь;
- устойчивость к эмпирическим пероральным антибиотикам.

Клинические критерии для перехода на пероральный режим введения:

- клиническое улучшение и отсутствие лихорадки в течение 24 ч;
 - отсутствие рвоты и обеспечение комплаенса.

Лечение пиелонефрита у новорожденных, детей грудного и раннего возраста

У новорожденных, детей грудного и раннего возраста фебрильная ИМС протекает в виде уросепсиса чаще, чем у детей старшего возраста (положительные культуры крови обнаруживаются примерно в 20%). Электролитные нарушения с гипонатриемией, гиперкалиемией могут возникнуть за счет транзиторного гипоальдостеронизма. Поэтому новорожденным и младенцам первых 6 мес жизни первоначально требуется парентеральная антибактериальная терапия в условиях стационара. После получения результатов чувствительности уропатогена к антибиотикам терапия может быть изменена.

Стал возможен пероральный прием антибиотиков при лечении ИМС у детей раннего возраста благодаря появлению формы для перорального приема цефалоспоринов 3-го поколения (например цефиксим). Немецкие авторы рекомендуют опираться на данные о региональной резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам при назначении эмпирической терапии при ИМС у детей. Кишечная палочка, как наиболее частый возбудитель ИМС, имеет наименьшую резистентность к цефалоспоринам 2-го и 3-го поколения и нитрофурантоину. В то время как во многих регионах устойчивость к ампициллину за последние 20 лет значительно выросла – до 50% и более (например в Греции до 64,8%) [33].

Для детей с пиелонефритом рекомендуемый курс лечения антибиотиками зависит от тяжести состояния.

Длительность антибактериальной терапии:

- тяжелое течение (лихорадка ≥39 °C, дегидратация, повторная рвота): антибиотики в/в до нормализации температуры тела (в среднем 2–3 дня) с последующим переходом на пероральный прием (ступенчатая терапия) до 10–14 дней;
- течение с умеренной лихорадкой, отсутствием выраженной дегидратации, достаточное употребление жидкости: пероральный прием антибиотиков не менее 10 дней. Возможно однократ-

ное внутривенное введение в случае сомнительного комплаенса [27, 31, 33].

При эффективности лечения наблюдалось:

- клиническое улучшение в течение 24–48 ч с момента начала лечения;
 - эрадикация урофлоры через 24–48 ч;
- уменьшение или исчезновение лейкоцитурии на 2–3-и сутки от начала лечения.

Эффективно использование нитрофурановых препаратов (фурамаг) в 1/3-1/2 суточной дозы на ночь в течение 1-6 мес.

Критериями длительности антибактериальной терапии являются:

- положительная динамики (инволюция) клинической симптоматики (результаты клинического мониторинга);
- нормализация микробиологических и лабораторных показателей (результаты лабораторного мониторинга);
- санация органов мочевой системы и источника инфицирования (результаты бактериологического мониторинга).

Структура терапии: при поступлении в стационар всем пациентам с тяжелым пиелонефритом назначают стандартный курс терапии антибактериальными препаратами цефалоспоринового ряда 3-го поколения — супракс — в суточной дозе 8 мг/кг/сут курсом 7–10 дней ступенчатым способом (первые 3 дня парентерально, затем в течение 4–7 дней перорально, цефиксим). После окончания антибиотикотерапии применяют фурамаг внутрь 5 мг/кг/сут в течение 10–14 дней [22, 27, 31, 33].

Профилактика рецидива ИМС у детей

Ранняя диагностика и комплексное лечение являются наиболее эффективными профилактическими мерами по предупреждению образования почечных рубцов при пиелонефрите в младенчестве и детстве. Долгосрочную антибактериальную профилактику следует рассматривать в случаях высокой восприимчивости к ИМС и риска приобретенного повреждения почек, например, у пациентов с прогрессирующей степенью ПМР, рецидивами пиелонефрита или при значительной обструкции мочевых путей (например задний клапан уретры) [34].

Противомикробные препараты, выбранные для профилактики ИМС у детей, должны отвечать следующим требованиям [35]:

- эффективность против большинства уропатогенов:
 - минимум серьезных побочных эффектов;
- не провоцировать развитие бактериальной резистентности;

- оказывать минимальное воздействие на собственную бактериальную флору.

При обострении пиелонефрита у детей целесообразно рекомендовать комплексную последовательную терапию антибиотиками и нитрофуранами (фурамаг), при изолированной бактериурии – монотерапию фурамагом.

Основные принципы диетотерапии [27]: Сбалансированность по основным питательным элементам, без ограничений по белку; ограничение экстрактивных веществ, пряностей, маринадов, копченостей, продуктов, обладающих острым вкусом (чеснок, лук, кинза) и продуктов, содержащих избыток натрия. Рекомендован высоко жидкостный питьевой режим (до 1,5-2,0 литров жидкости в сутки).

Медикаментозная терапия [25, 27].

Медикаментозное лечение зависит от характера и варианта течения заболевания.

Этиотропная терапия – антибактериальная (табл. 7)

Режим дозирования антимикробных препаратов у детей с пиелонефритом представлен в табл. 7.

- «Защищенные» пенициллины: амоксициллина/клавуланат, амоксициллина/ сульбактам.
 - Цефалоспорины 3-го поколения: цефотаксим,

цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен.

Тяжелое течение:

- карбапенемы: имипенем, меропенем;
- цефалоспорины 4-го поколения (цефепим).

Показания для парентеральной терапии:

- возраст <3 мес;
- тяжелое состояние ребенка: выраженная активность инфекционно-воспалительного процесса или клиническое подозрение на сепсис, выраженная интоксикация или дегидратация;
- диспепсические явления (рвота) и нарушения всасывания в ЖКТ;
 - невозможность приема препаратов внутрь;
- устойчивость к эмпирическим пероральным антибиотикам.

Клинические критерии для перехода на пероральный режим введения:

- клиническое улучшение и отсутствие лихорадки в течение 24 ч;
- отсутствие рвоты и обеспечение комплаенса. Для детей с пиелонефритом рекомендуемый курс лечения антибиотиками зависит от тяжести состояния.

Длительность антибактериальной терапии:

• Тяжелое течение (лихорадка ≥39 °C, дегидратация, повторная рвота): антибиотики в/в до нор-

Таблица 7 / Table 7

Режим дозирования антимикробных препаратов у детей с пиелонефритом Antibiotics dosing regimen in children with pyelonephritis

Препарат	Режим дозирования		
	Дозы	Способ и режим введения	
«Защищенные» пенициллины			
Амоксициллина/клавуланат*	40-60 мг/кг/24 ч (по амоксициллину)	В 2–3 приема внутрь и в/в	
Амоксициллина/сульбактам	40-60 мг/кг/24 ч (по амоксициллину)	2–3 раза в сутки в/в, в/м, внутрь	
Цефалоспорины 3-го поколен	ия		
Цефотаксим	Дети до 3 мес – 50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес – 50–100 мг/кг/24 ч	2–3 раза в сутки; в/в, в/м	
Цефтриаксон	Дети до 3 мес – 50 мг/кг/24 ч Дети старше 3 мес – 20–75 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м	
Цефтазидим	Дети до 3 мес – 30–50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес – 30–100 мг/кг/24 ч	2–3 раза в сутки; в/в, в/м	
Цефоперазон/сульбактам	40-80 мг/кг/сут (по цефоперазону)	2-3 раза в сутки; в/в, в/м	
Цефиксим	Дети >6 мес – 8 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; внутрь	
Цефтибутен	Дети >12 мес:при массе <45 кг – 9 мг/кг/24 ч при массе > 45 кг – 200–400 мг/24 ч	1–2 раза в сутки; внутрь	
Цефалоспорины 4-го поколен	ия		
Цефипим	Дети >2 мес – 50 мг/кг/24 ч	3 раза в сутки; в/в	
Карбапенемы			
Имипенем	Дети до 3 мес – 25 мг/кг/8 ч, дети старше 3 мес при массе тела: <40 кг – 15–25 мг/кг/6 ч >40 кг – 0,5–1,0 г/6–8 ч, не более 2,0 г/24 ч	3–4 раза в сутки; в/в	
Меропенем	Дети старше 3 мес $-10-20$ мг/кг/8 ч (макс. 40 мг/кг/8 ч), не более 6 г/24 ч	3 раза в сутки; в/в	

Таблица 8 / Table 8

Показания для иммунокорригирующей терапии пиелонефрита

Indications for immunocorrecting treatment in pyelonephritis

Ранний (главным образом грудной) возраст (период созревания иммунитета)

Тяжелые (включая гнойные) варианты микробного поражения почек:

- в том числе отягощенные синдромом полиорганной недостаточности (СПОН);
- в том числе обструктивные пиелонефриты (на фоне гидронефроза, мегауретера, рефлюкс-нефропатии), включая пред- и послеоперационный период

Длительное (более 1 мес.) и рецидивирующее течение ИМП (пиелонефрита, цистита)

Особенности микрофлоры:

- в том числе необычный характер (Pseudomonas, Proteus, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Hafnia),
- в том числе полирезистентность к антибиотикам;
- в том числе смешанная флора

Непереносимость антибиотиков

мализации температуры тела (в среднем 2–3 дня) с последующим переходом на пероральный прием (ступенчатая терапия) до 10–14 дней;

• легкое течение (умеренная лихорадка, отсутствие выраженной дегидратации, достаточное употребление жидкости): пероральный прием антибиотиков не менее 10 дней. Возможно однократное внутривенное введение в случае сомнительного комплаенса.

Смена антибактериального препарата при его неэффективности через 48–72 ч должна основываться на результатах микробиологического исследования и чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам [27].

Основным критерием продолжительности антибиотикотерапии при ИМС (пиелонефрите) является бактериальная стадия ТИПП, длительность которой зависит от преморбидного состояния больного и наличия или отсутствия патогенетических факторов: нарушений уродинамики, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, метаболических нарушений [1].

Показания для длительной антимикробной профилактики ИМС у детей:

- ΠMP;
- обструктивная уропатия;
- нейрогенная дисфункция мочевого пузыря;
- ≥3 рецидивов ИМС в год.

Используются нитрофурановые препараты (фурамаг) в 1/3-1/4 суточной дозы на ночь в течение 1-6 мес.

Дезинтоксикационная терапия – инфузионная терапия (цитофлавин, реамберин и др.).

Показания для иммунокорригирующей терапии пиелонефрита представлены в табл. 8.

Коррекция микроэкологических нарушений кишечника

В процессе развития и рецидива пиелонефрита велика роль микроэкологических нарушений кишечника [27, 34].

Ключевые принципы коррекции нарушений кишечного микробиоценоза:

- организация функционального питания как основа для оптимизации моторно-секреторной деятельности кишечника и нормализации кишечной микробиоты;
- регуляция количественных параметров представителей индигенной флоры (главным образом анаэробного звена) кишечного микробиоценоза как способ стабилизации микроэкологического равновесия в кишечнике;
- устранение токсинов и токсичных продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры как метод борьбы с общей интоксикацией организма, сопутствующей дисбиозу кишечника;
- селективная деконтаминация кишечника от представителей потенциально патогенной (при ИМС прежде всего уропатогенной) микрофлоры как радикальный подход к ликвидации эндогенного источника возбудителей путем их эрадикации из кишечника.

Прогноз

Ренальная инфекция — это модифицируемый фактор развития и прогрессирования ХБП. Риск прогрессирования определяется степенью выраженности морфологических изменений (интерстициальный фиброз), нарушений функционального состояния почек (стадии ХБП) [34–38]. По данным отечественных авторов, в этиологической структуре ХБП у детей и подростков сочетанные врожденные аномалии почек и мочевых путей САКUТ составляют 56,5%, при САКUТ-синдроме часто устанавливают микробно-воспалительный процесс [37, 38]. Прогноз ренальной инфекции зависит от выраженности структурных и функциональных изменений в органах мочевой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Вялкова АА и др. Ранняя диагностика инфекции мочевой системы у детей. Клинико-лабораторные и микробиологические подходы: метод. рекомендации МЗ и МП РФ. М., 1997. 36 с [Vialkova AA. Early diagnosis of urinary tract infection in children. Clinical-laboratory and microbiological approaches: method. recommendations MH and MP RF. M., 1997. 36 p.]
- 2. Вялкова АА, Гриценко ВА. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62:(1):99–107 [Vialkova AA, Gritsenko VA. Infection of the

urinary system in children: modern aspects of etiological diagnosis and treatment. [The Russian herald of perinatology and pediatrics 2017; 62: (1): 99–107]

- 3. Вялкова АА, Длин ВВ, Османов ИМ, Морозов СЛ. Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы гл.5 (с. 145–208): руководства для врачей Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Длин ВВ, Османов ИМ, Чугунова ОЛ, ред. / изд. второе, доп. Оверлей, М., 2017, 422 с ил. [Vialkova AA, Dlin VV, Osmanov IM, Morozov SL. Microbiologic and inflammatory diseases of the urinary system in Chapter 5 (р.145-208) guidelines for doctors Infection of the urinary system in children: A manual for physicians / edited by VV length, Osmanova IM, Chugunova OL / second edition, supplemented. Overlay, M., 2017, 422 s sludge.]
- 4. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008, 600 с. [Papayan AV, Savenkova ND. Clinical nephrology of childhood. Manual for doctors. Left-handed. St. Petersburg, St. Petersburg, 2008, 600 s]
- 5. Игнатова МС. Детская нефрология. Руководство для врачей. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011, 460 с [Ignatova MS. Pediatric nephrology. A guide for doctors. LLC «Medical Information Agency», Moscow, 2011, 460 p]
- 6. Данилов РК. *Руководство по гистологии*, 2-е изд., испр. и доп. СпецЛит, СПб., 2011, Т. 2, 511 с. [Danilov RK. Guide to histology, 2 nd ed., Rev. and additional. SpecLit, St. Petersburg., 2011, Vol. 2, 511 p]
- 7. Cohen R, Raymond J, Faye A et al. Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the Pediatric Infectious Diseases Group of the French Pediatrics Society and the French-Language Infectious Diseases Society. *Arch Pediatr* 2015; 22 (6): 665–667
- 8. Winberg J. Urinary tract infections in children. Campbell¹ s urology ed.by P.C. Walsh, R.F. Gittes, A.D. Permutter, T.A. Starney 5 th ed. *Philadelphia: WB Saunders*, 1986831-867
- 9. Игнатова МС. Детская нефрология. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб и допол. МИА, М., 2016; 696 [Ignatova MS. Pediatric nephrology. A guide for doctors. LLC «Medical Information Agency», Moscow, 2016; 696]
- 10. Smiele JM, Hodson CI, Edwards D et al. Urinary tract infection in infants with unexplained fever: a collaborative study. *J Paediatr* 1964; (103):864–866
- 11. Вялкова АА, Гриценко ВА. Соматические болезни у детей: Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей Глава З. М.С. Игнатова, ред. М. Оренбург, 2002: 40–73 [Vialkova AA., Gritsenko VA. Somatic diseases in children: The role of infection in the development of somatic pathology in children. Chapter 3. Under the general ed. M.S. Ignatova, Moscow Orenburg. 2002. pp. 40–73]
- 12. Коровина НА, Захарова ИН, Заплатников АЛ и др. Фармакотерапия инфекции мочевой системы у детей. Часть 1. Антимикробная терапия внебольничной и госпитальной инфекции мочевой системы у детей. ИД «МЕДПРАК-ТИКА-М», М.: 2006; 100 [Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, etc. Pharmacotherapy of urinary system infection in children. Part 1. Antimicrobial therapy of community-acquired and hospital infection of the urinary system in children. MEDPRAK-TIKA-M Publishing House, M.: 2006; 100]
- 13. Вялкова АА. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей. *Педиатрия* 2008;87 (3): 122–127 [Vialkova, A.A. Actual problems of tubulointerstitial kidney lesions in children. *Pediatrics* 2008; 87 (3): 122–127]
- 14. Клембовский АИ. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте. *Педиатрия* 1989; 1: 53–60 [Klembovsky AI. Dysplastic bases of nephropathy development in childhood. Pediatrics 1989: 1: 53–60]
- 15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). Медицина, М., 2010, 1 (2), 633 [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (tenth revision). Medicine, Moscow, 2010, 1 (2), 633]
 - 16. Вялкова АА и др. Характеристика изолированной бак-

- териурии у детей. *Нефрология* 2012(16); 3:2: 89–92 [Vialkova AA et al. Characteristics of isolated bacteriuria in children. *Nephrology* 2012 (16); 3:2: 89–92]
- 17. Гриценко ВА, Вялкова АА, Бухарин ОВ. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1997; 5(42): 42–48 [Gritsenko VA, Viaalkova AA, Bukharin OV. Pathogenetic substantiation of clinical and microbiological classification of bacteriuria. The Russian Herald of Perinatology and Pediatrics 1997; 5(42): 42–48]
- 18. Вялкова АА. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. *Педиатр Фармакол* 2009; 6: 2, 94–98 [Vialkova AA. The substantiation of clinical and microbiological approaches to the treatment and prevention of relapse of pyelonephritis in children. *Pediatrician Pharmacol* 2009; 6: 2, 94–98]
- 19. Бухарин ОВ. *Персистенция патогенных бактерий*. Медицина, М., 1999; 365 [Bukharin OB. *Persistence of pathogenic bacteria*. Medicine, Moscow, 1999; 365]
- 20. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 (Suppl.): 42–50
- 21. Hoberman A, Greenfield SP et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; 370: 2367–2376
- 22. Вялкова АА, Амелина ОБ, Боев ВМ. и др. *Материалы Международной школы по нефрологии детского возраста и Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской нефрологии»*. ООО «Печатный дом «Димур», Оренбург, 2010; 388 [Vialkova AA, Amelina OB, Boev V.M. et al. Materials of the International School on Nephrology of Childhood and the Russian Scientific and Practical Conference «Actual Problems of Pediatric Nephrology.» "Printing house" Dimur", Orenburg, 2010; 388]
- 23. Вялкова АА [и др.] Современные подходы к терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей. Вопросы практической педиатрии 2009; 1: 15–20 [Vialkova AA [and others] Modern approaches to the therapy and prevention of relapses of chronic pyelonephritis in children. Questions of practical pediatrics 2009; 1: 15–20]
- 24. Вялкова АА, Гриценко ВА. Терапия и профилактика рецидивов хронического пиелонефрита у детей . Успехи современного естествознания. 2009; 2: 33–34. [Vialkova AA, Gritsenko VA. Therapy and prevention of recurrences of chronic pyelonephritis in children. The successes of modern natural science 2009; 2: 33-34]
- 25. Летифов ГМ, Кривоносова ГП. Инфекция мочевой системы у детей: вопросы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации. Ростов-на-Дону, 2012; 48 [Letifov GM, Krivonosova GP. Infection of the urinary system in children: diagnosis, treatment and prevention. Guidelines. Rostovon-Don, 2012; 48]
- 26. Игнатова МС, Коровина НА. *Диагностика и лечение* нефропатий у детей. ГОЭТАР-Медиа, М., 2007: 247 [Ignatova MS, Korovin NA. Diagnosis and treatment of nephropathy in children. Moscow: Goetar-Media; 2007: 247]
- 27. Вялкова АА, Савенкова НД, Длин ВВ. и др. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и допол. М: Медакадемия, Оренбург 2010; 253 [Vialkova AA, Savenkova ND, Dlin VV. and other protocols for the diagnosis and treatment of diseases of the urinary system in children. A guide for doctors. 2 nd ed., Revised. and add. M: Medakademiya, Orenburg 2010; 253]
- 28. Коровина НА, Захарова ИН, Мумладзе ЭБ и др. *Диагностика пиелонефрита у детей*. МЗ РФ, М., 2011; 44 [Korovin NA, Zakharova IN, Mumladze EB and others. Diagnosis of pyelonephritis in children. Ministry of Health of the Russian Federation, M., 2011; 44]
- 29. Вялкова АА и др. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей. *Нефрология* 2012; 3(2):16: 68–75. [Vialkova AA et al. Biomarkers of renal lesion in the pathology of the urinary system in children. Nephrology

2012; 3 (2): 16: 68-75]

- 30. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 205–211
- 31. Вялкова АА, Гордиенко ЛМ, Зыкова ЛС, Гриценко ВА. Применение противовоспалительной терапии при инфекции мочевой системы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 6: 66–72 [Vialkova AA, Gordienko LM, Zykova LS, Gritsenko VA. The use of anti-inflammatory therapy for urinary tract infections in children. The Russian herald of perinatology and pediatrics 2015; 6: 66–72]
- 32. Hagerty J. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection / J. Hagerty, M. Maizels, A. Kirsch et al. *J Urol* 2008;72 (1):72–78
- 33. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of initial urinary tract infections in febrile infants and children 2 to 24 months of age. *Pediatrics* 2011; 128: 595–610
- 34. Toka HR. Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract / Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. *Tract Samin Nephril* 2010; 30(4): 86
- 35. Zaffanello M. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children / M. Zaffanello, M Franchini, M Brugnara, V Fanos. *J. Kidney diseases and transplantation* 2009; 20 (1): 57-68
- 36. Cohen R, Gillet Y, Faye A. Synthe'se de la prise en charge des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pediatr* 2012; 19 (Suppl. 3): 124–128
- 37. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКUT-синдром у детей. *Нефрология* 2017; 21(3):18–24 [Kutyrlo IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. Nephrology 2017; 21 (3): 18–24]
- 38. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКИТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей. *Нефрология* 2017;21(3):69–74 [Lysova EV, Savenkova N.D. CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children. Nephrology 2017; 21 (3): 69–74]

Сведения об авторах:

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии. Тел.: 8 (922) 625-88-75; e-mail: k_pediatry@orgma.ru Prof. Albina A. Vyalkova MD, PhD, DMedSci Affiliations: 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_pediatry@orgma.ru

Проф. Гриценко Виктор Александрович, д-р мед. наук 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Уральское отделение Российской академии наук, заведующий лабораторией клеточного симбиоза. Тел.: (3532) 77-05-12, e-mail:vag59@mail.ru Professor Gritsenko Victor Alexandrovich MD, PhD, DMedSci Affiliations: 460000, Orenburg, ul. Pionerskaya, 11. Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cellular Symbiosis, Phone: (3532) 77-05-12 e-mail: vag59@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.01.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 14.01.2018 Accepted for publication:22.03.2018 © О.П.Григорьева, Н.Д.Савенкова, К.А.Папаян, Н.Ю.Наточина, В.М.Сидоренко, 2018 УДК [616.155.294 + 616.28-008.14 + 616.61]-053.2.019.941

Для цитирования: Григорьева ОП, Савенкова НД, Папаян КА, Наточина НЮ и др. МҮН9-ассоциированный синдром Epstein: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (обзор литературы и клиническое наблюдение). Нефрология 2018; 22 (3): 88-94

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94

For citation: Grigoreva OP, Savenkova ND, Papayan KA, Natochina NY. MYH9-associated syndrome Epstein: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (according to the literature). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 88-94 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94

О.П. Григорьева*, Н.Д. Савенкова, К.А. Папаян, Н.Ю. Наточина, В.М. Сидоренко

МҮН9-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИНДРОМ EPSTEIN: МАКРОТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ, НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

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

O.P. Grigoreva, N.D. Savenkova, K.A. Papayan, N.Y. Natochina, V.M. Sidorenko

MYH9-ASSOCIATED SYNDROME EPSTEIN: MACROTHROMBOCYTOPENIA, SENSORINEURAL HEARING LOSS, NEPHROPATHY IN CHILDREN (ACCORDING TO THE LITERATURE)

Department Faculty pediatrics Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В статье представлен обзор литературы по клиническим, морфологическим, молекулярно-генетическим особенностям МҮН9-ассоциированного синдрома Epstein, протекающего с макротромбоцитопенией, нейросенсорной тугоухостью, нефропатией. Обсуждены клинико-генетические варианты, особенности течения, лечения и прогноза МҮН9-ассоциированного синдрома Epstein у детей. Описано клиническое наблюдение МҮН9-ассоциированного синдрома Эпштейна у мальчика 8 лет.

Ключевые слова: наследственная макротромбоцитопения, МҮН9-ассоциированный синдром Эпштейна, дети

ABSTRACT

The article presents literature data on clinical and morphological manifestations of MYH9-associated Epstein syndrome, flowing with macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy. The pathogenetic foundations, clinical features, course, treatment and prognosis of MYH9-associated Epstein syndrome in children are discussed. The paper presents clinical observation confirmed by molecular genetic study MYH9-associated Epstein syndrome in an 8-year-old boy.

Key words: inherited macrothrombocytopenia, MYH9-associated Epstein syndrome, children

Синдром Эпштейна (Epstein syndrome), ОМІМ 153650, МКБ-10 – D69.4 [1, 2], синонимы: макротромбоцитопения с нефропатией и глухотой, синдром Альпорта с макротромбоцитопенией. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу со спорадическими мутациями de novo. Частота встречаемости синдрома 1: 400 000 – 1: 300 000 новорожденных. Развитие синдро-

ма Эпштейна связано с мутацией в гене МҮН9 (nonmuscle myosin heavy chain 9), кодирующем синтез тяжелой цепи немышечного миозина-IIA (heavy chain nonmuscle myosin, HMM-IIA) [3–5].

Впервые С.J. Epstein et al. (1972) описали синдром у членов двух семей, характеризующийся макротромбоцитопенией, нефритом и глухотой [2, 3]. В 1976 году К.Р. Parsa, D.В.N. Lee, L. Zamboni, R.J. Glassock сообщили об очередной семье с триадой симптомов нефрит, глухота, тромбоцитопения [2, 3]. Проведенная электронная микро-

^{*} Григорьева О.П. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. Тел.: 416-52-86, Email: opgrigoreva@mail.ru

скопия мегакариоцитов позволила предположить авторам, что появление гигантских тромбоцитов связано с дегенеративными процессами в мегакариоцитарном ростке, приводящим к регрессии ядра и фрагментации цитоплазмы [2, 3].

С. Arrondel, N. Vodovar, В. Knebelmann et al. (2001) впервые доказали связь мутации в гене МҮН9 на хромосоме 22q12 и развитие синдрома Эпштейна [6]. Кроме синдрома Эпштейна, с мутациями в гене МҮН9 ассоциировано развитие аномалии Мея — Хегглина, синдрома Фехтнера, синдрома Себастьяна [3–5, 7, 8].

М. Seri, А. Pecci, F. Di Bari (2003) введен термин МҮН9-ассоциированное заболевание, объединивший описанные в разное время и разными авторами четыре схожих синдрома в единую нозологическую группу МҮН9-ассоциированных тромбоцитопений [9].

Особенности поражения органов и систем при синдромах представлены в табл. 1.

Клинические проявления тромбоцитопении, геморрагического синдрома, нефропатии, нейросенсорной глухоты при синдроме Epstein вариабельны у членов одной семьи и даже у пациентов с одинаковой мутацией. Макроформы тромбоцитов (диаметр более 3,7 мкм и/или более 40% тромбоцитов с диаметром свыше 3,9 мкм) присутствуют у всех носителей мутаций в гене МҮН9 [5, 7]. Для определения количества и размеров тромбоцитов проводят их визуальный подсчет в мазках крови при световой микроскопии. У 15–84% пациентов с МҮН9-ассоциированной тромбоцито-

Таблица 1 / Table 1

Поражение органов и систем у детей с МҮН9-ассоциированной макротромбоцитопенией [4,5] Organs and systems involvement in children with MYH9-associated macrothrombocytopenia [4,5]

МҮН9-ассоциированная тромбоцитопения	Клинические проявления
Синдром Эпштейна	- макротромбоцитопения - нейросенсорная тугоухость - нефропатия
Аномалия Мея – Хегглина	- макротромбоцитопения - наличие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах
Синдром Фехтнера	- макротромбоцитопения - наличие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах - нейросенсорная тугоухость - нефропатия - катаракта
Синдром Себастьяна	- макротромбоцитопения - наличие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах

пенией в мазках крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе, обнаруживают специфические цитоплазматические включения (белковые агрегаты аномального белка HMM-IIA), похожие на тельца Деле [5–7].

В литературе имеются единичные описания угрожающих жизни кровотечений у пациентов с МҮН9-ассоциированной тромбоцитопенией [5, 7]. R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. (2015) сообщают о развитии у пациентов с макротромбоцитопенией спонтанных внутричерепных кровоизлияний [7, 8].

У большинства геморрагический синдром представлен экхимозами, кровотечениями после хирургических манипуляций, травм, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов, крайне редко встречается изолированное возникновение петехий. У женщин с МҮН9-ассоциированной тромбоцитопенией часто устанавливают меноррагию [5, 7, 8].

Нейросенсорная тугоухость развивается в 60–90% у пациентов в возрасте от 10 до 60 лет. По данным А. Savoia, А. Рессі (2008), потерю слуха у 36% пациентов диагностируют в возрасте до 20 лет, у 33% — от 20 до 40 лет и у 31% — после 40 лет. У большинства пациентов тяжесть нейросенсорной тугоухости прогрессирует со временем [4, 5].

Взаимосвязь между генотипом и фенотипом является особенно важной в реализации нефрологической патологии. Пациенты с мутацией моторного домена белка МҮН9 имеют более высокий риск развития тяжелых проявлений нефропатии, чем с мутацией в хвостовом домене. По данным D. Galeano, L. Zanoli, L. Vincenzo et al. (2017), прогрессирующее течение нефропатии с нарушением функции почек устанавливают в 73% случаев [10].

А. Рессі, Е. Panza, N. Pujol-Moix et al. (2008) сообщают, что у всех пациентов с мутациями моторного домена развивается протеинурия в возрасте до 40 лет, у пациентов с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) повышение креатинина отмечено к 26 годам [8, 10].

По результатам генетического исследования у 7 корейских пациентов, К.N. Нап, Н. Lee, Н.G. Kang et al. (2011) пришли к заключению, что мутации моторного домена и отягощенный семейный анамнез являются факторами риска развития тяжелого поражения почек при МҮН9-ассоциированном заболевании [10].

Прижизненное морфологическое исследование биоптата почек связано у пациентов с МҮН9-ассоциированным заболеванием с высоким риском кровотечений вследствие тромбо-

цитопении, поэтому редко прибегают к биопсии почки. G.M. Ghiggeri, G. Caridi, U. Magrini et al. (2003) [11] приводят редкое описание результатов прижизненной нефробиопсии у 2 пациентов с ранним развитием тяжелой протеинурии и нарушением функции почек. Морфологическое светооптическое исследование биоптатов у одного пациента выявило тубулоинтерстициальный фиброз с расширением и атрофией канальцев, ассоциированный с гломерулосклерозом, при электронной микроскопии специфических изменений не зарегистрировано. У второго пациента с нефротическим синдромом светооптическое исследование биоптатов не выявило изменений, при электронной микроскопии зарегистрированы очаговое и сегментарное сглаживание подоцитов, утрата щелевых диафрагм, отсутствие структурных изменений гломерулярной базальной мембраны [11].

K. Althaus, A. Greinacher (2008) [7] описывают мутации в 40 экзонах гена МҮН9 и связанные с ними клинические проявления (табл. 2).

Доказано что, ген МҮН9 участвует, по меньшей мере, в трех морфологически различных формах фокально-сегментарного гломерулосклероза: глобальном, характеризующимся всеобщим склерозом клубочков и фиброзом интерстиция, идиопатическом — с истощением гломерулярных подоцитов, и ВИЧ — ассоциированном с пролиферацией подоцитов [10].

Новые исследования продемонстрировали наличие корреляции между клинически диагностированной диабетической нефропатией и полиморфизмом единичных нуклеотидов МҮН9. Сообщается, что до 16% афроамериканцев с сахарным диабетом ІІ типа и нефропатией имеют прочную связь с полиморфизмами гена МҮН9 [12, 13]. Развитие терминальной стадии хронической почечной недоста-

Таблица 2/ Table 2
Мутации при МҮН9-ассоциированной тромбоцитопении и связанные с ними клинические проявления [7]
Mutations in MYH9-associated macrothrombocytopenia and related clinical manifestations [7]

Экзон	Мутация	Количество семей	Тромбоцитопения	Нарушения слуха	Поражение почек	Катаракта
1	N93K	2	У всех	0	0	0
1	A95T	1	У всех	0	0	0
1	S96L	4	У всех	3	3	0
10	K371N	1	У всех	0	0	0
16	R702C	7	У всех	7	7	3
16	R702H	4	У всех	4	4	1
16	R705H	1	У всех	1	Нет данных	Нет данных
16	Q706E	1	У всех	Нет данных	Нет данных	Нет данных
16	R718W	1	У всех	1	1	1
24	E1066-A1072del	1	У всех	0	0	1
25	V1092-R1162del	1	У всех	0	1	0
25	D1114P	1	У всех	0	1	0
26	T1155A	1	У всех	1	1	1
26	T1155I	5	У всех	0	0	0
26	R1165C	5	У всех	2	2	2
26	R1165L	2	У всех	2	2	0
26	L1205-Q1207del	1	У всех	0	0	0
30	R1400W	1	У всех	0	1	0
30	D1424Y	2	У всех	1	1	1
30	D1424N	13	У всех	8	4	4
30	D1424H	3	У всех	2	1	1
30	D1447V	1	У всех	Нет данных	Нет данных	Нет данных
31	V1516L	1	У всех	Нет данных	1	1
37	I1816V	1	У всех	1	1	0
38	E1841K	20	У всех	0	5	1
40	G1924fs	1	У всех	Нет данных	Нет данных	Нет данных
40	D1925fs	1	У всех	0	0	0
40	P1927fs	1	У всех	0	0	0
40	R1933fs	1	У всех	0	0	0
40	R1933X	14	У всех	14	1	0
40	E1945	2	У всех	0	2	0

точности в популяции афроамериканцев в 40–45% случаев связано с мутациями МҮН9 [12, 13].

В.І. Freedman, J.С. Edberg, М.Е. Comeau et al. (2010) [13] демонстрируют результаты исследования семи однонуклеотидных полиморфизмов МҮН9 и риска развития волчаночного нефрита в трех группах афроамериканцев. Результаты исследования демонстрируют отсутствие связи между мутацией МҮН9 и развитием волчаночного нефрита в популяции афроамериканцев.

С.Р. Lin, I. Adrianto, С.J. Lessard et al. (2012) [15] приводят данные, подтверждающие связь полиморфизма области МҮН9 с развитием волчаночного нефрита в популяции американцев европейского происхождения и отсутствие данной закономерности для других этнических групп (афроамериканцы).

Тяжесть поражения почек при синдроме Эпштейна, характеризующегося макротромбоцитопенией, обусловлена выраженностью протеинурии и морфологическим вариантом, наличием или отсутствием гематурии, неблагоприятным течением с исходом в ХБП и необходимостью заместительной почечной терапии диализом [15].

D. Galeano, L. Zanoli, L. Vincenzo et al. (2017) [10] представляют клинические варианты поражения почек у пациентов с МҮН9-ассоциированной макроторомбоцитопенией, которые характеризуются нефротическим синдромом, редкой у детей и подростков идиопатической С1q-нефропатией, диабетической нефропатией, волчаночным нефритом.

При МҮН9-ассоциированном синдроме с макротромбоцитопенией, экхимозами, кровотечениями важное значение имеют профилактика травм и ассоциированных с ними кровотечений, исключение приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов [4–9].

При развитии тяжелого кровотечения вследствие травмы, операции рекомендуют внутривенные инфузии тромбоконцентрата или эптаког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa) [5, 10].

При протеинурии и нефротическом синдроме пациентам рекомендуют нефропротективную терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) [5, 7, 8].

В случаях исхода нефропатии в ХБП проводится заместительная почечная терапия методом диализа и трансплантации почки [10, 16]. J. Hashimoto, Y. Hamasaki, T. Yanagisawa et al. (2015) сообщили об успешной трансплантации почки у пациента с синдромом Эпштейна и нефропатией, прогрессирующей в терминальную уремию [16].

Представляем описание МҮН9-ассоциированного синдрома Эпштейна, протекающего с макротромбоцитопенией, экхимозами, кровотечениями, высокочастотной нейросенсорной тугоухостью, нефропатией, что представляет научный и практический интерес в связи с крайней редкостью подобных наблюдений в педиатрической нефрологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик К., 8 лет (12.11.2009 г. рождения) поступил впервые в плановом порядке в нефрологическое отделение клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Родители ребенка предъявляли жалобы на возникновение экхимозов спонтанно и при незначительной травме, рецидивирующие носовые кровотечения, изменения в анализах мочи. Наследственность не отягощена по заболеваниям, сопровождающимся тромбоцитопенией, глухотой, патологией органов мочевой системы.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках, токсикозом первой половины беременности, кольпитом неустановленной этиологии, ОРВИ, пиелонефритом во второй половине беременности. Роды в срок, масса тела ребенка при рождении 3064 г, длина – 51 см, оценка по шкале Апгар 5 – 6 баллов. Дети от первой и третьей беременности здоровы. Из анамнеза заболевания установлено, что с 6 мес рецидивируют носовые кровотечения, с 1 года выявлены экхимозы полихромные, полиморфные, возникающие спонтанно или при незначительной травме. Ребенок не обследован. Впервые патология в анализах мочи (гематурия) выявлена при плановом обследовании у ребенка в 5 лет, тромбоцитопения $(Tr - 55 \times 10^9/л)$ в 5 лет 11 мес.

При госпитализации ребенка (5 лет 11 мес) в педиатрическое (пульмонологическое) отделение клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по поводу обструктивного бронхита установлены гипериммуноглобулинемия IgE, тромбоцитопения ($Tr - 29 \times 10^9/\pi$), эозинофилия, гематурия, протеинурия – 1,98 г/сут, в разовых порциях утренней мочи до 4,3 г/л, вирусурия VEB. Установлен клинический диагноз: обструктивный бронхит ДН1. Вирусассоциированный гломерулонефрит с гематурией, протеинурией, с сохранной функцией почек. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура? Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwarz – 137 мл/ мин. Начата терапия глюкокортикоидными гормонами (преднизолон) в стандартизированной максимальной дозе 2 мг/кг/сут продолжительностью 8 нед.

С целью углубленного обследования по поводу тромбоцитопении ребенок обследован в СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1». Коагулограмма – без патологии; комплементзависимый тромбоцитолиз – 31%; реакция Кумбса – отрицательная.

Выполнена пункция костного мозга. Миелограмма – пунктаты с нормальным и умеренно сниженным содержанием клеточных элементов. Миелоидный росток в пределах нормы, в части клеток скудность специфической зернистости. Количество бластов на верхней границе нормы. Эритроидный росток в пределах нормы, преднормобластами. Мегакариоцитарный росток достаточный, представлен мезо- и макрогенерациями с выраженной скудностью специфической зернистости в цитоплазме, часть клеток деятельные, отделяющие по 5-10 тромбоцитов в макрогенерациях. Умеренная эозинофильная реакция, представлена всеми переходными формами. Патологических клеток не обнаружено. В гемограмме тромбоциты 2×10⁹/л, в мазке крови по Фонио – 28 тыс./мкл, отмечаются макроформы тромбоцитов. Протеинурия до 1,8 г/л, цилиндрурия, гематурия (умеренно все поля зрения). Учитывая прогрессирование тромбоцитопении (Tr - 2×10^{9} /л), проведены три внутривенные инфузии иммуноглобулина человеческого нормального («Габриглобин® – IgG), и три пульс-терапии внутривенно метилпреднизолоном, преднизолонотерапия в стандартном режиме 2 мг/кг/сут. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном у мальчика впервые отмечено повышение артериального давления до 129/89 мм рт. ст., назначена антигипертензивная терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (капотен 75 мг/сут). После проведенной терапии количество тромбоцитов не изменилось (Тг 1-15 тыс./ мкл). Гематологом предположен генетический синдром с дефектом в гене МҮН9.

В 6 лет 4 мес мальчик обследован в ФГБУ «РДКБ» Минздрава России (Москва). Выявлены множественные экхимозы различной степени давности на туловище, конечностях, гематомы в поясничной области (постравматические). Зарегистрированы подъемы артериального давления до 150/100 мм рт. ст., в антигипертензивную терапию включены ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (энап 5 мг/сут) и блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан 2,5 мг/сут).

По данным аудиометрии выявлена двусторонняя высокочастотная сенсоневральная тугоухость. Установлены: по результатам клинического анализа крови тромбоцитопения (${\rm Tr}~6\text{-}1\times10^9/{\rm л}$); мазков крови по Фонио ($13,86-8,90\times10^9/{\rm л}$) – гигантские тромбоциты размерами 6–9 микрон, насыщенные альфа-гранулами. Наличия включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах, не установлено. Сохранялись проявления нефропатии с гематурией, протеинурией (3,6 г/сут).

В лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России старшим научным сотрудником И.В. Мерсияновой для определения мутации выполнено прямое секвенирование по Сенгеру. В экзоне 2 обнаружена мутация с.287С>Т(ТСG>ТТG), приводящая к замене аминокислоты р.Ser96Leu(S96L). Установлен диагноз: врожденная тромбоцитопения с макротромбодистрофией в сочетании с патологией почек, органов слуха, обусловленная мутацией в гене МҮН 9.

В последующем ребенок неоднократно был госпитализирован по месту жительства в связи с рецидивирующими носовыми кровотечениями, повышением артериального давления до 160/125 мм рт. ст.

В возрасте 8 лет мальчик обследован в нефрологическом отделении клиники СПбГПМУ. Обращают на себя внимание на коже туловища, конечностей единичные экхимозы различной степени давности, кровотечения из носа; тромбоцитопения (Тг 75–47–27×10⁹/л), в мазке крови по Фонио (36 х 10⁹/л). Выявлен симптомокомплекс нефротического синдрома (протеинурия 1,9–6,0 г/сут, гипоальбуминемия 23,4 г/л, гиперлипидемия) с гематурией, артериальной гипертензией. Функция почек сохранна: СКФ по формуле Schwarz 138,68 мл/мин. Изменений показателей ренина, альдостерона, паратгормона не выявлено. При офтальмологическом обследовании катаракты не установлено.

На основании характерных клиниколабораторных проявлений (сочетание макротромбоцитопении, высокочастотной нейросенсорной тугоухости, нефропатии с нефротическим синдромом, гематурии, артериальной гипертензии) и молекулярно-генетического исследования (мутация в экзоне 2, моторный домен гена МҮН9) установлен диагноз МҮН9-ассоциированный синдром Эпштейна (Epstein). В результате преднизолонтерапии, противовирусной, иммуностимулирующей терапии (препаратами виферон в свечах, гриппферон, анаферон) отмечено снижение протеинурии, гематурии, исчезновение вирусурии VEB у ребенка. Получает антигипертензивную терапию двумя препаратами блокаторов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II с положительным эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили обзор литературы по МҮН9-ассоциированной наследственной тромбоцитопении, которая проявляется клиническими синдромами Фехнера, Эпштейна, Мея—Хеглина, Себастьяна [1–7]. Эти МҮН9-ассоциированные синдромы объединяют тромбоцитопения с большими или гигантскими тромбоцитами, кровотечения, экхимозы и различают наличие включений в нейтрофилах, клинические проявления нейросенсорной тугоухости, нефропатии и/или катаракты, что представлено в табл. 1 [5, 7].

Е.В. Сунцова и соавт. (2017) в отечественной педиатрической гематологии подробно описывают данные литературы по МҮН9-ассоциированной тромбоцитопении и клиническое наблюдение ребенка [5]. Нами представлено клиническое наблюдение редкого наследственного синдрома Эпштейна (Epstein) у мальчика 8 лет. С момента первого описания С.Ј. Epstein (1972) [2, 3] в Италии зарегистрировано 180 случаев, в Германии — 101 случай [4, 7].

Диагноз МҮН9-ассоциированного синдрома Эпштейна у пациента установлен на основании сочетания макротромбоцитопении, высокочастотной нейросенсорной тугоухости, нефропатии с нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией, мутации гена МҮН9. Установленная у нашего пациента мутация, по литературным данным, является одной из наиболее часто встречаемых [5, 7]. У пациента не обнаружена катаракта. Исследование показало отсутствие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах, что позволило исключить МҮН9-ассоциированные синдромы Фехнера, Мея–Хегглина, Себастьяна.

Данные литературы указывают на то, что мутации моторного домена гена МҮН9 связаны с высоким риском развития тяжелых нефрологических проявлений [10]. Серьезный прогноз в представленном клиническом наблюдении обуславливают наличие макротромбоцитопении с тяжелыми кровотечениями, экхимозами, нейросенсорной тугоухости, ранний возраст манифестации нефропатии с протеинурией, достигающей уровня нефротического синдрома, артериальной гипертензией.

Особенностью случая является наличие у па-

циента наследственной аутосомно-доминантной тромбоцитопении, гигантских тромбоцитов, тугоухости, нефропатии, отсутствие включений в нейтрофилах и катаракты, что характерно для синдрома Эпштейна (Epstein). Синдром Эпштейна – наследственная макротромбоцитопения с мутацией гена МҮН9 подтверждена молекулярногенетическим исследованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представили данные литературы о клинико-морфологических особенностях нефропатии при редком аутосомно-доминантном МҮН9-ассоциированном синдроме Эпштейна (Epstein). Мы описали клиническое наблюдение пациента с МҮН9-ассоциированным синдромом Эпштейна (Epstein), протекающим с макротромбоцитопенией, нейросенсорной тугоухостью, нефропатией с нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией и сохранной функцией почек. По данным литературы, нефропатия при синдроме Эпштейна имеет серьезный прогноз вследствие прогрессирования в ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. http://mkb-10.com. [International Classification of Diseases and Related Health Problems. http://mkb-10.com. (in Russ)]
- 2. OMIM/#153650/Epstein syndrome; Epstns https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/153650
- 3. Epstein syndrome. http://www.orpha.net/consor/cgibin/ Epstein syndrome
- 4. Savoia A, Pecci A. MYH9-related disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2008 Nov 20 [updated 2015 Jul 16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2689/ PMID: 20301740
- 5. Сунцова ЕВ, Калинина МП, Аксёнова МЕ и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене МҮН9. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 1(16): 40–48. DOI: 10.24287/ 1726-1708-2017-16-1-40-48 [Suncova EV, Kalinina MP, Aksjonova ME idr. Nasledstvennaja trombocitopenija, associirovannaja s mutaciej v gene MYH9. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii 2017; 1(16)): 40–48] DOI: 10.24287/ 1726-1708-2017-16-1-40-48
- 6. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): 65–74
- 7. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2009; 35(2):189–203. DOI:10.1055/s-0029-1220327
- 8. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al, eds. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015
- 9. Seri M, Pecci A, Di Bari F et al. MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single Illness. *Medicine* 2003; 82: 203–215
 - 10. Galeano D, Zanoli L, Vincenzo L et al. Malattie renali

correlate al gene MYH9. Giornale Italiano di Nephrologia 2017; 34(2):40-57

- 11. Ghiggeri GM, Caridi G, Magrini U et al. Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechtner syndrome). *Am J Kidney diseases* 2003; 41(1): 95–104
- 12. Matsha TE, Masconi K, Yako YY et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain gene (MYH9) are associated with lower glomerular filtration rate in mixed ancestry diabetic subjects from South Africa. *PLOS ONE* 2012; 7(12): e 52529. DOI: 10.1371/journal.pone.0052529
- 13. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. Official publication of the European Dialysis and Transplant Association European Renal Association. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2009; 24 (11): 3366–3371 doi:10.1093/ndt/gfp316
- 14. Freedman BI, Edberg JC, Comeau ME et al. The non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) is not associated with lupus nephritis in African Americans. *Am J Nephrol* 2010; 32:66–72. DOI: 10.1159/000314688
- 15. Lin CP, Adrianto I, Lessard CJ et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. *Genes and Immunity* 2012; 13(3): 232–238. MEDLINE ID: mdl-22189356
- 16. Hashimoto J, Hamasaki Y, Yanagisawa T et al. Successful kidney transplantation in Epstein Syndrome with antiplatelet antibodies and donor specific antibodies: A Case Report. *Trasplant Proc* 2015; 47(8): 2541–2543 DOI: https://doi.org/10.1016/j. transproceed.2015.09.010

Сведения об авторах:

Григорьева Ольга Павловна, канд. мед. наук

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, ассистент кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86, моб. тел. 8-911-821-44-20, E-mail: opgrigoreva@mail.ru

Olga P. Grigoreva MD, PhD

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Lytovskay st., 2, build. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Assistant of the department of faculty pediatric. Phone (812) 416-52-86, E-mail: opgrigoreva@mail.ru

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая ка-

федрой факультетской педиатрии. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

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

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Lytovskay st., 2, build. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Head of the department of faculty pediatric. E-mail: Savenkova.n.spb@ mail.ru

Доц. Папаян Карина Альбертовна, канд. мед. наук 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86, E-mail: Papayan@inbox.ru

Associate professor Karina A. Papayan MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Saint-Petersburg, 2 Lytovskay st. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, department Faculty pediatrics. Tel. 416-52-86, E-mail: Papayan@inbox.ru

Доц. Наточина Наталья Юрьевна, канд. мед. наук 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86, E-mail: smallnataly@mail.com

Associate professor Natalya V. Natochina MD, PhD

Affiliations: 194100, Saint-Petersburg, 2 Lytovskay st. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, department Faculty pediatrics. Tel. 416-52-86, E-mail: smallnataly@mail.com

Сидоренко Валерия Михайловна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, студентка VI курса. E-mail: helloy1995@mail.ru

Valeria M Sidorenko

Affiliations: Student of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, 2 Lytovskay st., student. E-mail: helloy1995@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.01.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 20.01.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 © Э.Ф.Андреева, 2018

УДК 612.014.24 : 616.61-002.191

Для цитирования: Андреева ЭФ. Делеция короткого плеча 12-й хромосомы с фенотипическими проявлениями кистоза почек: клиническое наблюдение. Нефрология 2018; 22 (3): 95-100

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-95-100

For citation: Andreeva EF. Deletion of 12 chromosome short arm with phenotypic manifestations of kidney cystozis: clinical observation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 95-100 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-95-100

Э.Ф. Андреева

ДЕЛЕЦИЯ КОРОТКОГО ПЛЕЧА 12-Й ХРОМОСОМЫ С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ КИСТОЗА ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

E.F. Andreeva

DELETION OF 12 CHROMOSOME SHORT ARM WITH PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF KIDNEY CYSTOZIS: CLINICAL OBSERVATION

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

РЕФЕРАТ

Делеция 12р (del12p; синонимы: partial deletion of the short arm of chromosome 12; partial monosomy of chromosome 12p; partial monosomy of the short arm of chromosome 12) относится к орфанным заболеваниям (ORPHA: 316244; МКБ-10: Q93.5) и характеризуется разнообразием фенотипических проявлений. Представлена взаимосвязь описанных за 40 лет локусов-кандидатов короткого плеча 12-й хромосомы с фенотипическими проявлениями при del12p, однако редко предметом изучения являлась патология органов мочевой системы при del12p. М. Stumm и соавт. (2007) указывают на тазовую дистопию кистозных почек при данной мутации. Нами описано клиническое наблюдение мальчика с кистозом почек, развитием неонатального острого повреждения почек, с исходом в хроническую болезнь почек, отставанием в психомоторном и физическом развитии, косоглазием, ДМПП, микрогнатией, ларингомаляцией при интерстициальной делеции короткого плеча 12-й хромосомы.

Ключевые слова: кисты, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, делеция 12р

ABSTRACT

Deletion 12p (del12p; synonyms: partial deletion of the short arm of chromosome 12; partial monosomy of chromosome 12p; partial monosomy of the short arm of chromosome 12) relates to orphan diseases (ORPHA: 316244; ICD-X: Q93.5) and is characterized by a variety of phenotypic manifestations. The connection of loci candidates 12 chromosome's short arm with phenotypic manifestations at del12p is described over 40 years of, but rarely the subject of study was the pathology of the urinary system while del12p. M. Stumm et all (2007) indicate pelvic dystopia of cystic kidneys in this mutation. We describe the boy's clinical observation with cystic kidney disease, the development of neonatal Acute Kidney Injury, with an outcome in Chronic Kidney Disease, lag in neurological and physical development, strabismus, atrial septal defect, micrognatia, laryngomalacia in the short arm interstitial deletions of 12 chromosomes.

Keywords: cysts, acute kidney injury, chronic kidney disease, deletion of 12p

ВВЕДЕНИЕ

Делеция 12p (del12p; синонимы: partial deletion of the short arm of chromosome 12; partial monosomy of chromosome 12p; partial monosomy of the short arm of chromosome 12) относится к орфанным заболеваниям (ORPHA: 316244; МКБ-10: Q93.5) и

Андреева Э.Ф. 194100, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-66; E- mail: A-Elvira@yandex.ru

характеризуется разнообразием фенотипических проявлений, редко с патологией почек [1–6].

Кистозы почек – гетерогенная группа заболеваний, включающая все случаи образования кист в почках. Кисты в почках встречаются при многих наследственных заболеваниях и синдромах. «Поликистозная болезнь почек» («Polycystic kidney disease») или поликистоз почек включает в себя случаи образования множественных кист в паренхиме обеих почек [2]. Наследственные формы

болезни (аутосомно-рецессивный и аутосомнодоминантный поликистоз почек) встречаются у большинства пациентов с поликистозной болезнью почек. Поликистоз почек диагностируют при наследственных синдромах, которые нередко являются результатом мутации de novo.

Делеция (утрата) — потеря участка хромосомы в концевой части (терминальная делеция) или в средней части (интерстициальная делеция) хромосомы. Клинические проявления делеции зависят от длины утерянного участка хромосомы. Эта редкая хромосомная мутация (аберрация, перестройка) связана с утратой части короткого плеча 12-й хромосомы. С 1974 года описано около 50 случаев делеции del12p(11.1—13.3) в мире. По

данным различных авторов, фенотипические проявления del12p у детей включали: отставание в психомоторном и физическом развитии, микроцефалию, гипоплазию зрительного нерва, косоглазие, лицевой дисморфизм (эпикант, широкая переносица, гипоплазия ноздрей, маленькие уши), олигодонтию (уменьшение количества зубов, «неполнозубость»), брахидактилию, гипоплазию полового члена, гемангиому, артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые аномалии (ДМЖП, ДМПП), изменение структуры волос и ногтей (ломкие, тонкие), «втянутые» соски (табл. 1) [4–19]. В литературе нам встретилось лишь одно описание кистозных почек с тазовой дистопией у плода с del12p(11.21–13.2) [1].

Таблица 1 / Table 1

Характерные фенотипические проявления и локусы-кандидаты при интерстициальной делеции 12р (составлено по данным литературы) [4–19]

Specific phenotypic manifestations and candidate loci in interstitial 12p deletion (based on the literature) [4–19]

	Локус 12р						Ссылка		
p11.1	p11.2	p12.1	p12.2	p12.3	p13.1	p13.2	p13.3		
		(ДМПП, ДМ			алия, сердечно-сосудистые гия и другие лицевые дис-			Stumm M. и соавт. (2007) [1]	
						Аутизм		Leyser М. и соавт. (2016) [2]	
	психомото	фалия, отста орном развит льного нерва изм	ии, атро-					Норре А. и соавт. (2014) [4]	
легкого,	отсутствие		очной арт	осомы – косоглаз ерии, лицевой ди			•	Mayeda К. и соавт. (1974) [5]	
	о-сосудист инодактили		і, отставаі	ние в психомотор	ном развити	и, лицевой	дисмор-	Тепсопі R. и соавт. (1975) [6]	
Микроце	ефалия							Malpuech G. и соавт. (1975)	
		Микроцефа аномалии	алия, серд	ечно-сосудистые				Orye E., Craen M. (1975) [8]	
				Микроцефалия				Magenis E. и соавт. (1981) [9]	
Микроцефалия							Boilly-Dartigalongue В. и соавт (1985) [10]		
	подобные ставание	Э СТИГМЫ, ГИ В ПСИХОМОТО	поплазия орном ра	палии, Тернер- п гениталий, от- звитии, лицевой их конечностей				Fryns J.P. и соавт. (1990) [11]	
	I	индром (асф оофиягрудно						Nagai Т. и соавт. (1995) [12]	
	Артериаль	ьная гиперте	нзия					Bahring S. и соавт. (1997) [13]	
		1 ' ' '		ечно-сосудистые ия слуха и зрения				Glaser В. и соавт. (2003) [14]	
	Микроцес гипертенз	фалия, артер вия	оиальная					Lu Lu H.Y. и соавт. (2009) [15]	
Микроцефалия, косоглазие, эпикант, микроретрогнатия, сколиоз, аутизм							Soysal Y. и соавт. (2011) [16]		
					Умствен- ная отста- лость			Dimassi S. и соавт. (2013) [17]	
							Аутизм	Silva I.M. и соавт. (2014) [18]	

Представляем клиническое наблюдение патологии почек у ребенка с редкой хромосомной патологией (делецией короткого плеча 12-й хромосомы).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик А. (2016 г.р.) поступил в клинику нефрологии в возрасте 2 мес. Мама предъявляла жалобы на низкие прибавки в массе тела, беспокойство, плач, отсутствие самостоятельного сосания, беспокойство во сне, срыгивания после каждого кормления. Из анамнеза известно, что беременность матери протекала на фоне маловодия, острой респираторной вирусной инфекции, задержки внутриутробного развития плода с 32-й недели. Роды 3, путем кесарева сечения на 41 неделе, меконий в околоплодных водах. Масса при рождении 2300 г, длина тела 49 см, 7/8 баллов по шкале Апгар. Кисты в почках и других органах пренатально и сразу после рождения не выявлены. У родителей пробанда и сибсов кистозных почек, кист в печени, поджелудочной железе, селезенке, щитовидной железе по результатам УЗИ не выявлено.

В связи с отсутствием прибавок в массе тела ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. По данным ЭХО-КГ выявлен дефект межпредсердной перегородки, по рентгенограмме костей черепа – лакунарный остеопороз. Внутриутробные инфекции не подтверждены. На 24-й день жизни отмечена клиника пиелонефрита с острым повреждением почек (ОПП): повышение температуры тела до фебрильных цифр, беспокойство, ускорение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СРБ, лейкоцитурия, бактериурия. Диагностировано ОПП – снижение почасового диуреза (менее 0,5 мл/кг/ч), скорости клубочковой фильтрации (11,6 мл/мин), повышение уровня креатинина (0,171 ммоль/л), мочевины (21,8)ммоль/л), гиперкалиемия (6,0 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,69 ммоль/л), метаболический ацидоз). При УЗИ впервые в возрасте 1 мес выявлены множественные мелкие кисты (справа до 3,5 мм; слева до 2 мм в диаметре) в паренхиме обеих гипоплазированных почек. Восстановления функции почек у ребенка с ОПП не достигнуто.

В связи с выявлением у ребенка врожденного порока развития сердца (дефект межпредсердной перегородки), врожденного порока развития гортани (ларингомаляция), микроглоссии, микрогнатии, отставания в физическом (микросомия, гипотрофия II степени) и психомоторном развитии, мышечной гипотонии, сходящегося

косоглазия, кривошеи, признаков рахита пробанд и родители обследованы в городском диагностическом (медико-генетическом) (Санкт-Петербург). У ребенка выявлена структурная перестройка короткого плеча хромосомы 12, возникшая de novo. Кариотип аномальный мужской: 46, XY, der(12) de novo. При проведении молекулярно-цитогенетического исследования (FISH) уточнен характер структурной аномалии, подтверждена интерстициальная делеция в коротком плече 12-й хромосомы. По результату FISH: del(12)(p)ish12psubtel(8M16/ SP6X2), 12qsubtel(VIJyRM2196X2)del(12)(p) ish12(wep12++). По представленному заключению генетика цитогенетической лаборатории (зав.лабораторией – канд. мед. наук М.В. Прозорова) городского диагностического (медикогенетического) центра, аберрантная хромосома 12 состоит из материала, специфичного хромосоме 12, и содержит по одной копии последовательностей, гомологичных соответствующим областям: субтеломерной области короткого плеча хромосомы 12 (локализована в субтеломерной области короткого плеча хромосомы 12), субтеломерной области длинного плеча хромосомы 12 (локализована в субтеломерной области длинного плеча хромосомы 12) и содержит интерстициальную делецию в коротком плече.

Катамнез. В возрасте 2 лет масса тела ребенка составляет 7400 г, рост 76 см. Артериальное давление 80/45–85/50 мм рт. ст. Сохраняются повышение креатинина и мочевины крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, анемия легкой степени тяжести, протеинурия, гиперпаратиреоз. В посеве мочи значимой бактериурии нет. По результатам УЗИ почек объем почек составил 9,3 см³ (правая) и 3,9 см³ (левая), в паренхиме обеих почек множественные кисты до 5–7 мм в диаметре. В табл. 2 представлены клинико-лабораторные характеристики у мальчика А. (2016 г.р.) в катамнезе (2 года).

Констатирован исход ОПП в ХБП СЗ (повышение креатинина крови, снижение СКФ по расчетной формуле Schwartz, почечный канальцевый ацидоз, гиперпаратиреоз, лабильная артериальная гипертензия, анемия, отставание в росте и развитии).

ОБСУЖДЕНИЕ

Кистозы почек при наследственных заболеваниях и синдромах включены в классификации кистозных болезней почек [21, 22]. Хромосомные заболевания чаще возникают de novo и редко

Таблица 2 / Table 2

Клинико-лабораторные характеристики у мальчика А. (2016 г.р.) в катамнезе (2 года) Clinical and laboratory findings in boy (2016 year of birth) during 2-years follow-up

арактеристика Показатели			Норма
	24 дня	2 года	
Физическое развитие	Гипотрофия 2 ст.	БЭН 3 ст.	
Артериальное давление, мм рт. ст.	65/45	85/50 (лабильная)	80/40-94/62
Гемоглобин, г/л	98	101	110–120
Эритроциты, ×10 ¹² /л	2,7	4,73	3,66-5,08
Ретикулоциты, ‰	16	3	1–8
Железо сыворотки, мкмоль/л	6,2	7,7	7,1– 17,9
рН крови	7,242	7,36	7,37–7,45
рСО ₂ , мм рт. ст	31	32,9	32–45
рО ₂ , мм рт. ст	72	58,4	83–108
Дефицит оснований (ВЕ), ммоль/л	-21,0	-5,1	-2,3+2,3
HCO ₃ -, ммоль/л	11,3	18,8	24–28
Креатинин крови, ммоль/л	0,171	0,094	0,027 - 0,062
Мочевина, ммоль/л	21,8	17,60	1,8-6,0
СКФ (Schwartz), мл/мин	11,6	39,3	2-8 нед.: 66±25; 2-12 лет: 133±27
Калий крови, ммоль/л	6,0	4,6	3,5-5,3
Натрий крови, ммоль/л	135	138	136–146
Кальций крови, ммоль/л	2,0	2,33	2,25–2,75
Фосфор крови, ммоль/л	2,69	1,83	1,3-2,3
Паратиреоидный гормон, пг/мл	_	195,1	12 — 95
Активный ренин крови, пг/мл	_	43,1	3,3–31,71
Суточная протеинурия, г/сут	0,15	0,11	Отрицательная
Глюкозурия, ммоль/л	2,8	Отрицательная	Отрицательная
Бактериурия, КОЕ/мл	E. coli 10 ⁶	Staph. epidermidis 10 ²	Стерильно
Гематурия	Отрицательная	+	Отрицательная
Размеры почек по УЗИ	S(RD)=6,12 см ²	V(RD)=9,3 см ³	13,2-19,7-22,6 см ³
	S(RS)=5,0 cm ²	V(RS)=3,9 см ³	12,6-19,5-23,1 см ³
Кисты в паренхиме обеих почек	Множественные	Множественные	
Размер кист в почках, мм	2–3,5	5–7	
Внепочечные кисты	Нет	Нет	
Диагноз	ОПП по АКІΝ [24]	XБП C3 по NKF KDOQI [25]

(3–5%) наследуются от родителей. Хромосомные нарушения в большинстве случаев приводят к внутриутробной гибели плода, выкидышам или мертворождению, у новорожденных встречаются с частотой 0,6–1%. В МКБ-10 под рубрикой «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» классифицированы под шифром Q00–Q99. Внешними признаками, указывающими на возможность наличия хромосомных нарушений, являются: отставание в психомоторном и физическом развитии, карликовость, черепно-лицевой дисморфизм, пороки развития внутренних органов.

Нами изучен катамнез детей и подростков с поликистозом почек [22, 23]. В данном клиническом наблюдении мы представили случай кистоза обеих почек в сочетании с врожденным пороком развития сердца (дефект межпредсердной перегородки), врожденным пороком развития гортани (ларингомаляцией), микроглоссией, микрогнатией, отставанием в физическом (микросомия, белковоэнергетическая недостаточность III степени) и психомоторном развитии, мышечной гипотонией, сходящимся косоглазием, кривошеей, признаками рахита при хромосомной мутации.

М. Stumm и соавт. (2007) представили описание плода женского пола с тазовой дистопией кистозных почек при интерстициальной делеции короткого плеча 12-й хромосомы [del(12)(p11.21p13.2)], возникшей de novo, выявленные пренатально изменения генотипа и фенотипа послужили поводом для прерывания беременности [1].

В нашем клиническом наблюдении, согласно критериям классификации ОПП, у ребенка в неонатальном периоде развилось острое повреждение почек [24]. Ренальными причинами развития

ОПП явились кистоз обеих гипоплазированных почек, острый пиелонефрит. Особенностью кистоза почек у данного пациента являются отрицательный семейный анамнез, отсутствие внепочечного расположения кист, мелкие кисты в почках по всей паренхиме в сочетании с уменьшением объема обеих почек (а не с увеличением как при аутосомно-рецессивном поликистозе почек) при сравнении с нормами объема почек [25].

У пациента с хромосомной мутацией (del12p), сочетанным дефектом межпредсердной перегородки, ларингомаляцией, микроглоссией, микрогнатией, кривошеей, мышечной гипотонией и кистозом обеих гипоплазированных почек констатирован исход ОПП в ХБП С3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлено клиническое наблюдение кистоза почек в сочетании с врожденными пороками развития сердца, гортани, лицевым дисморфизмом, отставанием в физическом и психомоторном развитии, кривошеей, мышечной гипотонией в структуре редкого хромосомного нарушения, возникшего de novo, интерстициальной делеции короткого плеча 12-й хромосомы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Stumm M, Klopocki E, Gasiorek-Wiens A et al. Molecular cytogenetic characterisation of an interstitial deletion 12p detected by prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2007; 27: 475–478. doi: 10.1002/pd
- 2. Андреева ЭФ, Папаян АВ, Савенкова НД. Поликистоз почек. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша, СПб., 2008; 121–143 [Andreeva EF, Papayan AV, Savenkova ND. Polikistoz pochek. V: Papayan AV, Savenkova ND, red. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Levsha, SPb., 2008; 121–143]
- 3. Leyser M, Dias BL, Coelho AL et al. 12p deletion spectrum syndrome: a new case report reinforces the evidence regarding the potential relationship to autism spectrum disorder and related developmental impairments. *Molecular Cytogenetics* 2016; 9: 75–87. doi: 10.1186/s13039-016-0278-0
- 4. Hoppe A, Heinemeyer J, Klopocki E et al. Interstitial 12p deletion involving more than 40 genes in a patient with postnatal microcephaly, psychomotor delay, optic nerve atrophy, and facial dysmorphism. *Meta Gene* 2014; 2: 72–82. doi: 10.1016/j. mgene.2013.10.014
- 5. Mayeda K, Weiss L, Lindahl R, Dully M. Localization of the Human Lactate Dehydrogenase B gene on the Short Armo f Chromosome 12. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 59–64
- 6. Tenconi R, Baccichetti C, Anglani F et al. Partial deletion of the short arm of chromosome 12(p11; p13). Report of a case. *Ann Genet* 1975; 18(2): 95–98
- 7. König JC, Titieni A, Konrad M. Neocyst Consortium. Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood. *Front Pediatr* 2018; 6: 24 doi: 10.3389/fped.2018.00024
- 8. Orye E, Craen M. Short arm deletion of chromosome 12: report of two new cases. *Humangenetik* 1975; 28(4): 335–342
- 9. Magenis E, Brown MG, Chamberlin J et al. Resolution of breakpoints in a complex rearrangemente by use of multiple

- staining techniques: confirmation of suspected 12p12.3 intraband by deletion dosage effect of LDHB. *Am J Med Genet* 1981; 9(2): 95–103. doi: 10.1002/ajmg.1320090203
- 10. Boily-Dartigalongue B, Rivière D, Junien C et al. A new case of partial monosomy of chromosome 12, del(12)(p11.01 to 12.109) confirming the location of the gene for lactate dehydrogenase B. *Annales De Génétique* 1985; 28(1): 55–57
- 11. Fryns JP, Kleczkowska A, Van den Berghe H. Interstitial deletion of the short armo f chromosome 12. Reporto f a new patient and review of the literature. *Annales De Génétique* 1990; 33(1): 43–45
- 12. Nagai T, Nishimura G, Kato R et al. Del(12)(p11.21p12.2) associated with an asphyxiating thoracic dystrophy or chondroectodermal dysplasialike syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55(1): 16–18. doi: 10.1002/ajmg.1320550106
- 13. Bahring S, Nagai T, Toka HR et al. Deletion at 12p in a Japanese child with brachydactyly overlaps the assigned locus of brachydactyly with hypertension in a Turkish family. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 732–735
- 14. Glaser B, Rossier E, Barbi E et al. Molecular cytogenetic analysis of a constitutional de novo insterstitial deletion of chromosome 12p in a boy with developmental delay and congenital anomalies. *AM J Med Genet A* 2003; 116: 66–70. doi: 10.1002/ajmg.a.10878
- 15. Lu HY, Cui YX, Shi YC et al. A girl with distinctive features of boerderline high blood pressure, short stature, characteristic brachydactyly, and 11.47 Mb deletion in 12p11.21-12p12.2 by oligonucleotide array CGH. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(10): 2321–2323. doi: 10.1002/ajmg.a.33030
- 16. Soysal Y, Vermeesch J, Davani NA et al. A 10.46 Mb 12p11.1-12.1 interstitial deletion coincident with a 0.19 Mb NRXN1 deletion detected by array CGH in a girl with scoliosis and autism. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(7): 1745–1752. doi: 10.1002/ajmg.a.34101
- 17. Dimassi S, Andrieux J, Labalme A et al. Interstitial 12p13.1 deletion involving GRIN2B in three patients with intellectual disability. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(10): 2564–2569. doi: 10.1002/ajmg.a.36079
- 18. Silva IM, Rosenfeld J, Antoniuk SA et al. A 1.5Mb terminal deletion of 12p associated with autism spectrum disorder. *Gene* 2014; 542(1): 83-86. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.058
- 19. 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 Clin* 2007; 11(2): 31. doi: 10.1186/cc5713
- 20. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416–1421
- 21. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012; 3 (выпуск 2): 34–47 [Andreeva EF, Savenkova ND. Kistozny`e bolezni pochek u detej (obzor literatury`). Nefrologiya 2012; 3 (vy`pusk 2): 34–47]
- 22. Андреева ЭФ. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016; 3: 60–68 [Andreeva EF. Katamnez detej i podrostkov s polikistozom pochek. Nefrologiya 2016; 3: 60–68]
- 23. Andreeva EF, Savenkova ND, Larionova VI. Long-term follow-up of 47 children with polycystic kidney disease (PKD). *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1513
- 24. Савенкова НД, Чемоданова МА, Панков ЕА. Острое повреждение почек у детей. *Нефрология* 2013; 4: 26–35 [Savenkova ND, Chemodanova MA, Pankov EA. Ostroe povrezhdenie pochek u detej. Nefrologiya 2013; 4: 26–35]
- 25. Трефилов АА, Иванова ИЕ, Родионов ВА. Ультразвуковые нормативы размеров почек у детей Чувашской Республики. Здравоохранение Чувашии 2011; 4: 86-91 [Trefilov AA, Ivanova IE, Rodionov VA. Ul'trazvukovy'e normativy' razmerov pochek u detej Chuvashskoj Respubliki. Zdravooxranenie Chuvashii 2011; 4: 86-91]

Сведения об авторах:

Андреева Эльвира Фаатовна, канд. мед. наук

194100, Санкт-Петербург, Литовская, л. 2. Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, ассистент кафедры факультетской педиатрии, педиатр, нефролог. Тел.: 416-52-66; A-Elvira@yandex.ru)

Elvira F. Andreeva, pediatrician, nephrologist, assistant of department of faculty pediatrics of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Affiliations: 194100 Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2, St.-Petersburg State Pediatric Medical University, Phone: (812)416-52-66; E-mail: A-Elvira@yandex.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 11.01.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 11.01.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 ЮБИЛЕИ ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2018 УДК 616.61-053.2 : 92 Вялкова DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-101-103

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА АЛЬБИНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ ВЯЛКОВОЙ

TO THE 70-TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR A.A.VYALKOVA

21 февраля 2018 года исполнилось 70 лет Альбине Александровне Вялковой — доктору медицинских наук профессору, академику Российской академии естествознания (РАЕ), заслуженному врачу Российской Федерации, заслуженному работнику здравоохранения, заведующей кафедрой факультетской педиатрии ФГБУ ВО Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России (ОрГМУ).

Альбина Александровна - выпускница Оренбургского государственного медицинского института (ОрГМИ) 1972 года. В 1978 году окончила очную аспирантуру и успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Характеристика факторов естественной резистентности при пиелонефрите у детей», выполненную под руководством д-ра мед.наук проф. В.А. Архиреевой и д-ра мед. наук проф. О.В. Бухарина. В 1990 году А.А. Вялкова блестяще защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоитерстициального нефрита у детей». А.А. Вялкова вначале работает ассистентом, доцентом, профессором кафедры клинической педиатрии ОрГМИ. В 1990 году после преобразования кафедры клинической педиатрии института д-ра мед. наук А.А. Вялкову избирают заведующей кафедрой факультетской педиатрии.

Проф. А.А. Вялкова является авторитетным в России педагогом, воспитавшим несколько поколений студентов в ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

В стенах ОрГМУ проф. А.А. Вялковой сформирована и плодотворно работает научная школа по педиатрической нефрологии, которая получила всеобщее признание в России и за рубежом. Под руководством проф. А.А. Вялковой выполнены и защищены 36 диссертаций, среди которых на соискание ученой степени доктора медицинских



наук 4 и 32 соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Под руководством проф. А.А. Вялкой успешно решаются методологические и клинические вопросы нефрологии и урологии, морфологии, микробиологии и биохимии, организации специализированной педиатрической нефрологической помощи.

Проф. А.А. Вялковой и её учениками плодотворно разрабатывается приоритетное научное направление по изучению механизмов формирования и прогрессирования хронической патологии почек у детей: абактериальной и бактериальной стадии тубулоинтерстициального поражения почек в детском возрасте; инфекции мочевой системы у детей (этиологический подход к диагностике, клиническое значение факторов персистенции уробактерий); хронической тубулоинтерстициальной болезни почек, ассоциированной с врожденными пороками органов мочевой системы,

рефлюкс-уропатией и нефропатией, нефролитиазом, сахарным диабетом, ожирением, экодетерминированными факторами.

В результате многолетних исследований, выполненных под руководством и лично проф. А.А. Вялковой, впервые установлен механизм латентного течения ренальной инфекции, определены патогенетические и этиологические факторы развития и прогрессирования энтеробактериального пиелонефрита, разработаны новые подходы к этиологической диагностике и лечению ренальной инфекции, как варианта эндогенной инфекции. На основании клинико-микробиологических исследований доказано клиническое значение факторов персистенции микроорганизмов.

Доказано влияние микробного тубулоинтерстициального воспаления на механизм нейрогуморальной регуляции, участвующей в развитии и формировании репродуктивного здоровья детей. Установлено влияние ренального процесса на гормональный дисбаланс организма, адаптивные гормональные механизмы в пре- и пубертатном периодах. Разработаны методические подходы к оценке риска формирования экологически детерминированных нефропатий.

Одним из важных и приоритетных направлений научной школы проф. А.В. Вялковой является разработка актуальной проблемы хронической болезни почек в детском возрасте. Следует без преувеличения сказать, что проф. А.А. Вялкова одна из первых в отечественной педиатрической литературе вынесла на обсуждение вопросы диагностики хронической болезни почек у детей в соответствии с международной классификацией.

По результатам серии исследований разработаны информативные методы ранней диагностики нефропатий и прогнозирования их прогрессирования у детей. Установлены ранние признаки ренального поражения, нарушений внутрипочечной гемодинамики и функции почек у больных с рефлюкс-уропатией и рефлюкс-нефропатией, уролитиазом, пороками органов мочевой системы и разработаны критерии ранней диагностики тубулоинтерстициального поражения у этих пациентов. Новые результаты научных исследований, выполненных под руководством проф А.А. Вялковой, защищены 10 авторскими свидетельствами и патентами.

Приоритетным для оренбургской научной школы проф. А.А. Вялковой является направление по совершенствованию специализированной педиатрической нефрологической помощи детям. Разработаны методологический подход в оцен-

ке нефрологической заболеваемости, медикоэкономические стандарты ранней диагностики, протоколы лечения заболеваний почек и научно обоснованы принципы организации детской нефрологической службы.

Под руководством проф. А.А. Вялковой разработаны и внедрены в практику здравоохранения Оренбургской области: трехэтапная система организации нефрологической помощи детям; скрининговая программа ранней диагностики патологии органов мочевой системы у детей; комплекс методов ранней диагностики инфекции органов мочевой системы, дизметаболических нефропатий, рефлюкс-нефропатии у детей.

Заслуженный врач РФ, проф. А.А. Вялкова внесла большой вклад в организацию и развитие специализированной педиатрической нефрологической помощи в стране.

Проф. А.А. Вялкова – автор более 850 научных трудов, среди которых 12 монографий, 1 учебник и главы в 6 руководствах, 18 методических писем и рекомендации МЗ РФ и 97 учебно-методических пособий.

Широко известны издания:

- 1. А.А. Вялкова, Н.Ю. Перепелкина, В.А. Архиреева. Специализированная медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы. М., Медицина, 2003; 168.
- 2. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей / Под ред. А.А. Вялковой, Н.Д. Савенковой, В.В. Длина, М.С. Игнатовой, Г.М. Летифова. М., Медакадемия. Оренбург, 2010; 253.
- 3. А.А. Вялкова, В.А. Гриценко. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей // Соматические болезни у детей. Под ред. М.С. Игнатовой. М.-Оренбург, 2002; 40-73.
- 4. А.А. Вялкова Организация детской нефрологической службы // Детская нефрология / Под ред. М.С. Игнатовой. М., ООО «Медицинское информационное агенство», 2011; 648-661.
- 5. А.А. Вялкова, В.В. Длин, И.М. Османов, С.Л. Морозов. Инфекция верхних отделов органов мочевой системы. Пиелонефрит. Руководство для врачей. Инфекция мочевой системы у детей / Под ред. В.В. Длина, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой. М., Оверлей, 2017; 145–188.
- 6. В.А. Дереча, А.А. Вялкова, В.В. Карпец, Г.И. Дереча. Расстройства личности и поведения у детей. Курс лекций (учебное пособие). «Медакадемия. Оренбург», 2017; 301.

Проф А.А. Вялкова ведет большую научно-общественную работу, являясь главным

педиатром-нефрологом Минздрава Оренбургской области, руководителем МНОО «Ассоциация нефроурологов», президентом Оренбургского регионального отделения «Союза педиатров России», членом президиума МОО «Творческое объединение детских нефрологов», членом The European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), The International Pediatric Nephrology Association (IPNA), председателем Комитета здравоохранения Общественной палаты Оренбургской области.

Проф. А.А. Вялкова – активный участник и организатор Российских и международных конференций и конгрессов. Проф. А.А. Вялкова организовала и провела в России 1997 году первую и в 2010 году четвертую международную школу педиатров-нефрологов под эгидой ESPN, IPNA.

За заслуги в деле развития отечественной педиатрической науки, здравоохранения и высшего образования проф. А.А. Вялкова удостоена звания «Заслуженный врач Российской Федерации» (1994), избрана членом-корреспондентом (2008) и академиком (2009) Российской академии естествознания, президиумом РАЕ ей присвоено звание «Заслуженный деятель науки и образования» (2008) и «Основатель научной школы» (2008), награждена президиумом РАЕ медалью «Имени В.И. Вернадского за успехи в развитии отечественной науки» (2008), медалью «В память 270-летия основания города Оренбурга» (2012).

Высокий профессионализм врача, ученого, пе-

дагога, фундаментальные научные труды, большая научно-общественная деятельность снискали Альбине Александровне Вялковой авторитет одного из выдающихся и известнейших педиатров страны.

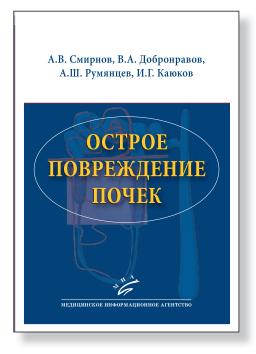
Заслуженный врач Российской Федерации проф. Альбина Александровна Вялкова свой 70-летний юбилей встречает в зените славы и всеобщего признания педиатрического и нефрологического научного сообщества, как всегда полна творческих сил, энергии и научных замыслов.

МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна» желают Альбине Александровне крепкого здоровья, творческого долголетия, новых научных свершений и побед.

МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В.Папаяна», МОО «Творческое объединение детских нефрологов», Н.Д. Савенкова, д-р мед. наук, профессор, заведующая и коллектив и кафедрой факультетской педиатрии, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.02.2018 Принята в печать: 22.03.2018 Article received: 20.02.2018 Accepted for publication: 22.03.2018 **PEKЛAMA** ADVERTISING



Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов)11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП11
	1.2. Эпидемиология ОПП21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП24
	Литература27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек
	(В.А. Добронравов)30
	2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию31
	2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия)35
	2.3. Тубулярный некроз40
	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 некроз59
	2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при
	тубулярном некрозе63
	2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка
	(гломерулярное ОПП)65
	2.4.1. ОПП при воспалительном поражении клубочков65
	2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии
	2.5. ОПП на фоне интерстициального воспаления
	(острый интерстициальный нефрит)71
	2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП74
	Литература
	1 /1

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	
	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)	
	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 неолигурических 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	
	4.1.2. Гиповолемический синдром	217
	4.1.3. Кардиоренальные синдромы	228
	4.1.4. Синдром интраабдоминальной гипертензии	
	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 быстропрогрессирующий	
	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	
	4.3.3. Острый гем-пигментный синдром	
	4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный	
	нефритический синдром	295
	Литература	
	1 /1	

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	
	5.2. Лечение преренального ОПП	320
	5.3. Лечение ренального ОПП	
	5.4. Лечение постренального ОПП	
	5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
	5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	
	5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	
	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)	
	6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей	
	6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	
	6.1.3. Этиология ОПП у детей	
	6.1.4. Диагностика ОПП у детей	
	6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей	
	6.1.6. Терапия ОПП у детей	
	6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей	
	Литература	
	6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев)	
	6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	
	6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	
	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)	
	6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	
	6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни	387
	6.3.3. Лечение ожоговой болезни	
	Литература	
	6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
	6.4.1. Терминология и определения	393
	6.4.2. Этиопатогенез	
	6.4.3. Эпидемиология	
	6.4.4. Клиника и диагностика	
	6.4.5. Профилактика и лечение	397
	6.4.6. Заключение	
	Литература	412
	6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе	
	(Т.В. Антонова, И.Г. Каюков)	
	Литература	428
	6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях	
	(И.Г. Каюков, Т.В. Антонова)	
	Литература	444
	6.7. Острое повреждение почек после трансплантации	
	гемопоэтических стволовых клеток	
	(К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
Приложен	ие (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	

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 нефрологовпедиатров (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 виле:

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

Юбилеи

Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научнопрактическое 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. 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 Propudeutics 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 чернобелом 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:» («Іп:») 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 2018 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его перевод в соответствии с данными на сайте Научной электронной библиотеки https://elibrary.ru.

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.

При ссылке на русскоязычный источник обязательно в квадратных скобках после него привести перевод на английский язык.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

ПРИМЕРЫ:

КНИГА

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015; 488 с [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASh, Kayukov IG. *Acute kidney injury*. MIA, M., 2015; 488 p]

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

ГЛАВА ИЗ КНИГИ

Каюков ИГ, Смирнов АВ. Концепция, классификация, эпидемиология ОПП. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015: 11–29 [Kayukov IG, Smirnov AV. The concept, classification, epidemiology of AKI. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASh, Kayukov IG. Acute kidney injury. M., MIA; 2015: 11–29]

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

СТАТЬЯ В ЖУРНАЛЕ

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1): 67–77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology* 2015; 19(1): 67–77]

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

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 ВИНИТИ, 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 $P\Phi$, 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.

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА

(размещен на сайте http://journal.nephrolog.ru)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору журнала «Нефрология» профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать». Подписные индексы: полугодовая подписка – 45860; годовая подписка – 47959.

